

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2015 (53) 2

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

Учредители: 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., 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. Смолен — профессор, Вена, Австрия

Е. Файст — ассистент профессора, Берлин, Германия

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova — Professor, 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 — 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

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

A. Gasparyan — Professor of Medicine, Birmingham, UK

N. Damianov — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia

M. Cutolo — Professor of Medicine, Genoa, Italy

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

E. Feist — Professor Assistant, Berlin, Germany



Фото на обложке:

Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф.
«Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике – значимость обзорного снимка таза».

Фрагмент обзорной рентгенограммы таза. КПС.
Двусторонний СИ стадии 2

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. Лила, 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. Zborovskiy, 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(2):116–225

© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Тел.: (495) 926-7814

Отпечатано в типографии «Логан»

Тираж — 3000 экз.

Подписной индекс в агентстве «Роспечать»

36 896

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации
основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата
и доктора медицинских наук.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

- Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. 120
Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Результаты лечения устекинумабом больных псориатическим артритом
в Российской Федерации по данным исследований PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 125
Корсакова Ю.Л., Годзенко А.А., Пчелинцева А.О., Григорьева О.Ю., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л.
- Влияние деносумаба на клинико-рентгенологические изменения при ревматоидном артрите. Предварительные результаты 134
Дыдыкина П.С., Петрова Е.В., Дыдыкина И.С., Смирнов А.В., Глухова С.И., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л.
- Клиническая гетерогенность раннего аксиального спондилоартрита:
анализ клинических и рентгенологических данных у больных крымской популяции 139
Петров А.В., Фурсова В.А.
- Интегральная жесткость артериальной системы и функция эндотелия у больных системной красной волчанкой 143
Терегулов Ю.Э., Хусаинова Д.К., Абдулганиева Д.И., Мухаметшина Ф.Н., Мангушева М.М.
- Коморбидность у больных ревматоидным артритом 149
Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П.
- Оценка активности ревматоидного артрита во время беременности и после родов. 155
Матьянова Е.В., Кошелева Н.М., Алекберова З.С., Александрова Е.Н.
- Сравнительная эффективность и переносимость современных методов терапии раннего ревматоидного артрита 162
Федоренко Е.В., Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е.
- Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования
РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). 169
Каратеев А.Е., Алексеева Л.И.

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

- Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита
в клинической практике – значимость обзорного снимка таза 175
Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф.

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Тучные клетки – ключевые участники патогенеза иммуновоспалительных заболеваний 182
Баглай Е.О., Дубиков А.И.

ОБЗОРЫ

- Поражение кишечника у больных спондилоартритами 190
Каратеев А.Е., Галушко Е.А.
- Безопасность голимумаба по данным клинических исследований. 200
Лукина Г.В., Сигидин Я.А.

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

- Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей
с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике 204
Каледа М.И., Никишина И.П.
- Вопросы классификации, клиническая картина и базисная терапия ювенильной склеродермии 214
Осминина М.К., Генне Н.А.

ДИСКУССИЯ

- Паллиативная помощь при спондилоартритах – есть ли в ней потребность? 220
Ребров А.П., Акулова А.И., Гайдукова И.З.

C O N T E N T S

EDITORIAL

- The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013 120
Balabanova R.M., Erdes Sh.F.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Results of ustekinumab treatment in patients with psoriatic arthritis
in the Russian Federation according to the data of PSUMMIT 1 and PSUMMIT 2 125
Korsakova Yu.L., Godzenko A.A., Pchelintseva A.O., Grigoryeva O.Yu., Denisov L.N., Nasonov E.L.
- Effect of denosumab on clinical and radiological changes in rheumatoid arthritis: Preliminary results 134
Dydykina P.S., Petrova E.V., Dydykina I.S., Smirnov A.V., Glukhova S.I., Alekseeva L.I., Nasonov E.L.
- Clinical heterogeneity of early axial spondyloarthritis: Analysis of clinical and radiological findings in Crimea's patients 139
Petrov A.V., Fursova V.A.
- Integral stiffness of the arterial system and endothelial function in patients with systemic lupus erythematosus 143
Teregulov Yu.E., Khusainova D.K., Abdulganieva D.I., Mukhametshina F.N., Mangusheva M.M.
- Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis 149
Nikitina N.M., Afanasyev I.A., Rebrov A.P.
- Assessment of rheumatoid arthritis activity during pregnancy and postpartum 155
Matyanova E.V., Kosheleva N.M., Alekberova Z.S., Aleksandrova E.N.
- Comparative efficiency and tolerability of current therapies for early rheumatoid arthritis 162
Fedorenko E.V., Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Luchikhina E.L., Karateev D.E.
- Estimation of diacerein tolerability in real clinical practice:
Results of the RACADA (Retrospective Assessment of Clinical Aspects of using Diaflex in osteoArthritis) 169
Karateev A.E., Alekseeva L.I.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis 175
Smirnov A.V., Erdes Sh.F.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21st CENTURY

- Mast cells are key participants in the pathogenesis of immunoinflammatory diseases 182
Baglay E.O., Dubikov A.I.

REVIEWS

- Bowel involvement in patients with spondyloarthritis 190
Karateev A.E., Galushko E.A.
- Golimumab safety according to clinical findings 200
Lukina G.V., Sigidin Ya.A.

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- Efficacy and safety of tocilizumab in children with systemic juvenile arthritis in clinical practice 204
Kaleda M.I., Nikishina I.P.
- Classification, clinical picture, and therapy of juvenile scleroderma 214
Osmnina M.K., Geppe N.A.

DISCUSSION

- Palliative care in spondyloarthritis: Is there a need for this? 220
Rebrov A.P., Akulova A.I., Gaidukova I.Z.

Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг.

Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф.

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:

Римма Михайловна Балабанова;
balabanova@iramn.ru

Contact:

Rimma Balabanova;
balabanova@iramn.ru

Поступила 11.11.14

Проведен анализ заболеваемости основными ревматическими заболеваниями (РЗ) взрослого населения России за 2012–2013 гг. на основании статистических отчетов Минздрава России (форма №12).

Среди взрослого населения России общая заболеваемость острой ревматической лихорадкой (ОРЛ) снизилась на 11,6% (с 1666 до 1474 случаев). Из 83 субъектов Федерации в 11 в 2013 г. не было зафиксировано ни одного случая ОРЛ. При расчете на 100 тыс. взрослого населения превышены показатели, по сравнению с общероссийскими, в Республике Ингушетия (21,0), Чеченской Республике (13,2), Чукотском автономном округе (26,2). Все случаи ОРЛ были впервые зарегистрированы. Общая заболеваемость хронической ревматической болезнью сердца среди взрослого населения имеет незначительную тенденцию к снижению по России – на 5,3% (со 182 286 до 172 687 случаев).

Общее число больных с болезнями костно-мышечной системы (БКМС) за анализируемый период возросло незначительно. Основную часть ревматологических больных из группы БКМС составляют пациенты с остеоартрозом (ОА) – более 4 млн, причем свыше половины из них (2 454 563) приходится на лиц старше трудоспособного возраста. Заболеваемость ОА по всем федеральным округам (ФО) имеет тенденцию к нарастанию. Среди воспалительных заболеваний суставов наиболее распространенными являются ревматоидный артрит (РА) – 286 тыс. больных, спондилопатии – 90 тыс. и остеопорозы – 152 тыс. Заболеваемость БКМС из расчета на 100 тыс. взрослого населения превышает среднероссийскую (14 205,5) в Северо-Западном (19 397,7), Приволжском (16 552,6), Сибирском (16 133,4) ФО. Заболеваемость РА на 100 тыс. населения в 2013 г. была несколько выше по сравнению с 2012 г. (241,4 и 245,6 соответственно). Выше среднероссийских показатели в Северо-Западном, Уральском, Дальневосточном и Приволжском ФО.

С 2011 г. рубрика «Анкилозирующий спондилит» (АС) заменена на «Спондилопатии», которая включает, помимо анкилозирующего спондилита (M45 по МКБ-10), другие воспалительные спондилопатии (M46), в том числе инфекционные, что не позволяет вычлнить воспалительные заболевания позвоночника, относящиеся к компетенции ревматолога. В 2010 г. число больных АС в России составило 39,8 тыс., в 2013 г. число больных со спондилопатиями достигло 89 тыс.

Заболеваемость системными поражениями соединительной ткани (СПСТ) остается достаточно стабильной. К сожалению, СПСТ включают различные нозологии – системную красную волчанку, системную склеродермию, системные васкулиты и др., что не позволяет уточнить динамику по конкретным заболеваниям.

В ряде субъектов Федерации заболеваемость реактивными артропатиями (РеА) выше, чем в среднем по России. Не исключено, что за РеА принимают не только артропатии, обусловленные ранее перенесенной кишечной и урогенитальной инфекцией, что приводит к гипердиагностике РеА.

Неравнозначна по ФО заболеваемость остеопорозом: от 226,5 на 100 тыс. взрослого населения в Сибирском ФО до 52,5 в Южном ФО, что, скорее всего, связано с отсутствием возможности инструментального обследования пациентов для выявления этой патологии.

Ключевые слова: заболеваемость; острая ревматическая лихорадка; болезни костно-мышечной системы.

Для ссылки: Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–124.

THE INCIDENCE AND PREVALENCE OF RHEUMATIC DISEASES IN RUSSIA IN 2012–2013

Balabanova R.M., Erdes Sh.F.

The incidence of major rheumatic diseases was analyzed in Russia's adult population in 2012–2013 on the basis of the statistical reports of the Ministry of Health of Russia (Form No. 12).

Among the adult population of Russia, the overall incidence of acute rheumatic fever (ARF) decreased by 11.6% (from 1666 to 1474 cases). No case of ARF was registered in 11 of the 83 subjects of the Federation in 2013. The incidence rates per 100,000 adult population compared to Russia's ones were higher in the Republic of Ingushetia (21.0%), the Chechen Republic (13.2%), and the Chukotka Autonomous District (26.2%). All cases of ARF were first notified. The overall incidence rates of chronic rheumatic heart diseases among Russia's adult population tend to reduce slightly [by 5.3% (from 182,286 to 172,687 cases)].

In the period in question, the total number of patients with musculoskeletal diseases (MSD) slightly rose. The bulk of rheumatic patients from the MSD group are more than 4 million patients with osteoarthritis (OA), half of them (2,454,563) being those who are older than able-bodied age. The incidence of OA tends to increase in all Federal Districts (FD). The most common joint inflammatory diseases are rheumatoid arthritis (RA) (286,000 cases), spondylopathies (90,000 cases), and osteoporosis (152,000 cases). The incidence rates of MSD per 100,000 adult population are higher in the North-Western (19,397.7), Volga (16,552.6), and Siberian (16,133.4) FD than Russia's mean rate (14,205.5). There were somewhat higher incidence rates of RA per 100,000 population in 2013 than in 2012 (241.4 and 245.6, respectively). The rates in the North-Western, Ural, Far Eastern, and Volga FDs are higher than the mean Russian ones.

In 2011, the rubric of «Ankylosing spondylitis» (AS) was replaced by that of «Spondylopathies» that, besides AS (ICD-10 M45), encompasses other inflammatory spondylopathies (M46), including infectious one, which does not allow single out the spinal inflammatory diseases under a rheumatologist's competence. In Russia, there were 39,800 patients with AS in 2010 and as many as 89,000 patients with spondylopathies in 2013.

The incidence of systemic connective tissue diseases (SCTD) remains rather stable. Unfortunately, SCTDs include different nosological entities (systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, systemic vasculitides, etc.), which cannot refine trends in the incidence of specific diseases.

In a number of the Federation's subjects, the incidence rate of reactive arthritis (ReA) is higher than Russia's mean one. It is not inconceivable that not only arthropathies caused by prior enteric and urogenital infection are taken as ReA, leading to the hyperdiagnosis of ReA.

The incidence of osteoporosis varies in FDs: from 226.5 per 100,000 adult population in the Siberian FD to 52.0 in the Southern FD, which is most likely to be associated with the fact that an instrumental examination cannot be made in patients to detect this pathology.

Key words: incidence; acute rheumatic fever; musculoskeletal diseases.

For reference: Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120–124.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-120-124>

В статистических отчетах Министерства здравоохранения России по заболеваемости населения ревматические заболевания (РЗ) представлены острой ревматической лихорадкой (ОРЛ), хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС), а также болезнями костно-мышечной системы (БКМС), среди которых в компетенцию ревматолога входят ревматоидный артрит (РА), реактивные артропатии (РеА), частично спондилопатии, остеоартрозы (ОА), остеопороз (ОП), системные поражения соединительной ткани (СПСТ), а также псориазический артрит (ПсА). В отчетах Минздрава России представлены данные по общей заболеваемости взрослого населения, в том числе у лиц старше трудоспособного возраста (женщин старше 50 лет, мужчин старше 60 лет). Заболеваемость по обращаемости в лечебные учреждения (форма №12) не позволяет провести сопоставления по федеральным округам (ФО) из-за различной численности населения в них. Наиболее информативны данные, рассчитанные на 100 тыс. населения.

В медицинской периодике последних лет уделяется сравнительно мало внимания проблемам, связанным с ОРЛ, которая в основном поражает детей и подростков. Однако даже после выздоровления от первого эпизода ОРЛ у 60–65% больных развиваются пороки сердца. Повторные атаки ОРЛ способствуют развитию ХРБС, которая нередко приводит к развитию сердечной недостаточности с последующей необходимостью хирургического вмешательства [1, 2].

БКМС находятся на ведущих позициях по уровню негативного влияния на современное общество, что определяется постоянно нарастающей их распространенностью, поражением практически всех возрастных групп населения, склонностью к хронизации, неуклонному прогрессированию, ранней инвалидизации, снижению качества жизни, высокой стоимостью болезни [3, 4].

Сложность и дороговизна эпидемиологических исследований при хронических неинфекционных болезнях, к каковым относятся БКМС, делает особенно ценными ежегодные статистические отчеты Минздрава России о заболеваемости населения. При этом следует учитывать, что данные о заболеваемости, регистрируемые по обращаемости жителей страны в государственные лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ), могут не совпадать с истинной распространенностью РЗ [5]. Статистические показатели, безусловно, отражают социальный масштаб проблемы, а их систематический анализ позволяет судить о существующих тенденциях в динамике заболеваемости [6].

Нами проведен анализ заболеваемости основными РЗ взрослого населения России за 2012–2013 гг. на основании статистических отчетов Минздрава России за этот период.

Среди взрослого населения России общая заболеваемость ОРЛ остается низкой с ежегодной тенденцией к снижению (табл. 1). За анализируемый период она снизилась на 11,6% (с 1666 до 1474 случаев). В 2013 г. из 83 субъектов Федерации в 11 не было зафиксировано ни одного случая ОРЛ, единичные случаи заболевания (от 1 до 10) зафиксированы в 40 регионах. Более 100 взрослых заболели ОРЛ в Московской области (n=153), Чеченской Республике (n=109), республиках Башкортостан (n=107) и Татарстан (n=162). При расчете на 100 тыс. взрослого населения значительно превышены показатели по сравнению с общероссийскими в Республике Ингушетия (21,0), Чеченской Республике (13,2), Чукотском автономном округе (26,2). Все случаи ОРЛ были впервые зарегистрированы.

Несмотря на ежегодное снижение числа больных ОРЛ, общая заболеваемость ХРБС среди взрослого населения имеет незначительную тенденцию к сниже-

Таблица 1 Заболеваемость ОРЛ и ХРБС и их распространенность среди взрослого населения России в 2012–2013 гг.

ФО	ОРЛ		ХРБС		ХРБС с впервые установленным диагнозом	
	всего больных	на 100 тыс. населения	всего больных	на 100 тыс. населения	всего	на 100 тыс. населения
Россия в целом	1666/1474	1,4/1,3	182 286/172 687	156,5/148,3	9716/9618	8,3/8,3
ЦФО	343/265	1,1/0,8	42 012/38 928	129,6/120,0	1682/1475	5,2/4,5
СЗФО	203/163	1,8/1,4	14 276/13 104	124,9/114,6	898/799	7,9/7,0
ЮФО	111/82	1,0/0,7	13 704/13 497	120,9/119,1	971/986	8,6/8,3
СКФО	249/244	3,6/3,5	17 150/16 924	246,4/242,6	1780/1735	25,6/24,9
ПФО	427/423	1,8/1,7	51 655/46 949	213,1/194,1	2109/1940	8,7/8,0
УФО	67/82	0,7/0,8	15 045/14 515	154,3/148,9	614/724	7,7/9,9
СФО	161/133	1,0/0,9	21 782/21 148	142,0/138,1	1182/1517	7,7/9,9
ДВФО	100/80	2,0/1,6	6359/7338	127,0/146,9	466/420	9,3/8,4

Примечание. В числителе – показатели 2012 г., в знаменателе – 2013 г. (в табл. 1–3); федеральные округа: ЦФО – Центральный, СЗФО – Северо-Западный, СКФО – Северо-Кавказский, ПФО – Приволжский, УФО – Уральский, СФО – Сибирский, ДВФО – Дальневосточный.

Таблица 2 Заболеваемость БКМС и их распространенность среди взрослого населения России (2012–2013)

Заболевание	Всего больных	На 100 тыс. населения	Всего с впервые установленным диагнозом, абс.	На 100 тыс. с впервые установленным диагнозом
БКМС	16 547 425/16 588 672	14 205,5/14 247,4	3 624 780/3 542 604	3111,8/3042,6
РА	281 163/286 005	241,4/245,6	27 786/29 140	23,9/25,0
РеА	46 779/49 802	40,2/42,8	18 569/19 561	15,9/16,8
ПсА	16 799/17 280	14,4/14,8	2410/2701	2,1/2,3
Спондилопатии	90 524/89 023	77,7/76,5	15 128/13 331	13,0/11,4
СПСТ	59 507/55 856	51,1/48,0	9111/7700	7,8/6,6
ОА	3 996 889/4 112 364	3431,2/3532,0	775 118/778 777	665,4/668,9
ОП	151 035/152 321	129,7/130,8	25 570/24 260	22,0/20,8

нию по России в целом – на 5,3% (со 182 286 до 172 687 случаев). По заболеваемости ХРБС на 100 тыс. взрослого населения лидируют субъекты СКФО: Республика Ингушетия (630,6), Чеченская Республика (457,3), Кабардино-Балкарская (381,2), а также Чувашская Республика (441,2), Республика Саха (Якутия) – 494,8. При расчете на 100 тыс. населения больных с первично установленным диагнозом ХРБС более чем в 2 раза больше, чем в среднем по России, было в Белгородской (20,7) и Новгородской (17,4) областях, Кабардино-Балкарской Республике (27,1), республиках Тыва (31,4), Саха (Якутия) – 29,5, Камчатском крае (31,0), Чукотском автономном округе (28,8), Чеченской Республике (79,8) и особенно Республике Ингушетия (139,0). Таким образом, при существенном снижении заболеваемости ОРЛ, число больных ХРБС остается достаточно высоким.

Как следует из табл. 2, общее число больных с БКМС за анализируемый период возросло незначительно. Основную часть ревматологических больных из группы БКМС составляют пациенты с ОА – более 4 млн. Среди воспалительных заболеваний суставов наиболее распространенными являются РА (286 тыс. больных), спондилопатии (90 тыс.) и ОП (152 тыс.).

Заболеваемость БКМС из расчета на 100 тыс. взрослого населения превышает среднероссийскую (14 205,5) в СЗФО (19 397,7), ПФО (16 552,6), СФО (16 133,4). В СКФО заболеваемость БКМС самая низкая (7526,0). По всем нозологическим формам, кроме СПСТ, отмечается прирост по сравнению с 2012 г.

Как следует из табл. 3, заболеваемость РА имеет тенденцию к повышению в 2013 г. по сравнению с предыдущим годом. Несколько выше среднероссийских показатели в СЗФО, УФО, ДВФО и значительно выше –

в ПФО. При анализе заболеваемости РА по субъектам Федерации отмечено превышение относительно средней по России в республиках Карелия и Коми, Архангельской области, Ненецком автономном округе, республиках Башкортостан, Марий Эл, Мордовия, Татарстан, Самарской, Новгородской областях (более 300 на 100 тыс. населения). Обращает на себя внимание высокая заболеваемость РА в республиках Ингушетия (738,2), Кабардино-Балкария (593,2), Саха (Якутия) – 658,8.

Заболеваемость РеА, в два раза превышающая среднероссийскую, зарегистрирована в Ростовской области, республиках Башкортостан, Марий Эл, Мордовия, Хакасия, Саха (Якутия), Еврейской автономной области, Сахалинской области, Алтайском крае, Владимирской области, Кабардино-Балкарии, Республике Тыва. Неблагоприятная ситуация по заболеваемости РеА отмечается в СКФО: республиках Дагестан (268,6), Ингушетия (265,3), Чеченской Республике (203,1), также в Республике Чувашия ПФО (264,2).

С 2011 г. рубрика «Анкилозирующий спондилит» (АС) заменена на «Спондилопатии», которая включает, помимо АС (М45 по МКБ-10), другие воспалительные спондилопатии (М46), в том числе инфекционные, что не позволяет вычленивать воспалительные заболевания позвоночника, относящиеся к компетенции ревматолога. В 2010 г. число больных АС составляло в России 39,8 тыс., в 2013 г. число больных со спондилопатиями достигло 89 тыс.

Заболеваемость ПсА значительно ниже, чем другими воспалительными заболеваниями суставов. Превышают средние по России показатели по СКФО (48,0 в 2012 г. и 58,0 в 2013 г.), а в СФО, напротив, эти показатели значительно ниже – 7,7 и 8,1 соответственно.

Таблица 3 Заболеваемость РЗ на 100 тыс. взрослого населения России по ФО в 2012–2013 гг.

Регион	РА	РеА	Спондилопатии	ПсА	СПСТ	Артрозы	ОП
Россия в целом	241,4/245,6	40,2/42,8	77,7/76,5	14,4/14,8	51,1/48,0	3431,2/3532,0	129,7/130,8
ЦФО	196,2/199,3	23,9/21,7	62,7/56,3	14,8/14,5	51,7/42,2	3384,0/3433,8	135,6/136,7
СЗФО	243,2/258,1	36,3/29,9	86,3/90,7	15,7/14,6	50,4/48,6	4472,4/4584,7	136,3/141,3
ЮФО	178,2/183,0	33,1/49,1	62,3/55,1	12,3/12,2	50,6/41,5	2923,3/2977,7	51,8/52,5
СКФО	274,4/294,1	143,7/139,2	93,7/105,0	48,0/58,0	51,8/74,1	1679,2/1894,6	62,4/66,0
ПФО	322,2/320,3	37,6/44,8	82,3/84,3	11,0/10,2	49,4/50,1	3827,8/3905,9	98,1/94,5
УФО	247,2/254,1	36,8/37,4	71,2/58,8	10,5/12,0	57,7/48,1	2741,4/2896,4	134,9/141,8
СФО	227,7/229,0	39,4/45,9	69,6/86,4	7,6/8,1	48,9/47,1	3863,6/4050,7	226,9/226,5
ДВФО	255,4/253,8	44,5/46,3	157,9/123,0	10,7/10,2	46,6/48,3	2738,1/2801,3	122,8/127,9

За анализируемые годы заболеваемость СПСТ остается достаточно стабильной с некоторой тенденцией к снижению, за исключением СКФО, где отмечено повышение этого показателя с 51,8 до 74,1. К сожалению, СПСТ включают различные нозологии – системную красную волчанку, системную склеродермию, системные васкулиты и др., что не позволяет уточнить, за счет каких заболеваний произошел прирост показателей.

Основную часть ревматологических больных из группы БКМС составляют пациенты с ОА – свыше 4 млн, причем более половины из них (2 454 563) приходится на лиц старше трудоспособного возраста.

Заболеваемость ОА по всем ФО имеет тенденцию к нарастанию. Превышают среднероссийские показатели СЗФО и СФО. В ЦФО высокие показатели отмечены в Белгородской (4516,3), Владимирской (4724,2), Тверской (4374,1) и Тульской (4488,5) областях; в СЗФО – в республиках Карелия (5291,0), Коми (4577,3), Санкт-Петербурге (6662,8); в ПФО – в Чувашии (5931,6), Самарской области (5170,1); в СФО – в Алтайском крае (5756,8). В ЮФО и СКФО, напротив, распространенность ОА ниже среднероссийской.

Неравнозначна по ФО заболеваемость ОП: от 226,5 на 100 тыс. взрослого населения в СФО до 52,5 в ЮФО, что связано, скорее всего, с отсутствием возможности инструментального обследования пациентов для выявления этой патологии.

Представляет интерес сравнение распространенности РЗ среди различных возрастных групп взрослого населения (табл. 4).

Как следует из табл. 4, с увеличением возраста почти вдвое возрастает распространенность РА, спондилопатий, артрозов, ОА, снижается лишь распространенность РеА.

Представленный выше анализ заболеваемости РЗ взрослого населения России демонстрирует постоянный прирост показателей практически для всех нозологий. Исключением является ОРЛ, заболеваемость которой в стране остается низкой, за исключением СКФО, что требует специального анализа в отношении достоверности диагностики фарингита: во всех ли зарегистрированных случаях он был вызван β-гемолитическим стрептококком группы А. Высокая заболеваемость ХРБС, по всей вероятности, обусловлена не только гипердиагностикой «ревматических» пороков сердца, но, возможно, и недостаточно активной терапией ОРЛ.

В СКФО, а также в ряде субъектов Федерации по сравнению с общероссийскими показателями выше заболеваемость РеА. Не исключено, что за РеА принимаются не только артропатии, обусловленные ранее перенесенной кишечной и урогенитальной инфекцией, но и другие болезни.

Прирост распространенности РА может быть результатом активного информирования практикующих врачей о новых достижениях в диагностике и лечении

РА, особенно его ранней стадии [7, 8]. В последнее время особое внимание уделялось диагностике АС, частота которого по эпидемиологическим данным значительно выше, чем по обращаемости в ЛПУ. Официальные данные по распространенности спондилоартритов можно подвергнуть сомнению, учитывая сложность интерпретации рентгенологических проявлений сакроилиита, а также длительные периоды отсутствия боли воспалительного характера в спине. Включение в стандарты обследования новых методов исследования (компьютерная и магнитно-резонансная томография) будет способствовать получению объективных данных о поражении позвоночника и достоверности постановки диагноза АС [9].

По мере старения населения возрастает число больных ОА, удельный вес которого в общей численности БКМС значителен по сравнению с воспалительными заболеваниями суставов. Это обусловлено не только увеличением числа лиц пожилого возраста, но и особым вниманием ревматологов и общественности к этой проблеме. В последние годы особое внимание уделяется ранней диагностике болезни, разяснению необходимости снижения массы тела, роли подвижного образа жизни, возможности и необходимости использования широкого спектра лекарственных средств структурно-модифицирующего действия для лечения ОА.

Разброс распространенности ОП по регионам России, скорее всего, объясняется недостаточной обеспеченностью оборудованием для определения минеральной плотности кости, а также недостаточной информированностью врачей и населения о значимости этой патологии в развитии таких осложнений, как переломы позвоночника, шейки бедра и других отделов скелета, нередко приводящих не только к инвалидизации, но и к летальному исходу [10].

Для решения сложнейших задач по своевременной диагностике, лечению и реабилитации больных РЗ необходимо взаимодействие ревматологов и врачей общей практики, учитывая явную недостаточность квалифицированных ревматологов в стране. Существенную помощь могут оказать общественные организации, ассоциации больных, которые широко пропагандируют здоровый образ жизни, разясняют эффективность соблюдения рекомендованных врачом схем лечения.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Таблица 4 Сравнение заболеваемости РЗ на 100 тыс. всего взрослого населения и лиц старше трудового возраста (2013)

Население	Диагноз						
	РА	РеА	спондилопатии	ПсА	СПСТ	ОА	ОП
Взрослое	245,6	42,8	76,5	14,8	48,0	3532,0	130,8
Лица старше трудового возраста	436,3	32,6	100,1	15,9	58,4	7418,0	328,9

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмина НН, Медынцева ЛГ, Мовсисян ГР. Острая ревматическая лихорадка у детей: 50-летний опыт наблюдения (от прошлого к будущему). Научно-практическая ревматология. 2010;(1):9–14. [Kuz'mina NN, Medyntseva LG, Movsisyan GR. Acute rheumatic fever in children: 50-year experience of observation (from the past to the future). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(1):9–14 (In Russ.)].
2. Белов БС. Острая ревматическая лихорадка и хроническая ревматическая болезнь. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 400–18. [Belov BS. Acute rheumatic fever and chronic rheumatic disease. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 400–18].
3. Насонова ВА, Фоломеева ОМ, Эрдес ШФ. Ревматические болезни в России в начале XXI века. Научно-практическая ревматология. 2003;(1):6–11. [Nasonova VA, Folomeeva OM, Erdes ShF. Rheumatic diseases in Russia in the early twenty-first century. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;(1):6–11. (In Russ.)].
4. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;(4):4–13. [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in populations of the adult population of Russia and the United States. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(4):4–13 (In Russ.)].
5. Галушко ЕА, Большакова ТЮ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования. Научно-практическая ревматология. 2009;(1):11–7. [Galushko EA, Bol'shakova TYu, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases in the adult population of Russia according to epidemiological studies. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;(1):11–7 (In Russ.)].
6. Заболеваемость взрослого населения России в 2013 г. Статистические материалы. Части III, IV, VII, VIII. Москва; 2014. [*Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2013 g. Statisticheskie materialy. Chasti III, IV, VII, VIII* [The incidence of the adult population of Russia in 2013. Statistical materials. Part III, IV, VII, VIII]. Moscow; 2014].
7. 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.)].
8. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Современное состояние проблемы раннего артрита. Научно-практическая ревматология. 2010;(4 прил.2):27–31. [Karateev DE, Luchikhina EL. Current status of early arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(4 прил.2):27–31 (In Russ.)].
9. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–7. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365–7 (In Russ.)].
10. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Состояние проблемы диагностики и лечения остеопороза в реальной клинической практике (пилотное исследование). Современная ревматология. 2014;(2):47–51. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Current state of diagnosis and treatment of osteoporosis in real-life clinical practice (a pilot study). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):47–51. (In Russ.)].

Результаты лечения устекинумабом больных псориатическим артритом в Российской Федерации по данным исследований PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2

Корсакова Ю.Л.¹, Годзенко А.А.², Пчелинцева А.О.¹, Григорьева О.Ю.³, Денисов Л.Н.¹, Насонов Е.Л.¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²Кафедра ревматологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; ³Janssen, фармацевтическое подразделение ООО «Джонсон & Джонсон»
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;
³121614 Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Johnson & Johnson's Janssen Pharmaceuticals
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
²2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125522;
³17, Krylatskaya St., Build. 3, Moscow 121614

Контакты: Юлия Леонидовна Корсакова
yulkorsakova@bk.ru

Contact: Yulia Korsakova;
yulkorsakova@bk.ru

Поступила 09.12.14

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника, энтезисов, ассоциированное с псориазом. Ведущую роль в развитии воспаления при псориазе и ПсА играют Т-хелперы 17-го типа (Th17), поэтому в настоящее время активно исследуются различные генно-инженерные биологические препараты, влияющие на интерлейкины (ИЛ) 17 и 23. Для оценки эффективности и переносимости лечения устекинумабом (УСТ) больных ПсА были проведены рандомизированные плацебоконтролируемые исследования III фазы PSUMMIT 1 (NCT01009086, EudraCT 2009-012264-14) и PSUMMIT 2 (NCT01077362, EudraCT 2009-012265-60).

Материал и методы. В исследовании PSUMMIT 1 принимали участие 152 российских больных активным ПсА (≥ 5 болезненных и ≥ 5 припухших суставов, уровень С-реактивного белка ≥ 3 мг/л), которых случайным образом (методом динамической централизованной рандомизации на основе алгоритма системы интерактивного голосового ответа) распределили в три группы (соотношение 1:1:1): больные 1-й группы получали подкожно 45 мг УСТ, 2-й группы — 90 мг УСТ, 3-й группы — плацебо (ПЛ) исходно, через 4 нед и далее каждые 12 нед. Через 16 нед больным с уменьшением менее чем на 5% числа болезненных и припухших суставов назначали 45 мг УСТ (если они принадлежали к группе ПЛ) или 90 мг УСТ (если они принадлежали к группе 45 мг УСТ). Пациентам, получавшим ПЛ, вводили 45 мг УСТ на 24-й, 28-й неделях и далее каждые 12 нед. Длительность лечения составила 2 года. Ответ на терапию оценивали по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). В исследовании PSUMMIT 2 были включены 40 российских больных, принимавших ранее или в настоящее время базисные противовоспалительные препараты и/или нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы фактора некроза опухоли α . Больные были рандомизированы в группы, получавшие УСТ 45 или 90 мг либо ПЛ исходно и на 4-й неделе; затем — 1 раз в 12 нед. Последнюю дозу УСТ вводили на 40-й неделе. Наблюдение продолжалось до 60-й недели.

Результаты и обсуждение. В исследовании PSUMMIT 1 через 24 нед УСТ в дозах 45 и 90 мг достоверно чаще обеспечивал 20% улучшение по критериям ACR, чем ПЛ (39,2; 44,0 и 15,7% соответственно; $p < 0,01$); ответ на лечение сохранялся до 52-й недели. В исследовании PSUMMIT 2 через 24 нед 20% улучшение по критериям ACR на фоне лечения УСТ в дозах 45 и 90 мг отмечалось значительно чаще, чем в группе ПЛ (64,3; 57,1 и 16,7% соответственно; $p < 0,01$); ответ на лечение сохранялся до 52-й недели. Среди 150 больных из России в исследовании PSUMMIT 1, получавших УСТ в среднем в течение 45,1 нед, неблагоприятные реакции (НР) наблюдались у 62 (41,3%), серьезные НР — у 6 (4,0%). Среди 40 больных ПсА, принимавших участие в исследовании PSUMMIT 2 в России, всего НР наблюдались у 25 (62,5%), причем серьезных НР не было.

Заключение. Результаты исследований PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 в российской популяции указывают, что лечение УСТ способствовало достоверному уменьшению выраженности симптомов ПсА и характеризовалось хорошей переносимостью.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; устекинумаб.

Для ссылки: Корсакова ЮЛ, Годзенко АА, Пчелинцева АО и др. Результаты лечения устекинумабом больных псориатическим артритом в Российской Федерации по данным исследований PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):125–133.

RESULTS OF USTEKINUMAB TREATMENT IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS IN THE RUSSIAN FEDERATION ACCORDING TO THE DATA OF PSUMMIT 1 AND PSUMMIT 2 Korsakova Yu.L.¹, Godzenko A.A.², Pchelintseva A.O.¹, Grigoryeva O.Yu.³, Denisov L.N.¹, Nasonov E.L.¹

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease of the joints, vertebral column, and entesises, which is associated with psoriasis. T helper type 17 cells (Th-17) play a leading role in the development of inflammation in psoriasis and PsA so different biologicals affecting interleukins (IL) 17 and 23 are being intensively investigated. Randomized, placebo-controlled Phase III PSUMMIT 1 (NCT01009086, EudraCT 2009-012264-14) and PSUMMIT 2 (NCT01077362, EudraCT 2009-012265-60) studies were undertaken to evaluate the efficiency and tolerability of ustekinumab (UST) treatment in PsA patients.

Subjects and methods. The PSUMMIT 1 study covered 152 Russian patients with active PsA (≥ 5 tender and ≥ 5 swollen joints; C-reactive protein ≥ 3 mg/l) who were randomly (using the dynamic centralized randomization method on the basis of an interactive voice response algorithm) divided into three groups (at a 1:1:1 ratio): 1) subcutaneous UST 45 mg; 2) UST 90 mg; 3) placebo (PL) at baseline, 4 weeks later, and then every 12 weeks). After 16 weeks the patients showing a less than 5% reduction in the number of tender and swollen joints were given UST 45 mg (if they belonged to the PL group) or 90 mg (if they were in the UST 45-mg group). The PL-receiving patients were given UST 45 mg at weeks 24 and 28 and then every 12 weeks. The treatment duration was 2 years. A therapeutic response was estimated by the American College of Rheumatology (ACR) response criteria. The PSUMMIT 2 study enrolled 40 Russian patients who had previously received or were currently receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or nonsteroidal anti-inflammatory drugs and tumor necrosis factor- α inhibitors. The patients were randomized to

the groups of those receiving UST 45 mg or 90 mg or PL at baseline and at week 4, then once every 12 weeks. The last dose of UST was given at week 40. The follow-up lasted until week 60.

Results and discussion. In the PSUMMIT 1 study, 24-week administration of UST 45 mg and 90 mg significantly more frequently ensured a 20% improvement according to the ACR criteria than that of PL (39.2; 44.0, and 15.7%, respectively; $p < 0.01$); the therapeutic response persisted until week 52. In the PSUMMIT 2, following 24 weeks, the UST 45-mg and 90-mg groups considerably more often showed a 20% improvement according to the ACR criteria than the PL group (64.3, 57.1, and 16.7%, respectively; $p < 0.01$); the therapeutic response persisted until week 52. Among 150 Russian patients taking UST, on the average, for 45.1 weeks in the PSUMMIT 1 study, 62 (41.3%) were observed to have adverse events (AE) that were serious in 6 (4.0%). Among 40 PsA patients who participated in the PSUMMIT 2 study in Russia, AEs were seen in a total of 25 (62.5%) patients, serious AEs being absent.

Conclusion. The results of the PSUMMIT 1 and PSUMMIT studies in the Russian population indicated that UST treatment contributed to a significant reduction of PS symptoms and exhibited a good tolerability.

Key words: psoriasis; psoriatic arthritis; ustekinumab.

For reference: Korsakova YuL, Godzenko AA, Pchelintseva AO, et al. Results of ustekinumab treatment in patients with psoriatic arthritis in the Russian Federation according to the data of PSUMMIT 1 and PSUMMIT 2. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):125–133.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-125-133>

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника, энтезисов, ассоциированное с псориазом, входящее в группу спондилоартритов (СпА). Поражение кожи и опорно-двигательного аппарата приводит к значительному снижению качества жизни больных ПсА и потере трудоспособности. Такие больные нуждаются в эффективном лечении, которое должно облегчать физический и психологический дискомфорт.

Прогресс в понимании патогенеза псориаза и ПсА, в том числе роли Т-клеток и цитокинов, имел решающее значение для развития биологической терапии. Полученные в современных исследованиях данные убедительно свидетельствуют об участии интерлейкина 17 (ИЛ17) и ИЛ23 в патогенезе СпА, включая ПсА [1]. Ведущую роль в развитии воспаления при псориазе и ПсА играют Т-хелперы 17-го типа (Th17), поэтому в настоящее время активно исследуются различные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), влияющие на ИЛ17 и ИЛ23 [2–7].

Устекинумаб (УСТ) относится к новому классу ГИБП. Он обладает селективным воздействием на ИЛ12 и ИЛ23, специфически связываясь с общей для них субъединицей p40. УСТ представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса иммуноглобулина G1 каппа (IgG1κ). Нарушения регуляции ИЛ12 и ИЛ23 лежат в основе множества иммунных заболеваний, включая ПсА, а связывание УСТ с общей субъединицей ИЛ12/23p40 может эффективно влиять на течение ПсА.

Эффективность и безопасность УСТ изучались в крупных международных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях (РПКИ) при псориазе. Поскольку в ранее проведенных исследованиях RHOENIX 1 и RHOENIX 2 [4, 5] системного изучения влияния УСТ на ПсА предусмотрено не было, для оценки этого влияния было проведено РПКИ II фазы C0743T10 [7]. В нем изучалась эффективность препарата УСТ в дозе 90 мг у 146 больных ПсА, которым без достаточного эффекта проводилось стандартное лечение с использованием метотрексата (МТ), глюкокортикоидов (ГК) и/или ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНОα). УСТ в большей степени, чем плацебо (ПЛ), снижал выраженность симптомов и повышал качество жизни у больных ПсА. Позднее были проведены РПКИ III фазы PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 (Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trials of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis) [8, 9]. Характеристика этих трех исследований приведена в табл. 1.

Исследование PSUMMIT 1

PSUMMIT 1 – РПКИ III фазы, проведенное в 104 клинических центрах 14 стран. В исследование были включены взрослые больные ПсА, у которых сохранялась высокая активность заболевания, несмотря на проводимую терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) в течение 3 мес и более, либо нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в течение 4 нед и более, либо их комбинацией, или имеющие непереносимость данных видов терапии. Активным считался ПсА при наличии ≥ 5 болезненных (из 68) и ≥ 5 припухших суставов (из 66), уровня С-реактивного белка (СРБ) ≥ 3 мг/л (верхняя граница нормы 10 мг/л) и бляшечного псориаза при осмотре или в анамнезе.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на три группы: первая получала подкожно 45 мг УСТ, вторая – 90 мг УСТ, третья – ПЛ исходно, через 4 нед и далее каждые 12 нед. Через 16 нед больных с уменьшением ЧБС и ЧПС менее чем на 5% считали преждевременно выбывшими и назначали 45 мг УСТ (если они принадлежали к группе ПЛ) или 90 мг УСТ (если они принадлежали к группе 45 мг УСТ). Больным, получавшим 90 мг УСТ, продолжали маскированное введение препарата. Пациентам, получавшим ПЛ и не выбывшим из исследования, УСТ вводился по 45 мг на 24-й, 28-й неделях и далее каждые 12 нед. В группе УСТ пациенты на 20-й и 24-й неделях получали только инъекции ПЛ для сохранения маскирования. Сопутствующую терапию продолжали до 52-й недели.

Оценка эффективности терапии (PSUMMIT 1)

Эффективность лечения оценивали по критериям ACR и индексу DAS28, определявшемуся с использованием уровня СРБ (DAS28-СРБ). Тяжесть псориаза оценивали на основании индекса PASI у пациентов с псориазом, исходно пораженным $\geq 3\%$ площади тела. Также для оценки функционального статуса использовался индекс HAQ [10]. Оценивали дактилит 20 пальцев кистей и стоп по шкале от 0 до 3 баллов (0 – нет дактилита, 3 – тяжелый дактилит). Болезненность энтезисов изучалась по 15 областям (0 – отсутствие, 1 – наличие) с использованием модифицированного для ПсА Маастрихтского индекса анкилозирующего спондилита и энтезита (MASSES). Активность СпА оценивали с помощью Батского индекса активности анкилозирующего спондилита (Bath ankylosing spondylitis disease activity index – BASDAI), который применяется при анкилозирующем спондилите (АС), но еще не одобрен для ПсА [11]. Основным показателем эффективности была доля пациентов с улучшением не менее чем на 20% по критериям ACR (ACR20) через 24 нед. Дополнительными показателями эффективности были число пациентов с улучшением

Таблица 1 Характеристика клинических исследований УСТ при ПсА

Исследования	Число больных	Доза	Результаты	Источник
Фаза II C0743T10	146	Больные ПсА получали УСТ по 90 и 63 мг еженедельно в течение 4 нед и ПЛ на 12-й и 16-й неделях или ПЛ еженедельно в течение первых 4 нед и УСТ по 63 мг на 12-й и 16-й неделях. Длительность наблюдения составила 36 нед	К 12 нед 20% улучшения по критериям ACR достигли 42% больных, получавших УСТ, и 14% получавших ПЛ. 50% и 70% улучшение по критериям ACR наблюдалось у 25 и 11% больных, получавших УСТ, 5 и 0% получавших ПЛ соответственно	[7]
Фаза III PSUMMIT 1	615	1-я группа получала подкожно 45 мг УСТ, 2-я – 90 мг УСТ, 3-я – ПЛ исходно, через 4 нед и далее каждые 12 нед. Через 16 нед больным с уменьшением ЧБС и ЧПС менее чем на 5% назначали 45 мг УСТ (если они принадлежали к группе ПЛ) или 90 мг УСТ (если они принадлежали к группе 45 мг УСТ). Пациентам, получавшим ПЛ, УСТ 45 мг вводили на 24-й, 28-й неделях и далее каждые 12 нед. Длительность лечения составила 2 года	Через 24 нед 20% улучшения по критериям ACR достигли 42,4% получавших УСТ по 45 мг и 49,5% в группе УСТ 90 мг, а в группе ПЛ – 22,8% ($p<0,0001$); ответ на лечение сохранялся до 52-й недели	[8]
Фаза III PSUMMIT 2	312	Больные получали УСТ по 45 или 90 мг либо ПЛ исходно и на 4-й неделе, затем – 1 раз в 12 нед. Последняя доза УСТ – на 40-й неделе. Наблюдение – до 60-й недели	Через 24 нед 20% улучшения по критериям ACR достигли 43,7% получавших УСТ по 45 мг и 43,8% получавших 90 мг, а в группе ПЛ – 20,2% ($p<0,001$). При назначении УСТ 50% улучшение по критериям ACR и 75% улучшение по индексу PASI отмечалось значительно чаще, чем при использовании ПЛ. Эффект лечения сохранялся в течение 52 нед	[9]

Примечание. ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, ACR – Американская коллегия ревматологов, PASI – индекс распространенности и тяжести псориаза.

по индексу PASI по крайней мере на 75%, улучшением по критериям ACR не менее чем на 50% (ACR50) и на 70% (ACR70) через 24 нед.

Статистический анализ. Для каждого оцениваемого показателя сначала выполнялось сравнение между общей группой, получавшей УСТ, и группой ПЛ. Если при данном сравнении уровень значимости превышал границу 0,05, проводилось попарное сравнение между каждым двумя из трех групп. Для заполнения утраченных показателей применялся метод переноса данных последнего наблюдения при наличии хотя бы одного критерия ACR. Пациенты, вышедшие из исследования или имевшие пропущенные данные до 24-й недели, считались не ответившими на лечение по большинству дополнительных оцениваемых показателей на 24-й неделе. При сравнении результатов лечения через 24 нед использовали критерий Кокрана–Мантеля–Хэнзеля для качественных показателей и дисперсионный анализ ван дер Вардена (т. е. ранговый анализ на основании нормального распределения [12]) для непрерывных переменных. В ходе статистического анализа данные о безопасности терапии у всех пациентов, хотя бы один раз принимавших исследуемый препарат, были суммированы.

В Российской Федерации были рандомизированы 152 больных, соответствовавших всем критериям включения в исследование и не имевших критериев исключения. Среди них было 69 (45,4%) мужчин и 83 (54,6%) женщины, средний возраст которых составил $45,9 \pm 14,5$ года в группе ПЛ, $45,4 \pm 10,1$ года в группе УСТ 45 мг и $46,1 \pm 10,6$ года в группе УСТ 90 мг (табл. 2). Средняя длительность ПсА в этих группах составляла соответственно $5,5 \pm 6,4$; $3,9 \pm 3,6$; $6,0 \pm 5,6$ года. В большинстве случаев наблюдалось сочетание спондилита с периферическим артритом [в трех группах – 83 (54,6%) больных]. Более чем у трети пациентов был выявлен дактилит одного или более пальцев, у 111 (73,02%) наблюдались энтезиты. У больных со спондилитом уровень BASDAI соответствовал высокой активности АС: в группе ПЛ он составлял в среднем $6,1 \pm 1,9$, в группе УСТ 45 мг – $7,1 \pm 1,6$, в группе УСТ 90 мг – $6,9 \pm 1,3$. Сред-

ний уровень СРБ составил соответственно $18,2 \pm 20,2$; $22,4 \pm 24,6$ и $23,9 \pm 20,9$ мг/л. Распространенность поражения кожи у 116 (76,3%) больных была $\geq 3\%$. МТ принимали 63 (41,4%) больных.

Результаты лечения устекинумабом в Российской Федерации (PSUMMIT 1)

Через 24 нед на фоне лечения УСТ по 45 и 90 мг значительно большая часть больных достигли ACR20, чем в группе ПЛ, – соответственно 20 (39%), 22 (44%) и 8 (16%), $p<0,01$ (табл. 3). ACR50 отмечалось соответственно у 13 (25%), 11 (22%) и 1 (2%) больного ($p<0,01$). ACR70 было достигнуто соответственно у 5 (10%), 5 (10%) и 1 (2%) больного.

Число пациентов, достигших существенного улучшения по критериям ACR, продолжало возрастать с 24-й по 52-ю неделю. 35 (73%) больных группы ПЛ, начавших получать УСТ с 24-й недели, к 52-й неделе продемонстрировали 20%, 17 (35,4%) – 50% и 8 (16,7%) 70% ответ по критериям ACR (табл. 4).

Согласно опубликованным данным по PSUMMIT 1, у больных ПсА, получавших МТ, ACR20 через 24 нед отмечалось несколько реже, но эти различия не были статистически достоверны [13].

Исходно диагностированный дактилит на фоне лечения УСТ в дозах 45 и 90 мг и ПЛ сохранялся через 24 нед соответственно у 14 (56%; $p=0,024$), 6 (33%; $p<0,01$) и 16 (89%) (табл. 5). При этом счет дактилита уменьшился на $-75,0 [-100,0; -33,3]\%$, $-100,0 [-100,0; -25,0]\%$ ($p<0,001$) и $0,0 [0,0; 36,4]\%$ соответственно.

Динамика проявлений энтезита у пациентов, получавших УСТ (число больных с энтезитами и индекс MASES), через 24 нед была сопоставима с группой ПЛ (см. табл. 5). Среди пациентов с исходно диагностированным спондилитом на фоне лечения УСТ в дозе 45 и 90 мг и ПЛ уменьшение BASDAI не менее чем на 20% отмечалось соответственно в 12 (48%; $p=0,047$), 12 (48%; $p=0,067$) и 6 (21%) случаях (см. табл. 5). Индекс PASI снизился на 75% и более в группе ПЛ у 10 (27,0%) больных,

Таблица 2 Характеристика пациентов, рандомизированных в Российской Федерации (PSUMMIT 1)

Показатель	ПЛ	УСТ	
		45 мг	90 мг
Число больных	51	51	50
Возраст, годы, M±SD	45,9±14,5	45,4±10,1	46,1±10,6
Пол, n (%):			
мужчины	23 (45,1)	24 (47,1)	22 (44,0)
женщины	28 (54,9)	27 (52,9)	28 (56,0)
Индекс массы тела, кг/м ² , M±SD	27,7±5,8	28,8±6,4	28,4±5,7
Клинические варианты ПсА, n (%):			
дистальный артрит	2 (3,9)	1 (2,0)	6 (12,0)
мутилирующий артрит	0	1 (2,0)	1 (2,0)
асимметричный артрит	4 (7,8)	9 (17,6)	5 (10,0)
полиартрит серонегативный	13 (25,5)	14 (27,5)	13 (26,0)
спондилит с периферическим артритом	32 (62,7)	26 (51,0)	25 (50,0)
Длительность течения ПсА, годы, M±SD	5,5±6,4	3,9±3,6	6,0±5,6
Длительность течения псориаза, годы, M±SD	14,6±11,6	12,9±9,7	16,8±10,9
ЧПС (0–66), M±SD	14,4±10,5	12,0±7,8	13,1±8,4
ЧБС (0–68), M±SD	25,0±15,4	23,4±14,8	25,2±14,3
DAS28, M±SD	5,2±1,2	5,2±0,9	5,3±1,1
Число больных с дактилитами, n (%)	19 (37,3)	25 (49,0)	19 (38,0)
Счет дактилитов (1–60), Me [25-й; 75-й перцентили]	9,0 [3,0; 13,0]	4,0 [2,0; 11,0]	5,0 [2,0; 11,0]
Число больных с энтезитами, n (%)	38 (74,5)	36 (70,6)	37 (74,0)
Индекс энтезита MASES (1–15), M±SD	4,9±4,3	5,2±3,3	5,9±3,5
BASDAI, M±SD	6,1±1,9	7,1±1,6	6,9±1,3
Число больных с распространенностью поражения кожи ≥3%, n (%)	37 (72,5)	43 (84,3)	36 (72,0)
Число больных, принимающих МТ, n (%)	21 (41,2)	16 (31,4)	26 (52,0)
Оценка пациентом боли по ВАШ, см, M±SD	5,8±1,8	6,5±2,1	6,6±1,8
Общая оценка пациентом активности заболевания по ВАШ, см, M±SD	6,1±1,8	6,7±1,8	6,8±1,6
Общая оценка врачом активности заболевания по ВАШ, см, M±SD	5,7±1,7	5,8±1,6	6,4±1,5
Индекс HAQ, M±SD	1,32±0,595	1,48±0,567	1,53±0,641
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	11,6 [5,6; 25,7]	14,6 [6,7; 27,5]	17,2 [8,5; 34,7]

Примечание. M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

в группе УСТ в дозе 45 мг у 36 (83,7%; $p < 0,001$) и в группе УСТ 90 мг – у 31 (86,1%; $p < 0,001$).

Через 52 нед в группе, получавшей в течение 24 нед ПЛ, а затем – УСТ в дозе 45 мг, число больных, имевших дактилит одного или более пальцев, составило 8 (44,4%) из 18, в группе УСТ 45 мг – 9 (36,0%) из 25, в группе 90 мг – 5 (27,8%) из 18, а счет дактилита значительно уменьшился по сравнению с исходным уровнем во всех трех группах (табл. 6).

Через 24 нед среди больных с исходным поражением ≥3% кожи на фоне лечения УСТ уменьшение PASI на 75 и 90% отмечалось значительно чаще, чем при использовании ПЛ ($p < 0,001$), а также на 90% по сравнению с ис-

ходным значением ($p < 0,001$; см. табл. 5). Через 52 нед у 82 (71,9%) из 114 получавших УСТ пациентов PASI уменьшился не менее чем на 75% и у 59 (51,7%) из 114 – на 90% и более (см. табл. 6).

Исследование PSUMMIT 2

В многоцентровое РПКИ III фазы PSUMMIT 2 включались пациенты с активным ПсА, в том числе ранее получавшие ингибиторы ФНО α . В России в исследование включены 40 больных. Анализировались те же показатели, что и в исследовании PSUMMIT 1.

Таблица 3 Оценка эффективности лечения по критериям ACR через 24 нед (PSUMMIT 1), n (%)

Показатель	ПЛ	УСТ	
		45 мг	90 мг
Число рандомизированных больных	51	51	50
ACR20	8 (15,7)	20 (39,2)	22 (44,0)
ACR50	1 (2,0)	13 (25,5)	11 (22,0)
ACR70	1 (2,0)	5 (9,8)	5 (10,0)

Таблица 4 Оценка эффективности лечения по критериям ACR через 52 нед (PSUMMIT 1), n (%)

Показатель	ПЛ →	УСТ	
	УСТ 45 мг*	45 мг	90 мг
Число рандомизированных больных	49	51	50
ACR20	35 (72,9)	31 (63,3)	29 (60,4)
ACR50	17 (35,4)	19 (38,8)	18 (37,5)
ACR70	8 (16,7)	12 (24,5)	7 (14,6)

Примечание. * – больные, прервавшие лечение УСТ, исключены из оценки эффективности (в табл. 4, 6, 9, 11, 13).

Таблица 5 Сравнение эффективности УСТ и ПЛ через 24 нед (PSUMMIT 1)

Показатель	ПЛ (n=51)	УСТ 45 мг (n=51)	p по сравнению с ПЛ	УСТ 90 мг (n=60)	p по сравнению с ПЛ
Число больных с дактилитом исходно	18	25		19	
Число больных с дактилитом ≥1 пальца на 24-й неделе ^a , n (%)	16 (88,9)	14 (56,0)	0,024	6 (33,3)	<0,001
Изменение счета дактилитов по сравнению с исходным уровнем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0,0; 36,4]	-75,0 [-100,0; -33,3]	<0,001	-100,0 [-100,0; -25,0]	<0,001
Число больных с энтезитом исходно	35	35		35	
Число больных с энтезитами на 24-й неделе ^b , n (%)	31 (83,8)	24 (66,7)	0,096	25 (69,4)	0,122
Изменение индекса энтезита (MASSES) по сравнению с исходным уровнем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [-66,7; 0,00]	-35,7 [-100,0; 0,0]	0,166	-36,9 [-100,0; 0,00]	0,267
Уменьшение BASDAI ^c , n (%):					
на 20%	6 (21,4)	12 (48,0)	0,047	12 (48,0)	0,067
на 50%	4 (14,3)	6 (24,0)	0,381	9 (36,0)	0,079
на 70%	0	4 (16,0)		3 (12,0)	
PASI ^d , Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,9 [2,9; 24,5] (n=36)	1,6 [0,3; 4,0] (n=43)		1,0 [0,2; 2,5] (n=35)	
Уменьшение PASI, n (%):					
на 50%	4 (11,1)	33 (76,7)	<0,001	26 (76,5)	<0,001
на 75%	10 (27,0)	36 (83,7)	<0,001	31 (86,1)	<0,001
на 90%	1 (2,7)	22 (51,2)	<0,001	18 (50,0)	<0,001
на 100%	0	7 (16,3)	0,011	8 (22,2)	0,003

Примечание. ^a – у пациентов с дактилитом ≥1 пальца исходно; ^b – у пациентов со значением MASSES ≥1 исходно; ^c – оценивался у пациентов со спондилитом и поражением периферических суставов исходно; ^d – у пациентов с псориазом ≥3% площади тела исходно (здесь и в табл. 10).

В исследование были включены больные ПсА, которые принимали ранее или в настоящее время БПВП и/или НПВП и которые ранее могли получать ингибиторы ФНОα. Больные были рандомизированы в группы, получавшие УСТ по 45 и 90 мг или ПЛ подкожно исходно и на 4-й неделе, затем один раз в 12 нед, последняя доза вводилась на 40-й неделе. Пациентам, получавшим ПЛ, через 24 нед его заменяли на УСТ, который вводился на 24-й и 28-й неделях, а затем 1 раз в 12 нед. Наблюдение за пациентами в целях контроля эффективности продолжалось до 52-й недели, а в целях контроля безопасности – до 60-й недели.

В число 40 рандомизированных больных входили 25 мужчин и 15 женщин, средний возраст которых составлял

в группе ПЛ 50,5±6,3 года, в группе УСТ 45 мг – 47,3±10,6 года и в группе УСТ 90 мг – 41,8±14,8 года. Среди них были пациенты с различными клиническими вариантами ПсА: 1 (2,5%) больной с мутилирующим артритом, 10 (25%) – с асимметричным артритом, 14 (35%) – с полиартритом, серонегативным по ревматоидному фактору, и 15 (37,5%) – с поражением осевого скелета и периферическим артритом (табл. 7). Исходно у 15 (37,5%) больных был выявлен дактилит и у 24 (60%) – энтезит. У большинства больных – 35 (87,5%) – псориазом было поражено ≥3% кожи.

После 24 нед лечения у больных, получавших УСТ в дозе 45 и 90 мг, улучшение ACR20 наблюдалось значительно чаще, чем в группе ПЛ, – соответственно у 9 (64%),

Таблица 6 Динамика показателей дактилита, энтезита и PASI через 52 нед после начала терапии (PSUMMIT 1)

Показатель	ПЛ →		
	УСТ 45 мг*	45 мг	90 мг
Число рандомизированных больных	49	51	50
Число больных с дактилитом исходно	18	25	19
Число больных с дактилитом ≥1 пальца на 52-й неделе, n (%)	8 (44,4)	9 (36,0)	5 (27,8)
Изменение тяжести дактилита по сравнению с исходным уровнем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-100,0 [-100,0; -12,8]	-100,0 [-100,0; -25,0]	-100,0 [-100,0; -63,6]
Число больных с энтезитом исходно, n	35	35	35
Число больных с энтезитами на 52-й неделе, n	13 (37,1)	20 (57,1)	20 (57,1)
Изменение индекса энтезита (MASSES) по сравнению с исходным уровнем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-100,0 [-100,0; -33,3]	-66,7 [-100,0; -20,0]	-66,7 [-100,0; 0,0]
Число больных с поражением кожи ≥3% исходно, n	35	43	36
PASI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,8 [0,0; 3,6]	1,2 [0,3; 3,0]	0,3 [0,0; 2,1]
Уменьшение PASI, n (%):			
на 50%	30 (85,7)	36 (87,8)	33 (94,3)
на 75%	25 (71,4)	30 (73,2)	27 (77,1)
на 90%	16 (45,7)	23 (56,1)	20 (57,1)
на 100%	11 (31,4)	7 (17,1)	15 (42,9)

Таблица 7 Характеристика пациентов, рандомизированных в Российской Федерации (PSUMMIT 2)

Показатель	ПЛ	УСТ	
		45 мг	90 мг
Число больных	12	14	14
Возраст, годы, М±SD	50,5±6,3	47,3±10,6	41,8±14,8
Пол, п (%):			
мужчины	7 (58,3)	7 (50,0)	11 (78,6)
женщины	5 (41,7)	7 (50,0)	3 (21,4)
Длительность течения ПсА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,9 [1,4; 4,59]	4,9 [3,3; 6,3]	0,9 [0,7; 2,1]
Длительность течения псориаза, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,4 [3,9; 17,3]	5,8 [4,3; 24,6]	3,3 [1,2; 11,2]
Индекс массы тела, кг/м ² , М±SD	33,2±7,9	29,2±5,3	26,6±5,40
Клинические варианты ПсА, п (%):			
дистальный артрит	0	0	0
мутилирующий артрит	0	1 (7,1)	0
асимметричный артрит	3 (25,0)	2 (14,3)	5 (35,7)
полиартрит серонегативный	4 (33,3)	5 (35,7)	5 (35,7)
спондилит с периферическим артритом	5 (41,7)	6 (42,9)	4 (28,6)
ЧПС(0–66), М±SD	9,0±5,4	14,1±9,2	11,2±7,5
ЧБС(0–68), М±SD	17,7±12,6	22,7±11,7	16,9±11,7
DAS28, М±SD	5,2±1,2	5,4±1,3	4,8±1,4
Число больных с дактилитами, п (%)	4 (33,3)	5 (35,7)	6 (42,9)
Счет дактилитов (1–60), М±SD	2,5±1,9	15,4±14,4	4,8±4,1
Число больных с энтезитами, п (%)	8 (66,7)	9 (64,3)	7 (50,0)
Индекс энтезита MASES (1–15), М±SD	3,6±3,2	4,2±3,1	5,6±4,8
BASDAI, М±SD	7,3±1,8	7,5±1,3	7,1±1,7
Процент поражения кожи псориазом, М±SD	23,0±17,9	33,2±31,4	27,4±25,5
Число больных с поражением 3% кожи, п (%)	10 (83,3)	12 (85,7)	13 (92,9)
PASI, М±SD	15,5±11,8	21,2±16,2	15,2±10,2
Число больных, принимающих МТ, п (%)	7 (58,3)	10 (71,4)	9 (64,3)
Оценка пациентом боли по ВАШ, см, М±SD	6,7±2,1	7,1±1,4	5,8±2,2
Общая оценка пациентом активности заболевания по ВАШ, см, М±SD	7,1±1,7	6,6±1,4	5,8±2,1
Общая оценка врачом активности заболевания по ВАШ, см, М±SD	5,8±0,9	6,2±1,4	5,5±1,6
Индекс HAQ, М±SD	1,7±0,7	1,4±0,5	1,2±0,5
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16,8 [5,9; 29,3]	19,4 [2,6; 48,2]	10,4 [2,8; 75,9]

8 (57%) и 2 (17%). ACR50 отмечалось у 4 (29%), 5 (36%) и 1 (8%) больного, ACR70 — у 1 (7%), 2 (14%) и 1 (8%) соответственно (табл. 8).

За период с 24-й по 52-ю неделю лечения увеличилось число больных с ответом по ACR20/50/70 (табл. 9). При этом у значительной доли больных во всех трех группах отмечалось ACR50: в группе, которая получала в течение 24 нед ПЛ, а с 24-й недели — УСТ 45 мг, — у 6 (50,0%) больных, в группе УСТ 45 мг — у 9 (69,2%), УСТ 90 мг — у 8 (61,5%).

Среди 15 больных, имевших дактилит одного и более пальцев, в течение 24 нед динамика его проявлений на фоне лечения УСТ и ПЛ существенно не различалась,

а через 52 нед дактилит был выявлен всего у 3 больных (1 из 5 в группе УСТ 45 мг и 2 из 6 в группе УСТ 90 мг; табл. 10, 11). Изменение в течение 24 нед счета дактилита по сравнению с исходным уровнем, выраженное в процентах, в группах УСТ было незначительно более выраженным, чем в группе ПЛ ($p > 0,05$). Через 52 нед данный показатель в группе ПЛ→УСТ 45 мг уменьшился на $100,0 \pm 0,0\%$, в группе УСТ 45 мг — на $91,9 \pm 18,1\%$ и в группе УСТ 90 мг — на $54,2 \pm 74,9\%$. Среди больных с сопутствующим спондилитом через 24 нед снижение BASDAI на 20% наблюдалось в группе ПЛ у 3 (75,0%), в группах УСТ 45 и 90 мг — у 5 (83,3%) и 1 (33,3%) больного соответственно.

Таблица 8 Оценка эффективности лечения по критериям ACR через 24 нед (PSUMMIT 2), п (%)

Показатель	ПЛ	УСТ	
		45 мг	90 мг
Число рандомизированных больных	12	14	14
ACR20	2 (16,7)	9 (64,3)	8 (57,1)
ACR50	1 (8,3)	4 (28,6)	5 (35,7)
ACR70	1 (8,3)	1 (7,1)	2 (14,3)

Таблица 9 Оценка эффективности лечения по критериям ACR через 52 нед (PSUMMIT 2), п (%)

Показатель	ПЛ → УСТ 45 мг*	УСТ	
		45 мг	90 мг
Число рандомизированных больных	12	14	14
ACR20	11 (91,7)	10 (76,9)	11 (84,6)
ACR50	6 (50,0)	9 (69,2)	8 (61,5)
ACR70	2 (16,7)	4 (30,8)	7 (53,8)

Таблица 10 Сравнение эффективности УСТ и ПЛ через 24 нед (PSUMMIT 2)

Показатель	ПЛ	УСТ 45 мг	р по сравнению с ПЛ	УСТ 90 мг	р по сравнению с ПЛ
Число пациентов с дактилитом ^а исходно	4	5		6	
Число больных с дактилитом ≥1 пальца на 24-й неделе	3 (75,0)	3 (60,0)	0,739	2 (40,0)	0,370
Изменение тяжести дактилита по сравнению с исходным уровнем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-30,0 [-80,0; 0,0]	-59,5 [-100,0; 0,0]	0,875	-100,0 [-100,0; -50,0]	0,682
Число пациентов с энтезитом ^б исходно	8	9		7	
Число больных с энтезитами на 24-й неделе, п (%)	6 (75,0)	5 (55,6)	0,468	3 (50,0)	0,377
Изменения индекса энтезита по сравнению с исходным уровнем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-16,7 [-87,5; 0,0]	-80,0 [-100,0; 0,0]	0,651	-80,0 [-100,0; -46,7]	0,208
Уменьшение BASDAI, п (%):					
на 20%	3 (75,0)	5 (83,3)	1,000	1 (33,3)	0,225
на 50%	0	3 (50,0)	0,134	0	НД
на 70%	0	3 (50,0)	0		
PASI ^с , Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [3,0; 16,2]	1,4 [0,5; 8,1]		0,7 [0,3; 1,5]	
Уменьшение PASI, п (%):					
на 50%	3 (30,0)	9 (75,0)	0,049	11 (84,6)	0,011
на 75%	2 (20,0)	8 (66,7)	0,045	11 (84,6)	0,003
на 90%	1 (10,0)	6 (50,0)	0,068	9 (69,2)	0,007
на 100%	0	2 (16,7)	0,231	2 (15,4)	0,199

Уменьшение индекса PASI на 75 и 90% на 24-й неделе у больных, принимавших УСТ, наблюдалось значительно чаще, чем при использовании ПЛ (см. табл. 10). На 52-й неделе снижение PASI на 75% имело место у 10 (100,0%) больных в группе ПЛ→УСТ 45 мг, у 11 (91,7%) в группе УСТ 45 мг, у 11 (91,7%) в группе 90 мг (см. табл. 11).

Оценка динамики рентгенологических изменений на фоне лечения устекинумабом больных в Российской Федерации в исследованиях PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2

Анализ влияния терапии на прогрессирование структурных изменений производился на 24-й и 52-й неделях с использованием модифицированного для ПсА метода van der Heijde–Sharp (vdH-S).

У больных, получавших УСТ по 45 и 90 мг, наблюдалось значительно менее выраженное прогрессирование деструкции суставов на 24-й неделе, чем в группе ПЛ (изменение счета vdH-S составило соответственно 0,5 [0,0; 2,5], 0,0 [0,0; 1,0], 0,0 [-0,5; 1,0] (р<0,05; табл. 12).

Через 52 нед темпы прогрессирования деструкции у пациентов, получавших лечение УСТ, оставались сниженными, и прогрессирование было значительно замедлено у больных, которые изначально принимали ПЛ и начали получать УСТ на 16-й или 24-й неделе. В группе УСТ 45 мг изменение счета vdH-S спустя 52 нед от начала лечения составило 0,0 [0,0; 1,0], в группе УСТ 90 мг – 0,0 [0,0; 2,0], а в группе ПЛ→УСТ – 0,5 [0,0; 3,0] (табл. 13).

Таким образом, можно сделать вывод, что на фоне лечения УСТ в дозах 45 и 90 мг прогрессирование ПсА значительно замедлялось.

Оценка переносимости устекинумаба

Согласно опубликованным данным по исследованию PSUMMIT 1 [8], наиболее частыми неблагоприятными реакциями (НР) у больных, получавших УСТ, были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и головная боль. Доля пациентов с НР и их виды не различались у пациентов, ранее принимавших и не принимавших МТ. Спектр НР за 24 нед был сходен с таковым за 16 нед. Повы-

Таблица 11 Динамика показателей ПсА через 52 нед (PSUMMIT 2)

Показатель	ПЛ →	УСТ	
	УСТ 45 мг*	45 мг	90 мг
Число рандомизированных больных	12	14	14
Число больных с дактилитом исходно	4	5	6
Число больных с дактилитом ≥1 пальца на 52-й неделе, п (%)	0	1 (20,0)	2 (33,3)
Число больных с энтезитом исходно	8	9	7
Число больных с энтезитами на 52-й неделе, п (%)	4 (50,0)	4 (44,4)	3 (42,9)
Изменение индекса энтезита (MASES) по сравнению с исходным уровнем, %, М±SD	-68,1±44,5	-85,6±19,9	-70,5±40,7
Число больных с поражением 3% кожи исходно	10	12	12
PASI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,6 [0,0; 2,0]	1,2 [0,3; 4,2]	0,2 [0,0; 3,2]
Уменьшение PASI, п (%):			
на 50%	10 (100,0)	11 (91,7)	11 (91,7)
на 75%	10 (100,0)	11 (91,7)	11 (91,7)
на 90%	7 (70,0)	8 (66,7)	8 (66,7)
на 100%	3 (30,0)	3 (25,0)	6 (50,0)

Таблица 12 Суммарные данные об изменении модифицированного счета van der Heijde–Sharp на 24-й неделе (PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 в России)

Показатель	ПЛ	УСТ	
		45 мг	90 мг
Число рандомизированных больных	63	65	64
Изменение по сравнению с исходным уровнем, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,5 [0,0; 2,5]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [-0,5; 1,0]

шение частоты НР через 52 нед соответствовало дополнительному введению УСТ через 24 нед, однако тенденции к дозозависимости не отмечалось.

За 52 нед случаев оппортунистических инфекций (включая туберкулез), смерти или злокачественных опухолей отмечено не было. В течение 24 нед также не было зафиксировано тяжелых инфекционных заболеваний. Через 24 нед отмечено развитие холецистита у двух пациентов (одного из группы ПЛ, который был переведен на режим УСТ 45 мг, и одного из группы УСТ 45 мг), сальпингита у больной из группы УСТ 45 мг, рожистого воспаления у больного из группы УСТ 90 мг и фаринголарингеального абсцесса у пациента из группы УСТ 90 мг.

За 16 нед не было зафиксировано ни одной тяжелой НР со стороны сердечно-сосудистой системы. Один случай стенокардии отмечен у пациента, получавшего ПЛ, в ходе плацебоконтролируемого периода. Между 16-й и 24-й неделями у 53-летнего курящего пациента, получавшего УСТ 45 мг, с ранее диагностированной артериальной гипертензией, гиперлипидемией и цереброваскулярными нарушениями в анамнезе, потребовавшими стентирования сонной артерии, развился несмертельный инфаркт миокарда. Между 24-й и 52-й неделями у двух других пациентов (группа ПЛ→УСТ 45 мг) развился инфаркт миокарда. 6 больных, получивших по крайней мере одну дозу препарата, прекратили лечение из-за НР, развившихся в течение 16 нед: 3 пациента, получавших УСТ [острая почечная недостаточность (УСТ 45 мг), беременность (УСТ 90 мг), псориагическая эритродермия (УСТ 90 мг)] и 3 из группы ПЛ (все из-за обострения ПсА). Через 52 нед у 4 (1%) больных, получавших УСТ 45 мг, и у 5 (2,1%), получавших УСТ 90 мг, бы-

Таблица 13 Суммарные данные об изменении модифицированного счета van der Heijde–Sharp на 52-й неделе (PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 в России)

Показатель	ПЛ →		УСТ	
	УСТ 45 мг*	45 мг	90 мг	
Число рандомизированных больных	61	65	64	
Изменение по сравнению с исходным уровнем, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,5 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 2,0]	

ли зафиксированы местные реакции на введение препарата, которые отмечались также у 10 (1,6%) пациентов в группе ПЛ. Все реакции были слабовыраженными и не потребовали прекращения лечения. За 52 нед не было зафиксировано случаев анафилактического шока или сывороточной болезни.

Среди 150 больных, принимавших УСТ в России в среднем в течение 45,1 нед, НР были выявлены у 62 (41,3%); у 6 (4,0%) из них НР были серьезными (табл. 14).

Согласно данным, полученным в ходе исследования PSUMMIT 2, в течение 60 нед не было выявлено ни одного случая туберкулеза. За 60 нед у одного из больных, получавших УСТ, имел место септический шок/тяжелая дегидратация, и у второго — бактериемия (метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus*) как результат инфицирования псориагической бляшки и последующего артрита коленного сустава (уровень — 0,74 на 100 пациенто-лет). В двух случаях были выявлены онкологические заболевания: рак молочной железы (группа ПЛ→УСТ 45 мг) и плоскоклеточная карцинома *in situ*, возникшая в зоне «очищенной» псориагической бляшки (группа УСТ 90 мг). В обоих случаях больные прежде получали ингибиторы ФНОα. Серьезных кардиоваскулярных НР в течение 16 нед не было. В течение 60 нед у трех больных (двух из группы УСТ 45 мг и одного — УСТ 90 мг) развился инфаркт миокарда. У них имелись следующие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: инсульт в анамнезе, гипертензия, курение и/или признаки метаболического синдрома.

Среди 40 больных ПсА, принимавших участие в исследовании PSUMMIT 2 в России, всего НР наблюдались у 25 (62,5%), причем серьезных НР не было (табл. 15).

Таблица 14 Число НР, зарегистрированных в течение 52 нед в исследовании PSUMMIT 1

Показатель	ПЛ → УСТ 45 мг	УСТ 45 мг	УСТ 90 мг	Всего принимавших УСТ
Число больных, получавших УСТ	49	51	50	150
Средняя продолжительность наблюдения, нед	31,1	52,3	51,5	45,1
Число полученных инъекций	3,4	4,9	4,9	4,4
Число больных с НР, n (%)	15 (30,6)	25 (49,0)	22 (44,0)	62 (41,3)
Число больных с серьезными НР, n (%)	0	5 (9,8)	1 (2,0)	6 (4,0)

Таблица 15 НР, зарегистрированные в течение 60 нед в исследовании PSUMMIT 2

Показатель	ПЛ → УСТ 45 мг	УСТ 45 мг	УСТ 90 мг	Всего принимавших УСТ
Число больных, получавших УСТ	12	14	14	40
Средняя продолжительность наблюдения, нед	39,0	57,6	55,7	51,4
Число полученных инъекций	3,4	4,8	4,7	4,4
Число больных с НР, n (%)	7 (58,3)	9 (64,3)	9 (64,3)	25 (62,5)
Число больных с серьезными НР	0	0	0	0

Обсуждение

В многоцентровых РПКИ PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 в Российской Федерации принимали участие 192 больных ПсА, получавшие в прошлом НПВП, БПВП, ингибиторы ФНО α . Несмотря на проводимую прежде терапию, у большинства из них отмечались распространенный псориаз, высокая активность ПсА со значительными ЧБС и ЧПС, высоким уровнем СРБ. Лечение УСТ в дозах 45 и 90 мг оказалось эффективным у большинства из этих больных и характеризовалось хорошей переносимостью.

УСТ достоверно чаще, чем ПЛ, обеспечивал ACR20 после 24 нед лечения. Ответ на лечение сохранялся через 52 нед. По результатам исследования, УСТ значительно превосходил ПЛ по влиянию на индекс BASDAI, состояние кожи, дактилит и энтезит. Следует отметить, что данные по BASDAI собраны впервые и предоставляют информацию о поражении позвоночника при ПсА.

ИЛ17 и ИЛ23 играют важную роль в иммунопатогенезе ПсА, индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов (например, ИЛ1, ФНО α , ИЛ6, ИЛ8), влияя на остеокластогенез и деградиацию хряща. УСТ, связывая ИЛ12/23, ингибирует выработку провоспалительных цитокинов и способен подавлять темпы прогрессирования ПсА [14], что было продемонстрировано в проведенных исследованиях.

Преимущества УСТ при ПсА, вероятно, связаны с двойным эффектом ингибирования ИЛ23 и, следовательно, с подавлением Th17 и ИЛ12 с последующим снижением активности Th1 или обусловлены только подавлением свя-

зи ИЛ23–Th17. ИЛ12/23 экспрессируются в синовиальной жидкости пациентов с артритом [13, 15] и в большом количестве обнаруживаются в пораженной псориазом коже [16].

Результаты исследований PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 указывают на то, что УСТ способствовал достоверному уменьшению выраженности симптомов ПсА и значительному улучшению состояния кожи при псориазе. Эти данные также подтверждают важную роль ИЛ12/23 в патогенезе ПсА.

Безопасность долгосрочного лечения УСТ изучена на основании нескольких лет его применения у больных псориазом [17], и данные, полученные в исследованиях PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 за 52 и 60 нед, в целом соответствуют приведенным ранее. Как и другие ГИБП, УСТ требует регулярного наблюдения для своевременного выявления и предотвращения НР, в особенности кардиоваскулярных нарушений.

Таким образом, УСТ может использоваться для лечения ПсА в качестве альтернативы другим ГИБП.

Прозрачность исследования

Исследования спонсировались Janssen Research & Development. Авторы несут полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы участвовали в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jul;26(4):361–70. doi: 10.1097/BOR.0000000000000069
- Leonardi CL, Matheson R, Zachariae C, et al. Antiinterleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366:1190–9. doi: 10.1056/NEJMoa1109997
- Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an antiinterleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366:1181–9. doi: 10.1056/NEJMoa1109017
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. for the PHOENIX1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371:1665–74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371:1675–84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6
- Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362:118–28. doi: 10.1056/NEJMoa0810652
- Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373:633–40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60140-9
- McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):780–9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2. Epub 2013 Jun 13.
- Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):990–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655
- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23:137–45. doi: 10.1002/art.1780230202
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol*. 1994;21:2286–91.
- Conover WJ. Practical nonparametric statistics. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1980.
- Celis R, Planell N, Fernandez-Sueiro JL, et al. Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R93. doi: 10.1186/ar3817
- Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al.; on behalf of the PSUMMIT-1 and -2 Study Groups. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the Phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1000–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204741
- Krausz S, Boumans MJH, Gerlag DM, et al. A phase IIa, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of apilimodmesylate, an interleukin-12/interleukin-23 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1750–5. doi: 10.1002/art.34339
- Toichi E, Torres G, McCormick TS, et al. An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol*. 2006;177:4917–26. doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4917
- Reich K, Papp KA, Griffiths CE, et al. An update on the long-term safety experience of ustekinumab: results from the psoriasis clinical development program with up to four years of follow-up. *J Drugs Dermatol*. 2012;11:300–12.

Влияние деносумаба на клинико-рентгенологические изменения при ревматоидном артрите. Предварительные результаты

Дыдыкина П.С., Петрова Е.В., Дыдыкина И.С.,
Смирнов А.В., Глухова С.И., Алексеева Л.И., 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: Полина Сергеевна Дыдыкина; polina_dydykina@mail.ru

Contact: Polina Dydykina; polina_dydykina@mail.ru

Поступила 16.02.15

Современная терапия ревматоидного артрита (РА) должна не только подавлять воспаление, но и предупреждать локальную и генерализованную потерю минеральной плотности кости (МПК). Перспективным препаратом для лечения вторичного остеопороза (ОП) является деносумаб, представляющий собой моноклональное антитело, которое связывает RANKL, препятствуя взаимодействию с его рецептором, что ведет к снижению активности остеокластов и уменьшению резорбции костной ткани.

Цель исследования – оценить влияние деносумаба на МПК осевого и периферического скелета у больных РА с ОП.

Материал и методы. 52 женщины в постменопаузе, страдающие РА и ОП, получали подкожно деносумаб по 60 мг исходно и через 6 мес. МПК измеряли до лечения и через 12 мес после начала наблюдения, используя двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию трех отделов: поясничного отдела позвоночника (L_{1-IV}), шейки бедра и дистального отдела предплечья.

Результаты. Средний возраст пациенток составил 58,4±6,4 года, средняя длительность РА – 19,0±10,9 года. Все больные получали противовоспалительную терапию, в том числе 30 (57,7%) – глюкокортикоиды (ГК). МПК в поясничном отделе позвоночника составила до и после лечения 0,814±0,101 и 0,848±0,103 г/см² (p<0,001), в шейке бедра – 0,629±0,089 и 0,641±0,090 г/см² (p=0,02), в дистальном отделе предплечья – 0,497±0,094 и 0,502±0,091 г/см² (p=0,34) соответственно. Стабилизация или достоверная положительная динамика МПК отмечена во всех изучаемых отделах скелета независимо от приема ГК.

Заключение. Терапия деносумабом в дозе 60 мг подкожно 2 раза в год с интервалом между инъекциями 6 мес позволила достоверно увеличить МПК в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, а также стабилизировать ее в дистальном отделе предплечья у больных РА с ОП независимо от приема ГК.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; остеопороз; деносумаб; минеральная плотность кости.

Для ссылки: Дыдыкина ПС, Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС и др. Влияние деносумаба на клинико-рентгенологические изменения при ревматоидном артрите. Предварительные результаты. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):134–138.

EFFECT OF DENOSUMAB ON CLINICAL AND RADIOLOGICAL CHANGES IN RHEUMATOID ARTHRITIS: PRELIMINARY RESULTS

Dydykina P.S., Petrova E.V., Dydykina I.S., Smirnov A.V., Glukhova S.I., Alekseeva L.I., Nasonov E.L.

Current therapy for rheumatoid arthritis (RA) should not only suppress inflammation, but should also prevent local and generalized bone mineral density (BMD) loss. The drug of choice to treat secondary osteoporosis (OP) is denosumab, a monoclonal antibody, which binds RANKL, inhibiting the interaction with its receptor, which tends to reduce osteoclast activity and bone resorption.

Objective: to evaluate the effect of denosumab on BMD in the axial and peripheral skeleton of RA patients with OP.

Subjects and methods. 52 postmenopausal women with RA and OP received subcutaneous denosumab 60 mg at baseline and after 6 months. BMD was measured at baseline and after 12 months, by dual-energy X-ray absorptiometry at three sites: lumbar spine, femoral neck, and distal forearm.

Results. The patients' mean age was 58.4±6.4 years; the mean RA duration was 19.0±10.9 years. All the patients received anti-inflammatory therapy, including 30 (57.7%) patients who took glucocorticoids (GC). Pre- and post-treatment BMD in the lumbar spine was 0.814±0.101 and 0.848±0.103 g/cm² (p < 0.001), in the femoral neck – 0.629±0.089 and 0.641±0.090 g/cm² (p = 0.02), in the distal forearm – 0.497±0.094 and 0.502±0.091 g/cm² (p = 0.34) respectively. Regardless of the administration of GC, stabilization or significant positive changes were noted in all the skeletal regions under study.

Conclusion. Therapy with subcutaneous denosumab 60 mg twice a year at an injection interval of 6 months could significantly increase BMD in the lumbar spine and femoral neck and stabilize it in the distal forearm in RA patients with OP irrespective of the use of GC.

Key words: rheumatoid arthritis; osteoporosis; denosumab; bone mineral density.

For reference: Dydykina PS, Petrova EV, Dydykina IS, et al. Effect of denosumab on clinical and radiological changes in rheumatoid arthritis: Preliminary results. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):134–138.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-134-138>

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся развитием системного воспалительного по-

ражения внутренних органов и хронического артрита (синовита) [1]. РА сопровождается возникновением остеокласт-ассоциированных эрозий субхондральной кости и периар-

тикулярной остеопении [1, 2]. Под влиянием провоспалительных цитокинов происходит разобщение процессов костного формирования и резорбции, что приводит к потере кости и развитию вторичного остеопороза (ОП) [2, 3]. Краевые эрозии кости и околоуставной ОП – типичные признаки РА [4]. Оба типа потери костной ткани связаны с действием провоспалительных цитокинов и остеокластов (ОК), а также активацией сигнального пути RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, лиганд рецепторного активатора ядерного фактора каппа В), который является ключевым фактором, запускающим костную деструкцию при РА. RANKL обеспечивает дифференцировку ОК, поддержание их функциональной активности и выживание [5], что ведет к повышению резорбции костной ткани, снижению минеральной плотности кости (МПК) и развитию ОП, который сопровождается возникновением переломов, инвалидизацией, снижением качества и продолжительности жизни [6–11].

Вторичный ОП при РА развивается как у женщин, так и у мужчин во всех возрастных группах. По данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, частота ОП в поясничном отделе позвоночника (ПОП) и шейке бедра (ШБ) составляет около 16%, в то время как в дистальном отделе предплечья (ДОП) – 34%. ОП хотя бы в одной области измерения был выявлен у 29% больных, в том числе у 15% – моложе 50 лет [12]. Установлено, что при РА переломы всех локализаций возникают чаще, чем в популяции [13–16].

Следует отметить, что исследования по ОП при РА, в том числе по его лечению, как в нашей стране, так и за рубежом малочисленны. В связи с этим представляется значимым изучение результатов лечения принципиально новым лекарственным антиостеопоротическим средством – деносумабом. Механизм его действия связан с подавлением активности остеокластов. Деносумаб представляет собой моноклональное антитело к RANKL, препятствующее взаимодействию последнего с RANK на поверхности ОК, что ведет к замедлению резорбции кости [17].

Цель исследования – оценить влияние деносумаба на МПК осевого и периферического скелета у больных РА с ОП.

Материал и методы

Данная работа является фрагментом многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение», выполненная за период 2013–2015 гг. В открытое контролируемое не рандомизированное проспективное наблюдательное 12-месячное исследование эффективности и безопасности деносумаба последовательно, по мере обращения, включены 52 женщины в возрасте от 36 до 72 лет. Все пациентки отвечали критериям РА Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. и ОП (рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу – РАОП – 2012 г.) [18]. Средний возраст больных составил $58,4 \pm 6,4$ года, длительность РА варьировала от 1,5 года до 44 лет и составила в среднем $19,0 \pm 10,9$ года. Все больные получали противовоспалительную терапию, в том числе 44 (84,6%) – базисные противовоспалительные препараты (БПВП), 30 (57,7%) – глюкокортикоиды (ГК) в суточной дозе ≤ 15 мг в течение ≥ 3 мес. 39 (75,0%) больных были позитивны по ревматоидному фактору (РФ),

44 (84,6%) – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). У 15 (38,8%) больных была II, у 17 (32,7%) – III, у 20 (38,5%) – IV рентгенологическая стадия РА. Высокая активность РА по DAS28 была у 7 (13,5%), умеренная – у 36 (69,2%), низкая – у 5 (9,6%) больных. Ремиссия на момент включения была достигнута у 4 (7,7%) больных. I, II и III функциональный класс был у 9 (17,3%), 41 (78,9%) и 2 (3,8%) человек соответственно. Все пациентки находились в менопаузе ≥ 1 года. На протяжении года до включения в исследование ни одна из них не получала генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и антиостеопоротическую терапию, за исключением препаратов кальция и нативного витамина D. В исследование не были включены больные с гипертиреозом или гиперпаратиреозом, болезнью Педжета, сахарным диабетом (СД) 1-го типа и другими заболеваниями, сопровождающимися снижением МПК. Хотя бы одно сопутствующее заболевание имели 44 (84,6%), два и более – 16 (30,7%) больных. У 37 (71,1%) человек была артериальная гипертензия, у двоих – инсульт в анамнезе; 3 (5,8%) женщины имели СД 2-го типа, у 11 (21,1%) была ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе у двоих – инфаркт миокарда в анамнезе; заболевания легких (хронический бронхит, бронхиальная астма) в анамнезе были у 11 (21,1%), язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки – у 8 (15,3%), остеонекроз различной локализации – у 13 (25,0%), состояние после эндопротезирования суставов – у 11 (21,1%) человек. Малотравматические переломы в анамнезе были у 27 (52%) больных. У 4 они возникали до, у 23 – после установления диагноза РА. У 25 (48,1%) человек переломы произошли в возрасте после 40 лет или на фоне менопаузы (остеопоротические переломы). Средний возраст больных на момент возникновения первого перелома составил $46,9 \pm 10,4$ года. 14 (26,9%) больных имели два и более перелома в анамнезе. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Все больные получили две подкожные инъекции деносумаба по 60 мг (исходно и через 6 мес). Динамическое наблюдение включало 5 визитов через каждые 3 мес. Оценивались безопасность деносумаба, показатели общего и биохимического анализа крови (лаборатория ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой), индекс массы тела (ИМТ), число болезненных и припухших суставов, активность РА по DAS28, функциональный статус по HAQ, ежедневная физическая активность (длительность прогулок и ходьбы в день), приверженность противовоспалительной терапии РА, приему препаратов кальция и витамина D.

У всех больных определена МПК ПОП, ШБ, ДОП в динамике (исходно и через 12 мес) с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Hologic QDR1000.

На всех больных заполнены специально разработанные тематические карты, данные внесены в электронную базу для дальнейшей статистической обработки. Статистическая обработка материала выполнена с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 6.0.

Результаты

Через 12 мес после начала лечения деносумабом МПК ПОП и ШБ достоверно увеличилась в среднем

с $0,814 \pm 0,101$ до $0,848 \pm 0,103$ г/см² ($p < 0,001$) и с $0,629 \pm 0,089$ до $0,641 \pm 0,090$ г/см² ($p = 0,02$) соответственно. В области предплечья достигнута стабилизация, а в ДОП отмечена тенденция к увеличению МПК. Ее исходные и конечные значения для этих отделов оставляли в среднем $0,392 \pm 0,066$ и $0,393 \pm 0,068$ г/см², $0,497 \pm 0,094$ и $0,502 \pm 0,091$ г/см² ($p = 0,34$) соответственно. Изменения МПК по результатам 12 мес терапии колебались от -4,6 до +17,6% в ПОП, от -14,6 до +14,0% в ШБ, от -13,2 до +30,4% в ДОП, от -8,0 до +8,0% в целом по предплечью. Среднее изменение МПК за год составило в ПОП +3,9%, в ШБ +2,1%, в ДОП +0,6%, в целом по предплечью +0,3% (табл. 2).

В связи с тем что эффект терапии деносуабома различался в изучаемых участках осевого и периферического скелета, мы проанализировали клинико-рентгенологическую характеристику больных с учетом этих изменений в каждой области измерения. Стабилизация или увеличение исходного показателя МПК через 12 мес в ПОП зарегистрировано у 45 (86,5%), в ШБ – у 32 (61,5%), в ДОП – у 30 (57,7%) человек. Эти пациенты считались ответившими на терапию

ПОП: на момент включения в исследование ответившие и не ответившие на лечение (те, у кого исходные значения МПК уменьшились) были сопоставимы по рентгенологической стадии РА, активности болезни (по DAS28), частоте выявления в сыворотке крови РФ и АЦЦП, по ежедневной физической активности, индексу HAQ, сопутствующим заболеваниям, приему БПВП и ГК, частоте переломов. Исходные значения МПК во всех анализируемых областях также были сопоставимы. У не ответивших достоверно чаще выявлялся остеонекроз различной локализации, а ГК достоверно чаще впервые назначались после наступления менопаузы. Хороший ответ на терапию деносуабома ассоциировался с меньшим ИМТ и как, ни странно, с большей длительностью приема ГК.

ШБ: на момент включения в исследование у ответивших на лечение были более низкие значения МПК в ШБ, а у не ответивших достоверно чаще отмечалась хирургическая менопауза, все остальные клинико-рентгенологические характеристики были сопоставимы.

ДОП: среди ответивших на терапию оказались женщины, у которых достоверно позже наступила менопауза.

Большинство ответивших и не ответивших на лечение были серопозитивны по РФ и АЦЦП. При этом частота выявления АЦЦП у больных с повышением или стабилизацией МПК в ДОП была выше, чем у пациентов со снижением МПК в данном регионе. В то же время по частоте РФ эти группы были сопоставимы.

Терапия деносуабома не оказала влияния на активность РА и функциональный статус больных. Среднее значение DAS28 до начала лечения составило $3,97 \pm 1,01$, а через 12 мес – $3,78 \pm 0,85$, индекс HAQ – $1,15 \pm 0,55$ и $1,07 \pm 0,59$ соответственно.

За период наблюдения в течение 12 мес не отмечено серьезных неблагоприятных реакций (НР), связанных с приемом деносуабома и потребовавших отмены препарата, дополнительных назначений лекарственной терапии, госпитализации или какого-либо специального обследования. 3 (5,7%) больных отмечали незначительное усиление боли в мышцах и суставах в течение 3–4 дней

после первого введения препарата. Другие НР отсутствовали.

У одной больной через 7 мес после начала лечения возник травматический перелом (падение с лестницы). За помощью обратилась спустя 2 мес после травмы в связи с усилением боли в правом плечевом суставе. Диагноз «перелом большого бугорка правой плечевой кости с признаками консолидации; отрыв передненижнего сегмента суставной впадины лопатки справа (повреждение Банкарта)» установлен с помощью компьютерной томографии спустя 2,5 мес после травмы.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных РА, включенных в исследование (n=52)

Показатель	Значение
Возраст, годы, M±δ	58,4±6,4
Длительность болезни, годы, M±δ	19,0±10,9
Активность болезни (DAS28):	
ремиссия	4 (7,7)
низкая степень	5 (9,6)
умеренная степень	36 (69,2)
высокая степень	7 (13,5)
Рентгенологическая стадия:	
II	15 (28,8)
III	17 (32,7)
IV	20 (38,5)
Функциональный класс:	
I	9 (17,3)
II	41 (78,9)
III	2 (3,8)
РФ+	39 (75,0)
АЦЦП+	44 (84,6)
HAQ:	
≤1	22 (42,3)
1–2	27 (51,9)
≥2	3 (5,8)
Терапия БПВП	44 (84,6)
Терапия ГК	30 (57,7)
Переломы	27 (52)
В том числе переломы после начала РА	23 (44,2)
Переломы после 40 лет или наступления менопаузы	25 (48,1)
≥2 переломов	14 (26,9)
Хотя бы одно сопутствующее заболевание	44 (84,6)
Два и более сопутствующих заболеваний	16 (30,7)
Артериальная гипертензия	37 (71,1)
Инсульт в анамнезе	2 (3,8)
ИБС	11 (21,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (3,8)
СД 2-го типа	3 (5,8)
Хронический бронхит или бронхиальная астма	11 (21,1)
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	8 (15,3)
Остеонекроз	13 (25,0)
Состояние после эндопротезирования	11 (21,1)
МПК положительная динамика:	
ПОП	45 (86,5)
ШБ	32 (61,5)
ДОП	30 (57,7)

Примечание. Значения представлены в виде n (%), если не указано иное.

Таблица 2 Динамика МПК на фоне терапии деносумабом

Область измерения	МПК, г/см ² , M±δ		p	Среднее изменение МПК через 12 мес терапии, %, M (min; max)
	до лечения	через 12 мес после начала терапии		
ПОП	0,814±0,101	0,848±0,103	<0,001	+3,9 (-4,6; +17,6)
ШБ	0,629±0,089	0,641±0,090	0,02	+2,1 (-14,6; +14,0)
ДОП	0,497±0,094	0,502±0,091	0,34	+0,6 (-13,2; +30,4)
Предплечье в целом	0,392±0,066	0,393±0,068	0,71	+0,3 (-8,0; +8,0)

Обсуждение

Для коррекции нарушений метаболизма костной ткани при РА широко применяются антиостеопоротические препараты. Принципиально новым антирезорбтивным лекарственным средством является деносумаб. Он обладает прямым воздействием на ключевую систему RANK/RANKL/остеопротегерин, регулирующую костную резорбцию [17]. Сведения о применении деносумаба у больных РА чрезвычайно ограничены и представлены единичными публикациями на небольших выборках пациентов. Между тем, учитывая механизм действия препарата, использование его при РА представляется перспективным.

Результаты, полученные нами в условиях рутинной клинической практики, совпадают с данными S.B. Cohen и соавт. [19], которые в 12-месячном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании II фазы оценивали влияние деносумаба на структурные изменения костной ткани, костный обмен и МПК у больных РА, получающих метотрексат (МТ). К 12-му месяцу наблюдения на фоне лечения деносумабом в дозе 60 мг (n=71) отмечалось увеличение МПК в ПОП на 3,0% и в ШБ на 1,3%. Препарат не влиял на активность РА. Присоединение деносумаба к терапии МТ увеличивало МПК, не повышая число НР.

В другом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании II фазы [20] также изучалось влияние деносумаба на МПК и костное ремоделирование у больных РА, получающих ГК или бисфосфонаты в качестве сопутствующей терапии. Через 12 мес у больных РА, получавших деносумаб по 60 мг (n=71), МПК ПОП и ШБ достоверно увеличилась по сравнению с плацебо независимо от исходных значений МПК и сопутствующей терапии ГК. У наших больных увеличение МПК в ПОП и ШБ также происходило независимо от приема ГК.

В нашем исследовании, сопоставимом по мощности выборки с материалом S.B. Cohen и соавт., группы ответивших и не ответивших на терапию деносумабом на момент включения были сопоставимы по рентгенологической стадии РА, среднему значению индексов DAS28 и HAQ, числу больных, серопозитивных по РФ и АЦЦП, по ежедневной физической активности, сопутствующим заболеваниям, приему БПВП и ГК, частоте переломов. Исходные значения МПК во всех анализируемых областях также были сопоставимы. Хороший ответ на терапию деносумабом в ПОП ассоциируется с меньшим ИМТ и, как ни странно, с большей длительностью приема ГК, что требует дополнительного анализа. Исходно больные, у которых ответ на деносумаб был зафиксирован по данным исследования ШБ,

имели более низкие значения МПК в этой области. Серопозитивность по РФ или АЦЦП не влияла на динамику МПК в ПОП и ШБ.

Особенностью нашего исследования является изучение влияния деносумаба не только на трабекулярную, но и на кортикальную кость, которая представлена преимущественно в ДОП. Установлено, что терапия деносумабом способствует стабилизации МПК в области предплечья в целом и отмечена тенденция к увеличению МПК непосредственно в ДОП. Изменения МПК по результатам 12 мес терапии колебались от -8,0 до +8,0% в целом по предплечью и от -13,2 до +30,4% в ДОП. В группе ответивших на терапию было достоверно больше больных, позитивных по АЦЦП, и достоверно раньше наступила менопауза.

Заключение

Открытое контролируемое нерандомизированное проспективное наблюдательное 12-месячное исследование по изучению эффективности и безопасности деносумаба, вводимого в дозе 60 мг подкожно 1 раз в 6 мес, у женщин с РА и ОП в условиях рутинной клинической практики показало, что препарат достоверно увеличивает МПК в ПОП и ШБ, независимо от исходных значений МПК, серопозитивности по РФ, терапии ГК, наличию в анамнезе сопутствующих заболеваний и переломов. Деносумаб стабилизирует МПК в ДОП. В ПОП МПК увеличилась на 3,9%, в ШБ – на 2,1%, в ДОП – на 0,6%.

За период наблюдения не отмечено серьезных НР, потребовавших отмены препарата, дополнительных назначений или госпитализации больных. У 3 (5,7%) больных наблюдалось незначительное усиление боли в мышцах и суставах в течение 3–4 дней после первой инъекции деносумаба.

Таким образом, деносумаб оказался эффективным и безопасным при назначении пациентам с ОП, страдающим РА.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 344, утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290].
2. Goldring SR. Inflammation-induced bone loss in the rheumatic diseases. In: Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc; 2009. Chapter 59.
3. Насонов ЕЛ, Скрипникова ИА, Насонова ВА. Проблема остеопороза в ревматологии. Москва: Стин; 1997. 429 с. [Nasonov EL, Skripnikova IA, Nasonova VA. *Problema osteoporoz v revmatologii* [The problem of osteoporosis in rheumatology]. Moscow: Stin; 1997. 429 p.].
4. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol*. 1996;35:309–22. doi: 10.1093/rheumatology/35.4.309
5. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004;292:490–5. doi: 10.1001/jama.292.4.490
6. Муравьев ЮВ, Дыдыкина ИС. Денситометрическая оценка минеральной плотности кости у больных ревматоидным артритом. Клиническая ревматология. 1995;(2):22–3. [Murav'ev YuV, Dydykina IS. Densitometric evaluation of bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(2):22–3 (In Russ.)].
7. Celiker R, Gokce-Kutsal Y, Cindas A, et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: effect of disease activity. *Clin Rheumatol*. 1995;14:429–33. doi: 10.1007/BF02207677
8. Haugeberg G, Uhlig T, Flach JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. Results from 394 patients in the Oslo country rheumatoid arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000;43:522–30. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y
9. Kroger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Decreased axial BMD in perimenopausal women with rheumatoid arthritis – a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:18–23. doi: 10.1136/ard.53.1.18
10. Cortet B, Guyot MH, Solau E, et al. Factors influencing bone loss in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:683–90.
11. Дыдыкина ИС, Максимов НА, Лесняк ОМ и др. Остеопороз: факторы риска, диагностика и фармакотерапия. Многоцентровое межрегиональное исследование в рамках программы «Северная звезда». Клиническая фармакология и терапия. 2007;16(2):84–8. [Dydykina IS, Maksimov NA, Lesnyak OM, et al. Osteoporosis: risk factors, diagnosis, and pharmacotherapy. Multicenter interregional study under the «North Star». *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2007;16(2):84–8. (In Russ.)].
12. Дыдыкина ИС, Дыдыкина ПС, Насонов ЕЛ. Генно-инженерные биологические препараты в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом. Остеопороз и остеопатии. 2013;(2):12–7. [Dydykina IS, Dydykina PS, Nasonov EL. Genetically engineered biological agents in the treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2013;(2):12–7. (In Russ.)].
13. Huusko TM, Korpela M, Karppi P, et al. Threefold increased risk of hip fracture with rheumatoid arthritis in Central Finland. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:521–2. doi: 10.1136/ard.60.5.521
14. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Self-reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:177–82. doi: 10.1136/ard.2003.005850
15. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3104–12. doi: 10.1002/art.22117
16. Подворотова ММ, Дыдыкина ИС, Таскина ЕА и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):154–8. [Podvorotova MM, Dydykina IS, Taskina EA, et al. Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results of the multicenter program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):154–8. (In Russ.)].
17. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor κB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008;29:155–192. doi: 10.1210/er.2007-0014
18. Лесняк ОМ, редактор; Российская ассоциация по остеопорозу. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Ярославль: Литера; 2012. 24 с. [Lesnyak OM, editor; Russian Association of Osteoporosis. *Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i vedeniyu bol'nykh s osteoporozom* [Clinical practice guidelines for the prevention and management of patients with osteoporosis]. Yaroslavl: Litera; 2012. 24 p.].
19. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis. A 12-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5): 1299–309. doi: 10.1002/art.23417
20. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with RA receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:872–5. doi: 10.1136/ard.2009.112920

Клиническая гетерогенность раннего аксиального спондилоартрита: анализ клинических и рентгенологических данных у больных крымской популяции

Петров А.В.¹, Фурсова В.А.²

¹Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Крым, Россия; ²КРУ КТМО «Университетская клиника», Симферополь, Крым, Россия
¹295006 Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; ²295034 Крым, Симферополь, ул. Киевская, 69

¹S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia; ²Crimean University Clinic, Simferopol, Crimea, Russia
¹5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Crimea 295006; ²69, Kievskaya St., Simferopol, Crimea 295034

Контакты: Андрей Владимирович Петров; petroff14@yandex.ru

Contact: Andrei Petrov; petroff14@yandex.ru

Поступила 15.09.14

Анкилозирующий спондилит (АС) характеризуется значительной вариабельностью скорости развития структурных изменений в позвоночнике и суставах. В настоящее время недостаточно изучены клинические и лабораторные предикторы прогрессирования недифференцированного аксиального спондилоартрита (СпА) в АС.

Цель – изучение клинических особенностей течения раннего аксиального СпА с учетом рентгенологических изменений крестцово-подвздошных сочленений, тазобедренных суставов и позвоночника.

Материал и методы. Проведен анализ частоты различных клинических синдромов аксиального СпА у 162 больных. В исследование были включены пациенты в возрасте до 35 лет с длительностью заболевания от 2 до 5 лет, которым впервые выставлялся диагноз аксиального СпА по критериям ASAS 2009 г. при исключении псориатического и реактивного артрита и артрита, связанного с воспалительными заболеваниями кишечника.

Результаты и обсуждение. Среди обследованных больных диагноз недифференцированного СпА был установлен в 52,5%, развернутой стадии АС – в 43,2%, а продвинутой стадии АС (при наличии синдесмофитов) – в 4,3% случаев. Частота периферического артрита (ПА) составила 38,3%, дактилита – 8,6%, энтезита – 28,4%, увеита – 4,9%. У больных с развернутой стадией АС уровень С-реактивного белка (СРБ) был выше (38,7 [22,3; 45,8]), а частота ПА – ниже (27%), чем при недифференцированном аксиальном СпА (14,4 [4,2; 18,6] мг/л и 48% соответственно; $p < 0,05$). У больных с продвинутой стадией АС чаще встречались энтезит (71,4%) и HLA-B27 (100%), чем при недифференцированном аксиальном СпА (31,4 и 78,8%) и развернутой стадии АС (22,3 и 81,4% соответственно; $p < 0,05$). Сужение щели тазобедренных суставов, наблюдавшееся при рентгенографии, сопровождалось повышением частоты энтезитов до 56,2% и HLA-B27 до 93,7% (у остальных больных – 24,6 и 79,5% соответственно; $p < 0,05$).

Выводы. Было установлено, что в качестве предикторов быстрого прогрессирования структурных изменений у больных с ранним аксиальным СпА могут рассматриваться высокий уровень СРБ, наличие энтезитов и HLA-B27.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; сакроилиит; синдесмофиты; энтезит; HLA-B27.

Для ссылки: Петров АВ, Фурсова ВА. Клиническая гетерогенность раннего аксиального спондилоартрита: анализ клинических и рентгенологических данных у больных крымской популяции. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):139–142.

CLINICAL HETEROGENEITY OF EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: ANALYSIS OF CLINICAL AND RADIOLOGICAL FINDINGS IN CRIMEA'S PATIENTS Petrov A.V.¹, Fursova V.A.²

Ankylosing spondylitis (AS) is characterized by considerable variation in the rate of development of structural changes in the vertebral column and joints. As of now, the clinical and laboratory predictors of progression of undifferentiated axial spondyloarthritis (SpA) to AS have not been adequately explored.

Objective: to study the clinical features of early axial SpA in view of radiographic changes in the sacroiliac and hip joints and spinal column.

Subjects and methods. The rate of different clinical syndromes of axial SpA was analyzed in 162 patients. The study included less than 35-year-old patients with a 2-to-5-year history of axial SpA that was first diagnosed according to the 2009 ASAS criteria, by excluding psoriatic and reactive arthritis and inflammatory bowel disease-related arthritis.

Results and discussion. The examinees were diagnosed with undifferentiated SpA (52.5%), advanced AS (43.2%), and late AS (in the presence of syndesmophytes) (4.3%). 38.3% of patients had peripheral arthritis (PA), 8.6% – dactylitis, 28.4% – enthesitis, and 4.9% – uveitis. The patients with advanced AS had higher C-reactive protein (CRP) levels (38.7 [22.3; 45.8]) and lower rates of PA (27%) than those with undifferentiated axial SpA (14.4 [4.2; 18.6] mg/l and 48%, respectively; $p < 0.05$). The patients with late AS had more commonly enthesitis (71.4%) and HLA-B27 (100%) than those with undifferentiated axial SpA (31.4 and 78.8%) and those with advanced AS (22.3 and 81.4%, respectively; $p < 0.05$). Radiographic narrowing of the hip joint space was accompanied by increases in the rate of enthesitis up to 56.2% and HLA-B27 up to 93.7% (the remaining patients exhibited 24.6 and 79.5% increases, respectively ($p < 0.05$)).

Conclusion. High CRP levels, presence of enthesitis and HLA-B27 may be regarded as predictors for rapid progression of structural changes in patients with early axial SpA.

Key words: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; sacroiliitis; syndesmophytes; enthesitis; HLA-B27.

For reference: Petrov AV, Fursova VA. Clinical heterogeneity of early axial spondyloarthritis: Analysis of clinical and radiological findings in Crimea's patients. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):139–142.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-139-142>

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) характеризуется прогрессирующим деструктивным, фиброзным и кальцифицирующим изменениям крестцово-подвздошных сочленений, позвоночного столба, связок и периферических суставов, приводящим к ранней инвалидизации многих больных [1]. Скорость развития структурных изменений значительно варьирует у разных пациентов, поэтому в начале заболевания обычно трудно прогнозировать вариант его течения [2]. На практике наблюдаются как случаи медленного, клинически стертого процесса, который в течение 10–15 лет может не приводить к развитию подтвержденного рентгенологически сакроилиита, так и быстро прогрессирующее течение с появлением первых синдесмофитов в первое десятилетие болезни [3, 4]. В то же время определенные по данным нескольких международных регистров маркеры неблагоприятного прогноза трансформации недифференцированного аксиального спондилоартрита (СпА) в АС, соответствующий Нью-Йоркским модифицированным критериям, ограничиваются небольшим кругом показателей, обычно включающим уровень С-реактивного белка (СРБ), наличие антигена гистосовместимости HLA-B27, курение и мужской пол [5–7]. Возможно, это связано с тем, что указанные регистры включают в себя большие, разнородные по нозологической принадлежности и возрасту группы больных с различной длительностью симптомов СпА.

Целью нашего исследования было изучение клинических особенностей течения недифференцированного аксиального СпА и АС в ранней стадии заболевания. Следует отметить, что исследование проводилось на крымской популяции, имеющей значительную генетическую разнородность, связанную с существующими различиями в национальном и этническом составе населения Крыма.

Материал и методы

В основу работы положен анализ клинических и рентгенологических данных больных аксиальным СпА, проходивших лечение в ревматологическом отделении Крымского республиканского учреждения «Клиническое территориальное медицинское объединение “Университетская клиника”» (г. Симферополь) в 2009–2014 гг., которым диагноз аксиального СпА устанавливался впервые. При поступлении в стационар все больные подписывали форму информированного согласия на использование их персональных и клинических данных для последующего исследования. В исследовании были включены пациенты, удовлетворяющие критериям Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS) 2009 г., при отсутствии убедительных данных в пользу псориатического и реактивного артрита, а также артрита, связанного с воспалительными заболеваниями кишечника [8, 9]. В группу для анализа были отобраны 162 больных в возрасте до 35 лет и с длительностью боли воспалительного характера в нижней части спины от 2 до 5 лет. Среди них было 107 мужчин и 55 женщин. Все пациенты до момента установления диагноза эпизодически принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), не принимали глюкокортикоиды (ГК) и базисные противовоспалительные препараты (сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид),

за исключением единичных случаев применения ГК ретробульбарно для лечения увеита и интраартикулярно для лечения артрита (не более двух инъекций). В исследовании использовались следующие определения клинических синдромов [8].

Воспалительная боль в спине (ВБС) – боль в области нижней части спины, часто иррадиирующая в ягодицы, характеризующаяся постепенным началом и длительностью свыше 3 мес, возникающая в ночное время и облегчающаяся при движении.

Периферический артрит (ПА) – боль в сочетании с припухлостью при физикальном обследовании или в анамнезе в периферических суставах, за исключением тазобедренных и плечевых суставов.

Дактилит – боль в сочетании с диффузной припухлостью пальцев кистей и стоп.

Энтезит – болезненность при пальпации или сонографические признаки воспаления (потеря однородности и повышение тканевого кровотока при энергетической доплерографии) сухожилий мышц в месте их прикрепления к костным структурам.

Увеит – эпизоды острого воспаления передних камер глаза, подтвержденного офтальмологом.

Порок аортального клапана (АоП) – недостаточность аортального клапана, подтвержденная выявлением аортальной регургитации и уплотнения створок аортального клапана при эхокардиографии.

ВБС наблюдалась у всех обследованных пациентов, в дальнейшем им была проведена рентгенография крестцово-подвздошных сочленений, тазобедренных суставов и позвоночника в прямой и боковой проекциях. Двусторонний сакроилиит II рентгенологической стадии и выше или односторонний III стадии и выше был выявлен у 77 (47,5%) больных, которые соответствовали диагнозу разнутой стадии АС. Синдесмофиты определялись у 7 (4,3%) пациентов. У 85 (52,5%) больных рентгенологические признаки определенного сакроилиита отсутствовали, эти пациенты соответствовали диагнозу недифференцированного аксиального СпА. С целью уточнения диагноза всем больным было проведено исследование на наличие HLA-B27-антигена и 21 пациенту выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений. Признаки костного отека как минимум в двух различных срезах в режиме STIR обнаружены у 18 из них. Все остальные пациенты с недифференцированным аксиальным СпА были позитивны по HLA-B27 и, таким образом, соответствовали критериям аксиального СпА ASAS.

Полученные данные были внесены в компьютерную программу Statistica 6.0 (StatSoft, США) для последующей статистической обработки. Достоверность различий оценивали по критерию Манна–Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей].

Результаты

При оценке рентгенологических данных согласно предложенной Ш.Ф. Эрдесом и соавт. [10] классификации стадия развернутых клинических проявлений АС наблюдалась в 43,2% случаев, а продвинутая стадия (поздняя, с наличием синдесмофитов) – в 4,3%. У 52,5% больных рентгенологические признаки АС отсутствовали, эти больные соответствовали клиническо-

Таблица 1 Клинико-лабораторные различия больных АС и недифференцированным аксиальным СпА

Синдром/показатель	Недифференцированный аксиальный СпА (n=85)	Развернутая стадия АС (n=70)
Периферический артрит, n (%)	41 (48)	19 (27)
Дактилит, n (%)	8 (9)	6 (8)
Энтезит, n (%)	19 (22)	22 (31)
Увеит, n (%)	3 (3)	4 (6)
АоП, n (%)	0	3 (4)
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,4 [4,2; 18,6]	38,7 [22,3; 45,8]*
HLA-B27-антиген, n (%)	67 (79)	57 (81)

Примечание. * - $p < 0,05$ (здесь и в табл. 2).

му определению недифференцированного аксиального СпА. Сужение щели тазобедренных суставов наблюдалось у 16 (9,8%) больных, ПА – у 62 (38,3%), дактилит – у 14 (8,6%), энтезит – у 46 (28,4%), увеит – у 8 (4,9%), АоП – у 3 (2%). Антиген HLA-B27 был выявлен у 131 (80,9%) больного.

У больных с недифференцированным аксиальным СпА чаще встречался ПА и отмечался более низкий уровень СРБ, чем при АС (табл. 1).

При обследовании 7 больных, у которых при рентгенографии позвоночника обнаружены единичные синдесмофиты, ПА был выявлен в 2, энтезит – в 5, увеит – в 1, HLA-B27 – в 7 случаях. Медиана уровня СРБ у них составила 32,6 [19,8; 41,6] мг/л. Дактилит и АоП в этой группе не наблюдались. У больных с синдесмофитами энтезиты и HLA-B27 встречались достоверно чаще, чем у пациентов с АС без синдесмофитов и при недифференцированном аксиальном СпА ($p < 0,05$). У больных с синдесмофитами также определялся достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень СРБ, чем при недифференцированном аксиальном СпА.

Суженные щели тазобедренных суставов ассоциировались с достоверным повышением частоты выявления энтезитов и HLA-B27 (табл. 2).

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что частота выявления отдельных клинических синдромов АС у больных Крымского региона существенно не отличается от других подобных когорт пациентов с ранним АС и недифференцированным аксиальным СпА [5, 6]. Значимыми отличительными особенностями проведенного нами исследования являются ограничение включаемых пациентов по возрасту

до 35 лет и отсутствие у них в анамнезе указаний на регулярное применение препаратов, которые потенциально могут замедлить прогрессирование структурных изменений в позвоночнике и суставах (НПВП, сульфасалазин). Эти особенности позволили нам оценить естественное течение заболевания в первые годы его развития при максимальной однородности группы больных. Наши пациенты были максимально разнородными по генетическим параметрам вследствие большого разнообразия национальных и этнических групп населения Крымского региона.

В исследовании получены данные, подтверждающие прогностически неблагоприятное значение высокого уровня СРБ в прогрессировании патологического процесса от недифференцированного аксиального СпА до развернутой стадии АС, соответствующей модифицированным Нью-Йоркским критериям. Между тем при недифференцированном аксиальном СпА ПА определялся чаще, чем у пациентов с более выраженными структурными изменениями крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, что не отмечалось в других работах.

В нашем исследовании прослежена связь между энтезитами, позитивностью по HLA-B27 и склонностью к раннему прогрессированию структурных изменений тазобедренных суставов в виде сужения суставной щели, а также к раннему формированию синдесмофитов. Учитывая небольшую долю пациентов с обнаруженными при рентгенографии позвоночника синдесмофитами (4,3%), необходимо заметить, что для уточнения характера ассоциации между энтезитами и образованием синдесмофитов требуется исследование на большем контингенте больных, не принимавших НПВП на регулярной основе.

Таблица 2 Клинико-лабораторные отличия больных АС с сужением щели тазобедренных суставов

Показатель	Больные с сужением щели тазобедренных суставов (n=16)	Больные без сужения щели тазобедренных суставов (n=146)
Полиартрит, n (%)	9 (56)	52 (36)
Дактилит, n (%)	1 (6)	13 (9)
Энтезит, n (%)	9 (56*)	36 (24*)
Увеит, n (%)	1 (6)	7 (5)
АоП, n (%)	1 (6)	2 (1)
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,7 [14,5; 30,6]	26,3 [15,1; 34,7]
HLA-B27, n (%)	15 (94*)	16 (79*)

Выводы

1. У больных аксиальным СпА с впервые установленным диагнозом в возрасте до 30 лет и с длительностью заболевания от 2 до 5 лет недифференцированный аксиальный СпА диагностируется в 52,5% случаев, развернутая стадия АС – в 43,2%, а продвинутая стадия АС с формированием единичных синдесмофитов – в 4,3%.

2. Предикторами раннего прогрессирования структурных изменений крестцово-подвздошных суставов и позвоночника при аксиальном СпА являются высокий уровень СРБ, наличие энтезитов и позитивность по HLA-B27.

3. Факторами, способствующими прогрессированию структурных изменений тазобедренных суста-

вов, являются наличие энтезитов и позитивность по HLA-B27.

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. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical Recommendations]. 2nd editin. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.].
2. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:659–63. doi: 10.1136/ard.2004.028753
3. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в общеклинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010;(2):43–50. [Dubinina TV, Erdes ShF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(2):43–50 (In Russ.)].
4. 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 actual practice rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(2):44–9. (In Russ.)].
5. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman R, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:973–81. doi: 10.1136/ard.2010.147744
6. Poddubnyy D, Vahldiek J, Spiller I, et al. Evaluation of 2 screening strategies for early identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care. *J Rheumatol*. 2011;38:2452–60. doi: 10.3899/jrheum.110070
7. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, et al. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:809–16. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200180
8. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:770–6. doi: 10.1136/ard.2009.108217
9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
10. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–7. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365–7 (In Russ.)].

Интегральная жесткость артериальной системы и функция эндотелия у больных системной красной волчанкой

Терегулов Ю.Э.^{1,2}, Хусаинова Д.К.^{1,2},
Абдулганиева Д.И.^{1,2}, Мухаметшина Ф.Н.^{1,2}, Мангушева М.М.^{1,2}

¹ГАУЗ
«Республиканская
клиническая
больница» Минздрава
Республики Татарстан,
Казань, Россия, ²ГБОУ
ВПО «Казанский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России,
Казань, Россия
¹420064 Казань,
Оренбургский тракт,
138; ²420012 Казань,
ул. Бутлерова, 49

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

Контакты: Диана
Ильдаровна
Абдулганиева;
diana_s@mail.ru

Contact: Diana
Abdulganieva;
diana_s@mail.ru

Поступила 20.11.13

Цель исследования – изучение интегральной жесткости артериальной системы у больных системной красной волчанкой (СКВ) и ее зависимости от вазоактивной регуляторной эндотелиальной функции.

Материал и методы. В исследование включен 51 пациент с СКВ, 45 (88%) женщин и 6 (12%) мужчин, в возрасте от 17 до 52 лет (средний возраст $34 \pm 8,3$ года). Контрольную группу составил 31 здоровый доброволец в возрасте от 22 до 47 лет (средний возраст $31 \pm 5,65$ года). Среди них было 23 (74%) женщины и 8 (26%) мужчин. Для оценки эндотелиальной функции использовали ультразвуковой метод D. Celermajer и соавт. в нашей модификации. По модели сердечно-сосудистой системы А.Э. Терегулова рассчитывали коэффициент объемной упругости (КОУ), среднее артериальное давление (АД), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), соотношение КОУ/ОПСС.

Результаты и обсуждение. У больных СКВ жесткость артериальной системы была достоверно выше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,001$). По результатам пробы с реактивной гиперемией пациенты с СКВ разделены на две подгруппы: в первую вошли 20 (39%) больных с нормальной реакцией плечевой артерии; во вторую – 31 (61%) с эндотелиальной дисфункцией. Показатели жесткости артериальной системы и ОПСС не зависели от эндотелиальной функции, активности процесса и вовлечения почек. Пациенты, болеющие более 5 лет, имели большие значения КОУ ($p = 0,049$) и соотношения КОУ/ОПСС ($p = 0,044$), чем больные с меньшей длительностью СКВ. Жесткость артериальной системы была выше у больных с артериальной гипертензией ($p = 0,049$), тогда как значения КОУ/ОПСС не были связаны с величиной АД.

Таким образом, у больных СКВ достоверно увеличены показатели интегральной жесткости артериальной системы в сравнении с группой контроля, жесткость артериальной системы при СКВ зависит от поражения артерий, длительности заболевания и АД. Также у больных СКВ эндотелиальная функция не влияет на формирование жесткости артериальной системы.

Ключевые слова: жесткость артериальной системы; эндотелиальная функция; системная красная волчанка.

Для ссылки: Терегулов Ю.Э., Хусаинова Д.К., Абдулганиева Д.И. и др. Интегральная жесткость артериальной системы и функция эндотелия у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):143–148.

INTEGRAL STIFFNESS OF THE ARTERIAL SYSTEM AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Teregulov Yu.E.^{1,2}, Khusainova D.K.^{1,2}, Abdulganieva D.I.^{1,2}, Mukhametshina F.N.^{1,2}, Mangusheva M.M.^{1,2}

Objective: to study the integral stiffness of the arterial system in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and its relationship to vasoactive regulatory endothelial function.

Subjects and methods. The investigation included 51 patients with SLE, including 45 (88%) women and 6 (12%) men at the age of 17 to 52 years (mean age 34 ± 8.3 years). A control group consisted of 31 healthy volunteers aged 22 to 47 years (mean age 31 ± 5.65 years). Among them, there were 23 (74%) women and 8 (26%) men. The ultrasound method described by D. Celermajer et al. and modified by the authors of this article was used to evaluate endothelial function. The cardiovascular system model developed by A.E. Teregulov was employed to calculate volumetric elasticity coefficient (VEC), mean blood pressure (BP), total peripheral vascular resistance (TPVR), and VEC/TPVR ratio.

Results and discussion. In the patients with SLE, the stiffness of the arterial system was significantly higher than that in the control subjects ($p < 0.001$). According to the results of a reactive hyperemia test, the patients with SLE were divided into two subgroups: 1) 20 (39%) patients with a normal response of the brachial artery; 2) 31 (61%) patients with endothelial dysfunction. The values of arterial system stiffness and TPVR were independent of endothelial function, SLE activity, and kidney involvement. Patients with disease duration more than 5 years had higher VEC ($p = 0.049$) and VEC/TPVR ratio ($p = 0.044$) than those with a shorter history of SLE. The stiffness of the arterial system was higher in hypertensive patients ($p = 0.049$) whereas VEC/TPVR ratios were unrelated to BP values.

Thus, as compared with the control subjects, the patients with SLE had significantly higher integral arterial system stiffness that in these patients depended on arterial lesion, disease duration and BP. In SLE patients, endothelial dysfunction did not affect the formation of arterial system stiffness either.

Key words: arterial system stiffness; endothelial function; systemic lupus erythematosus.

For reference: Teregulov YuE, Khusainova DK, Abdulganieva DI, et al. Integral stiffness of the arterial system and endothelial function in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):143–148.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-143-148>

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, вызывающее иммуновоспалительное повреждение сосудистой стенки,

тканей и нарушение функции внутренних органов [1]. Известно, что больные СКВ имеют повышенный риск сердечно-сосудистых катастроф, который во многом связан

с развитием сосудистой патологии. Прямое воздействие антифосфолипидных антител на мембраны эндотелиальных клеток способствует формированию структурных изменений стенок сосудов [2]. Повреждение эндотелия обуславливает также развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) [3], которая приводит к нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы, способствует повышению артериального давления (АД), индуцирует вазоспастические реакции, увеличивает склонность к тромбообразованию, что в результате может явиться причиной внезапной сердечной смерти [4]. Возникновение сосудистых катастроф при СКВ также может быть связано с быстрым развитием атеросклероза. R. Singh и S. Mengi [5] считают, что развитию атеросклероза при СКВ благоприятствуют повреждение эндотелия и повышение содержания свободных радикалов, которые могут быть обусловлены хроническим воспалением с аутоиммунным компонентом. Атеросклероз характеризуется поражением, прежде всего, артерий крупного калибра, которые определяют жесткость артериальной системы в целом, т. е. системную, интегральную жесткость. Доказано самостоятельное значение увеличения жесткости как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений [6]. Влияние ЭД на формирование интегральной жесткости остается малоизученным. G.S. Stokes и соавт. [7] в двойном слепом рандомизированном исследовании доказали, что нитраты вызывают большее снижение скорости распространения пульсовой волны, чем капотен, эпосартан и плацебо. Авторы делают вывод, что в наибольшей степени уменьшают сосудистую ригидность препараты с вазоактивными свойствами. По их мнению, основная причина улучшения растяжимости заключается в релаксации периферических артерий, что приводит к замедлению распространения отраженной волны и снижению индекса прироста давления в систолу. В результате происходит уменьшение пульсового давления в аорте (ПАД), что в свою очередь является маркером снижения ригидности артериальной системы. Таким образом, можно предположить, что ЭД, вызывая спазм периферических артерий, будет влиять не только на периферическое сосудистое сопротивление, но и на показатели жесткости артериальной системы. В связи с этим заслуживает интереса работа Н. Шилкиной и соавт. [8], где у больных СКВ ЭД оценивали с помощью метода J. Nladovec путем подсчета в камере Горяева десквамированных эндотелиоцитов и определения уровня эндотелина I в плазме крови. Оценку артериальной жесткости авторы проводили при суточном мониторировании АД по данным среднесуточного значения времени распространения пульсовой волны и ПАД. В исследовании доказано, что с увеличением степени ЭД достоверно повышалась скорость распространения пульсовой волны и возрастал индекс ригидности артерий. Авторы делают вывод, что при СКВ увеличение параметров ригидности больше связано с нарушением регуляторной функции эндотелия. Анализируя данные этой работы, мы обратили внимание на то, что определявшееся в ней количество десквамированных эндотелиоцитов и уровень эндотелина I в плазме крови отражают морфологические изменения эндотелия, но не его вазоактивную регуляторную функцию. Вероятно, при морфологическом повреждении она может нарушаться, но как связана выраженность этого повреждения со степенью нарушения регуляторной функции эндотелия — пока не известно.

Жесткость артериальной системы относится к наиболее сложно определяемым параметрам, хотя в клинической практике методов изучения состояния артериальной стенки и ее упругоэластических свойств достаточно много. Все методы изучения жесткости артерий можно разделить на две большие группы: оценивающие регионарную, или локальную, и интегральную (системную) артериальную жесткость. Для оценки регионарной (локальной) жесткости измеряют скорость распространения пульсовой волны по какому-либо из участков артериальной системы или изучают структуру стенки артерий, изменения просвета в систолу и диастолу. Этот подход, несомненно, дает ценную информацию о состоянии артерий у пациента и позволяет прогнозировать развитие сосудистых осложнений. Но, так как локальные изменения в артериях возникают неравномерно, методы оценки локальной, или регионарной, жесткости не позволяют определить влияние этих показателей на структуру АД и развитие артериальной гипертензии (АГ), количественно оценить динамику процесса при лечении данных состояний. Для этих целей необходимо определять интегральную (системную) жесткость артериальной системы. В клинической практике для ее оценки использовалось отношение ПАД к ударному объему (УО). Существенным недостатком этого метода является отсутствие в расчетах числа сердечных сокращений (ЧСС), поэтому значения жесткости могут быть сравнимыми только при близких ЧСС. Поскольку расчет интегральной жесткости артериальной системы зависит от многих факторов, наиболее адекватно эта задача может быть решена с использованием математической модели сердечно-сосудистой системы [9, 10].

Мы не нашли работ, посвященных изучению интегральной жесткости артериальной системы у больных СКВ, ни в отечественной, ни в зарубежной литературе.

В связи с этим целью нашей работы явилось изучение интегральной жесткости артериальной системы у больных СКВ и ее зависимости от вазоактивной регуляторной эндотелиальной функции.

Материал и методы

В исследование был включен 51 пациент с СКВ — 45 (88%) женщин и 6 (12%) мужчин в возрасте от 17 до 52 лет (в среднем $34 \pm 8,3$ года). Продолжительность заболевания варьировала от 2 мес до 20 лет и в среднем составила $7,4 \pm 5,1$ года. Диагноз СКВ устанавливали согласно критериям Американской коллегии ревматологов [11]. Степень активности заболевания определяли по рекомендациям В.А. Насоновой [1]. Острое течение выявлено у 2 (3%), подострое — у 13 (26%) и хроническое — у 36 (71%) пациентов. Минимальная степень активности отмечалась у 15 (29%), умеренная — у 25 (49%) и высокая — у 11 (22%) больных.

Контрольную группу составил 31 здоровый доброволец в возрасте от 22 до 47 лет (в среднем $31 \pm 5,65$ года). Среди них было 23 (74%) женщины и 8 (26%) мужчин. Критериями отбора пациентов в группу контроля были: отсутствие вредных привычек, сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ, заболеваний эндокринной системы, почек, анемии, нормальные показатели липидного обмена (холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности).

Для оценки эндотелиальной функции использовали ультразвуковой метод D. Selertmaier и соавт. [12] в нашей модификации [13]. Для визуализации плечевой артерии использовали ультразвуковую систему экспертного класса HDI 5000 фирмы Philips с линейным широкополосным датчиком 5 до 12 МГц. Для создания окклюзии манжету располагали на предплечье дистальнее изучаемого участка плечевой артерии и поднимали давление на 100 мм рт. ст. выше систолического АД в течение 5 мин. Измерение диаметра артерии проводили в диастолу (синхронизация с зубцом R электрокардиограммы – ЭКГ) и в систолу (зубец T на ЭКГ) от границы адвентиция–медиа передней стенки артерии до границы медиа–адвентиция задней стенки. Измеряли толщину комплекса интима–медиа (ТКИМ). Все показатели были представлены как средние по трем сердечным циклам. Измерения проводили до пробы и 4 раза после снятия окклюзии: 1-е измерение через 15 с, 2-е – через 1 мин, 3-е – через 2 мин и 4-е – через 5 мин.

Вычисляли следующие показатели:

1. Просвет сосуда в диастолу (ПСd) и систолу (ПСs):

$$ПС = D - 2ТКИМ.$$

2. Относительный систолический прирост сосуда (ОСП):

$$ОСП = \frac{ПСs - ПСd}{ПСd}.$$

3. Процент изменения просвета сосуда в диастолу (%ПСd) относительно исходного:

$$\%ПСd = \frac{ПСd - ПСd0}{ПСd0} \cdot 100,$$

где ПСd0 – просвет сосуда в диастолу до окклюзии, ПСd – просвет сосуда в диастолу после снятия окклюзии.

4. Процент изменения просвета сосуда в систолу (%ПСs) относительно исходного:

$$\%ПСs = \frac{ПСs - ПСs0}{ПСs0} \cdot 100,$$

где ПСs0 – просвет сосуда в систолу до окклюзии, ПСs – просвет сосуда в систолу после снятия окклюзии.

5. Процент изменения относительного систолического прироста (ОСП%) относительно исходного:

$$\%ОСП = \frac{ОСП - ОСП0}{ОСП0} \cdot 100,$$

где ОСП0 – показатель до окклюзии, ОСП – показатель после восстановления кровотока.

Оценка результатов пробы проводилась не количественно, по степени расширения сосуда, а качественно – по направленности реакции. Если после снятия манжеты плечевая артерия расширялась, то функция эндотелия расценивалась как нормальная, если возникал вазоспазм либо просвет не изменялся, то эта реакция расценивалась как ЭД. Такой подход был связан с исходным изменением жесткости плечевой артерии у больных СКВ, которое не может не влиять на степень расширения плечевой артерии. Мы считаем, что в этом случае количественная оценка степени эндотелиальной функции невозможна.

Изучение состояния стенки плечевой артерии проводили во время ее ультразвуковой локализации. Оценивали ТКИМ, его экзогенность и дифференцировку на слои, наличие пристеночных наложений, равномерность внутреннего контура.

Для оценки состояния гемодинамики измеряли АД, УО и ЧСС при эхокардиографии (метод Тейхольца).

По математической модели сердечно-сосудистой системы А.Э. Терегулова, разработанной на основе упругого резервуара Франка, рассчитывали следующие параметры: коэффициент объемной упругости (КОУ), среднее АД (срАД), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), КОУ/ОПСС [14].

Основные положения модели. Вся артериальная система – упругий резервуар, в который поступает кровь из левого желудочка (ЛЖ) с объемной скоростью $Q_{ЛЖ}$ и вытекает в микрососудистое русло с объемной скоростью $Q_{МС}$. В линейном приближении зависимость объем–давление имеет вид:

$$VA = VAO + PA/K \text{ (модель Франка),}$$

где VA – объем крови в артериальной системе; VAO – ненапряженный объем крови; PA – артериальное давление; K – объемная упругость.

Поток крови в микрососудистом русле удовлетворяет закону Пуазеля:

$$Q_{МС} = (P_A(t) - P_B(t))/R,$$

где $Q_{МС}$ – объемная скорость крови; P_A – артериальное давление; P_B – венозное давление (правое предсердие); R – общее периферическое сосудистое сопротивление.

На основе этих положений строится дифференциальное уравнение, которое позволяет рассчитать КОУ.

Входные параметры модели: ЧСС, длительность изометрического сокращения в секундах, длительность систолы в секундах, УО ЛЖ в миллилитрах, систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) в миллиметрах ртутного столба, венозное давление в правом предсердии в миллиметрах ртутного столба (как правило, принимаем за 0).

Вычисляемые параметры по модели: КОУ (дин/мл), ОПСС (дин • с/мл), срАД (мм рт. ст.).

ПАД вычисляли как разность САД и ДАД. Оценку интегральной жесткости проводили по данным КОУ, его увеличение отражало рост, снижение – уменьшение жесткости артериальной системы.

Результаты исследования обработаны на персональном компьютере с применением программы Statistica 8.0. Средние значения представлены в виде $M \pm \delta$. Для определения вероятности различий количественных и качественных данных использовали однофакторный дисперсионный анализ, критерий Стьюдента и χ^2 .

Результаты

Обследованные лица контрольной группы и больные СКВ были сопоставимы по полу и возрасту. У всех больных СКВ определялись ультразвуковые признаки изменений в стенке плечевой артерии. В большинстве случаев она имела неровный внутренний контур, была неравномерно увеличена ТКИМ, у 42 (82%) пациентов определялось нарушение дифференцировки на слои, у 8 (18%) – гипозоногенные, неровные, плоские, пролонгированные наложения, без стенозирования просвета.

У всех лиц контрольной группы при ультразвуковой визуализации плечевой артерии ее стенки были четкие, ровные, однородные, без локальных утолщений, на всем протяжении хорошо прослеживалась дифференцировка на слои комплекса интима–медиа, ТКИМ колебалась от 0,3 до 0,5 мм и составляла в среднем $0,38 \pm 0,05$ мм.

Таблица 1 Ультразвуковые параметры плечевой артерии, М±δ

Группы пациентов	ПСd, мм	ПСs, мм	ТКИМ, мм	ОСП
Контрольная группа (n=31)	2,8±0,32	3,0±0,59	0,38±0,05	0,63±0,04
Все больные СКВ (n=51)	2,53±0,43	2,64±0,42	0,58±0,25	0,44±0,29
	p=0,011	p=0,002	p<0,001	p<0,001
СКВ без ЭД (n=20)	2,58±0,45	2,71±0,38	0,58±0,19	0,51±0,31
	p=0,045	p=0,056	p<0,001	p=0,034
СКВ с ЭД (n=31)	2,51±0,46	2,6±0,47	0,57±0,11	0,4±0,26
	p=0,005	p=0,004	p<0,001	p<0,001
p*	0,595	0,385	0,813	0,178

Примечание. p – достоверность различия с данными контрольной группы, p* – достоверность различия данных между подгруппами больных СКВ.

При пробе с реактивной гиперемией в ответ на увеличение потока крови определялась различной степени выраженности дилатация сосуда и в систолу, и в диастолу со снижением ОСП.

По результатам пробы с реактивной гиперемией все больные СКВ разделены на две подгруппы. В первую вошли 20 (39%) пациентов, у которых наблюдалась реакция плечевой артерии, как у здоровых лиц, т. е. происходила вазодилатация и в систолу, и в диастолу со снижением ОСП на 15 с после восстановления кровотока. В этих случаях реактивность плечевой артерии и функция эндотелия расценивались как нормальные. Во вторую включен 31 (61%) пациент с вазоспастической реакцией после снятия окклюзии и с отсутствием вазодилатации. Эта реактивность оценивалась как патологическая, и регистрировалась ЭД.

Изучены исходные ультразвуковые параметры плечевой артерии у лиц контрольной группы и больных СКВ в зависимости от типа реакции плечевой артерии на реактивную гиперемию (табл. 1). У больных СКВ в сравнении с контрольной группой просвет плечевой артерии был достоверно уже и в систолу, и в диастолу, ОСП ниже, а ТКИМ больше. Между группами больных СКВ не выявлено различий по просвету сосуда, ОСП и ТКИМ.

Частота ЭД не зависела от течения заболевания, активности процесса, наличия АГ (табл. 2). В то же время ЭД отмечалась преимущественно у больных с пора-

жением почек (87%), а при нормальной функции эндотелия вовлечение почек наблюдалось в 40% случаев (p=0,001).

Больные СКВ достоверно отличались от лиц контрольной группы по уровню АД, сердечного выброса и жесткости артериальной системы (табл. 3). САД, ПАД, сРАД при СКВ были значительно выше, чем в контрольной группе. В то же время ДАД не различалось у больных и здоровых лиц. При СКВ УО был достоверно ниже, а ЧСС – выше, чем в группе контроля, тогда как различий по МОК и ОПСС не выявлено. Интегральная жесткость артериальной системы, определявшаяся по КОУ, при СКВ была значительно выше, чем у здоровых лиц.

Показатели жесткости артериальной системы и ОПСС не зависели от эндотелиальной функции, активности процесса и вовлечения почек (табл. 4). По мере увеличения длительности болезни жесткость артериальной системы возрастала. Пациенты, болеющие свыше 5 лет, имели достоверно большие значения КОУ и соотношения КОУ/ОПСС, чем при меньшей продолжительности СКВ. Жесткость артериальной системы у больных с АГ была достоверно выше, чем при нормальном АД, хотя соотношение КОУ/ОПСС существенно не различалось.

Обсуждение

У всех больных СКВ при ультразвуковом исследовании выявлено сужение диаметра плечевой артерии,

Таблица 2 Частота ЭД у больных СКВ в зависимости от клинических проявлений, течения заболевания, активности процесса

Клиническая характеристика	Нормальная функция эндотелия (n=20)		ЭД (n=31)		p
	n	%	n	%	
Течение:					
хроническое	13	65	23	74,2	0,272
подострое	7	35	6	19,4	
острое	0	0	2	6,5	
Степень активности:					
I	7	35	8	25,8	0,268
II	11	55	14	45,2	
III	2	10	9	29	
Клинические проявления:					
с поражением почек	8	40	27	87	0,001
без поражения почек	12	60	4	13	
СКВ с АГ	13	65	21	67,8	0,919
СКВ без АГ	7	35	10	3,2	

Примечание. p – достоверность различий частоты ЭД в зависимости от клинических проявлений, течения заболевания, активности процесса.

Таблица 3 Показатели гемодинамики у лиц контрольной группы и больных СКВ. М±δ

Группы пациентов	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ПАД, мм рт. ст.	СрАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин	УО, мл	МОК, л/мин	ОПСС, дин·с/мл	КОУ, дин/мл	КОУ/ОПСС
Контрольная группа (n=31)	120,8±9,3	69,8±6,2	51±7,8	93,2±6,24	69,1±7,5	79,3±16,9	5,48±0,41	1359±144	1195±256	0,88±0,11
СКВ (n=51)	134,6±18,8	65,1±12,8	69,5±15,7	95,2±14,5	84,1±15,0	68,0±15,0	5,53±0,47	1383±214	1987±634	1,45±0,41
p	<0,001	0,06	<0,001	0,469	<0,001	0,002	0,626	0,582	<0,001	<0,001

Примечание. p – вероятность различий параметров гемодинамики у пациентов контрольной группы и больных СКВ.

увеличение ТКИМ и уменьшение ОСП при сравнении с группой контроля, что говорит об увеличении локальной жесткости сосуда. Выявленные изменения в стенках плечевых артерий могут быть как проявлением аутоиммунного повреждения артериального русла при СКВ, так и результатом быстрого развития атеросклероза у этих больных, что доказано в ряде исследований [15]. Необходимо дальнейшее изучение механизмов повреждения артериальных сосудов при СКВ и определение критериев, позволяющих дифференцировать эти состояния.

Изменение ОСП при СКВ указывает на увеличение локальной ригидности сосудистой стенки, что может способствовать повышению интегральной жесткости артериальной системы в целом – КОУ у этих больных существенно выше, чем в группе контроля. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, которые выявили значительное увеличение скорости распространения пульсовой волны у больных с СКВ в сравнении со здоровыми лицами, что свидетельствует об увеличении жесткости артерий [16, 17].

Показатель КОУ/ОПСС определяет соотношение жесткости артериальной системы и периферического сопротивления и дает представление об энергетических затратах, которые возникают при преодолении упругого сопротивления крупных артериальных сосудов (КОУ) и сопротивления прекапиллярного русла (ОПСС) [18]. У больных СКВ это соотношение статистически достоверно отличается от такового здоровых лиц за счет высоких значений КОУ. Это позволяет говорить о том, что

при СКВ энергозатраты сердца на растяжение артериальных сосудов превышают затраты на преодоление периферического сопротивления. Увеличение этого показателя у больных с продолжительностью болезни свыше 5 лет говорит о преимущественном увеличении жесткости артериальной системы, а не ОПСС, в процессе болезни.

В нашем исследовании ЭД не влияла ни на интегральную жесткость артериальной системы, ни на ОПСС. Поэтому выявленная Н. Шилкиной и соавт. [8] зависимость жесткости артериальной системы от увеличения количества десквамированных эндотелиоцитов, может быть обусловлена структурными изменениями в стенках сосудов.

У наших больных ЭД была одним из маркеров поражения почек при СКВ – большинство больных с вовлечением почек имели ЭД. Учитывая, что при СКВ ЭД является ранним проявлением поражения сосудов [3, 4], можно предполагать, что она способствует отложению иммунных комплексов в сосудах почек. Поражение почек сопровождалось увеличением АД и ОПСС, но практически не влияло на КОУ. Это, очевидно, связано с участием почек в развитии АГ при СКВ. При поражении почек 86% больных имели АГ, из них 43% – II–III степени.

Таким образом, увеличение интегральной артериальной жесткости при СКВ связано со структурными нарушениями в стенках артерий и говорит о диффузном поражении всей артериальной системы, что является одним из факторов увеличения риска развития сердечно-сосудистых катастроф у этой группы больных.

Таблица 4 Показатели гемодинамики у больных СКВ в зависимости от продолжительности болезни и клинических проявлений, М±δ

Группы пациентов	ОПСС, дин·с/мл	КОУ, дин/мл	КОУ/ОПСС
Продолжительность болезни <5 лет (n=18)	1346±162	1843±415	1,38±0,25
Продолжительность болезни >5 лет (n=33)	1401±248	2121±466	1,52±0,22
p	0,301	0,049	0,044
Степень активности:			
I (n=15)	1410±275	1833±444	1,3±0,38
II (n=25)	1376±200	1951±511	1,44±0,42
III (n=11)	1368±90	1821±322	1,33±0,24
p	0,847	0,632	0,480
СКВ без АГ (n=17)	1311±203	1825±441	1,42±0,40
СКВ с АГ (n=34)	1447±192	2131±54	1,47±0,42
p	0,023	0,049	0,686
СКВ без поражения почек (n=16)	1243±133	1971±510	1,59±0,38
СКВ с поражением почек (n=35)	1430±217	1992±674	1,4±0,41
p	0,001	0,912	0,123
СКВ без ЭД (n=20)	1362±204	2003±652	1,47±0,41
СКВ с ЭД (n=31)	1440±237	1943±595	1,38±0,41
p	0,232	0,736	0,448

Выводы

1. У больных СКВ достоверно увеличены показатели интегральной жесткости артериальной системы в сравнении с группой контроля.

2. Жесткость артериальной системы при СКВ зависит от поражения артерий, длительности заболевания и АД.

3. У больных СКВ эндотелиальная функция не влияет на формирование жесткости артериальной системы.

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. Насонова ВА, Насонов ЕЛ. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей. Москва: Литтерра; 2003. [Nasonova VA, Nasonov EL. *Ratsional'naya farmakoterapiya revmaticheskikh zabolevanii: Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei* [Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases: A guide for practitioners]. Moscow: Litterra; 2003].
2. Keberle M, Tooy HP, Jahns R, et al. Assessment of microvascular changes in Raynaud's phenomenon and connective tissue disease using colour Doppler ultrasound. *Rheumatology*. 2000;39:1206–13. doi: 10.1093/rheumatology/39.11.1206
3. Harper L, Savage C. Pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *J Pathol*. 2000;190(3):349–59. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<349::AID-PATH524>3.0.CO;2-A
4. Clancy R. Circulating endothelial cells and vascular injury in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2000 Feb;2(1):39–43.
5. Singh R, Mengi S. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Exp Clin Cardiol*. 2002;7(1):40–53.
6. Орлова ЯА, Агеев ФТ. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. Сердце. 2006;5(2):65–9. [Orlova YaA, Ageev FT. Arterial stiffness as an integral indicator of cardiovascular risk: physiology, methods of assessment and medical correction. *Serdtsse*. 2006;5(2):65–9. (In Russ.)].
7. Stokes GS, Barin ES, Gilfillian K. Effects of isosorbide mononitrate and all inhibition on pulse wave reflection in hypertension. *Hypertension*. 2003;41:297–301. doi: 10.1161/01.HYP.0000049622.07021.4F
8. Шилкина Н, Савина Ж, Юнонин И, Масина И. Влияние аутоиммунного воспаления на развитие атеросклероза у больных системной красной волчанкой. Врач. 2012;(10):56–9. [Shilkina N, Savina Zh, Yunonin I, Masina I. Influence of autoimmune inflammation in the development of atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Vrach*. 2012;(10):56–9. (In Russ.)].
9. Никитин ЮП, Лапицкая ИВ. Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности. Кардиология. 2005;(11):113–20. [Nikitin YuP, Lapitskaya IV. Arterial stiffness: indicators and methods for determining the methodological difficulties. *Kardiologiya*. 2005;(11):113–20. (In Russ.)].
10. Терегулов ЮЭ, Терегулов АЭ. Жесткость артериальной системы как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений: методы оценки. Практическая медицина. 2011;52(4):133–7. [Teregulov YuE, Teregulov AE. Stiffness of the arterial system as a risk factor for cardiovascular disease: evaluation methods. *Prakticheskaya meditsina*. 2011;52(4):133–7. (In Russ.)].
11. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271–7. doi: 10.1002/art.1780251101
12. Celermajer DS, Sorensen KE, Cooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111–5. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-F
13. Терегулов ЮЭ, Хусаинова ДК, Салихов ИГ и др. К методологии проведения пробы и оценки эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии. Эхография. 2004;5(3):217–21. [Teregulov YuE, Khusainova DK, Salikhov IG, et al. By the methodology of the sample and evaluate endothelium-dependent dilation of the brachial artery. *Ekhografiya*. 2004;5(3):217–21. (In Russ.)].
14. Терегулов АЭ. Способ определения объемной упругости артериальной системы. Патент № Ru 2373843. [Teregulov AE. *Sposob opredeleniya ob'emnoi uprugosti arterial'noi sistemy*. [A method for determining the volume elasticity of the arterial system]. Patent № Ru 2373843.
15. Зеленева НВ. Ультразвуковая диагностика нарушений функции эндотелия и особенности изменений сосудистого русла у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Литературный обзор. Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2010;10(1). [Zeleneva NV. Sonographic diagnostics of endothelial function impairment and features of vascular changes in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*. 2010;10(1). (In Russ.)].
16. Сүпиене А, Коваите М. Arterial wall dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18:522–9. doi: 10.1177/0961203308099625
17. Yildiz M. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders. *Cardiovasc Med J*. 2010;4:83–8. doi: 10.2174/1874192401004020083
18. Савицкий НН. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. Москва: Медицина; 1974. 307 с. [Savitskii NN. *Biofizicheskie osnovy krovoobrashcheniya i klinicheskie metody izucheniya gemodinamiki* [Biophysical bases circulation and clinical methods for studying hemodynamic]. Moscow: Meditsina; 1974. 307 p.]

Коморбидность у больных ревматоидным артритом

Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П.

ГБОУ ВПО
«Саратовский
государственный
медицинский
университет
им. В.И. Разумовского»
Минздрава России,
Саратов, Россия
410012 Саратов,
ул. Большая Казачья,
112

V.I. Razumovsky Saratov
State Medical University,
Ministry of Health of
Russia, Saratov, Russia
112, Bolshaya Kazachiya
St., Saratov 410012

Контакты: Наталья
Михайловна Никитина;
nikitina02@yandex.ru

Contact: Natalia Nikitina;
nikitina02@yandex.ru

Поступила 23.12.14

Цель исследования — изучить структуру и частоту коморбидных заболеваний у больных ревматоидным артритом (РА) в Саратовской области.

Материал и методы. В исследование включены 328 больных РА, находившихся на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» Саратова с 2011 по 2013 г. Диагноз РА был установлен с использованием критериев ACR (1987) и ACR/EULAR (2010). В исследование включались пациенты, получавшие базисные противовоспалительные препараты (БПВП) в стабильной дозе в течение 3 мес и более. Проводилось анкетирование, объективный осмотр больных, учитывались данные амбулаторной карты.

Результаты и обсуждение. Коморбидные состояния выявлялись у 86,6% больных; у 57,9% пациентов имелось сочетание двух и более коморбидных заболеваний. У 50,7% больных РА выявлялся остеоартроз, у 57,7% — артериальная гипертензия, у 30,9% — ишемическая болезнь сердца. Из воспалительных заболеваний наиболее часто выявлялось поражение желудочно-кишечного тракта (80,3%), несколько реже встречались инфекции мочевыводящих путей (19,7%).

Заключение. У больных РА отмечена высокая частота коморбидной патологии. В структуре коморбидных состояний преобладают артериальная гипертензия и остеоартроз, а обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей часто затрудняет подбор базисной терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; коморбидность; мультиморбидность; сердечно-сосудистая патология; эффективность терапии.

Для ссылки: Никитина НМ, Афанасьев ИА, Ребров АП. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):149–154.

COMORBIDITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Nikitina N.M., Afanasyev I.A., Rebrov A.P.

Objective: to study the pattern and rate of comorbid diseases in patients with rheumatoid arthritis (RA) in the Saratov Region.

Subjects and methods. The investigation enrolled 328 RA patients treated at the Rheumatology Unit, Saratov Regional Clinical Hospital, in 2011 to 2013. RA was diagnosed using the 1987 ACR criteria and the 2010 ACR/EULAR ones. The investigation included the patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) at a stable dose for 3 months or longer. A questionnaire survey and objective examination were made in the patients; data from their medical records were taken into account.

Results and discussion. Comorbidities were identified in 86.6% of the patients; 57.9% had a concurrence of two or more comorbid conditions. Osteoarthritis, hypertension, and coronary heart disease were detected in 50.7, 57.7, and 30.9% of the RA patients, respectively. Out of the inflammatory diseases, gastrointestinal tract lesion was most common (80.3%); urinary tract infections were slightly less common (19.7%).

Conclusion. The high rate of comorbidity was noted in patients with RA. The pattern of comorbidities shows a preponderance of hypertension and osteoarthritis and an exacerbation of gastrointestinal and urinary tract diseases frequently makes the choice of DMARD difficult.

Key words: rheumatoid arthritis; comorbidity; multimorbidity; cardiovascular disease; efficiency of therapy.

For reference: Nikitina NM, Afanasyev IA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):149–154.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-149-154>

В связи с улучшением диагностики и лечения болезней продолжительность жизни населения постепенно растет, однако при этом увеличивается число больных, имеющих несколько хронических заболеваний. Существуют различные термины, описывающие наличие нескольких заболеваний у одного больного. В англоязычной литературе это «коморбидность», «мультиморбидность», в русскоязычной — «сочетанная патология», «полипатия», «полиморбидность». Для всесторонней оценки состояния больного, страдающего несколькими заболеваниями, нужно учитывать их взаимное влияние, что лежит в основе клинического подхода в медицине — «лечить не болезнь,

а больного». В связи с этим, на наш взгляд, можно согласиться с мнением ряда авторов, которые считают, что использование термина «мультиморбидность» в применении к конкретному больному более оправданно, поскольку в его основе, в отличие от понятия коморбидности, лежит не заболевание, а конкретный пациент со множеством хронических патологий, равнозначных между собой [1, 2].

Одним из наиболее распространенных заболеваний, встречающихся в общей популяции с частотой от 0,5 до 2%, является ревматоидный артрит (РА), характеризующийся стойкой потерей трудоспособности больных, повышением риска развития cardiovasку-

лярных заболеваний, высокой стоимостью лечения и необходимостью постоянного мониторинга лабораторных показателей [3–5].

Несмотря на использование современных средств лечения, включающих синтетические базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), продолжительность жизни больных РА, по данным проведенных проспективных исследований, существенно не изменилась [6–8]. Интерес к коморбидным состояниям при РА обусловлен их влиянием на выбор тактики лечения, эффективность и безопасность терапии, возможность достижения ремиссии, являющейся ключевым моментом современной стратегии лечения РА до достижения цели – Treat to Target (T2T) [9, 10]. По мнению А.В. Гордеева и соавт. [2], не учитывая вклад мультиморбидного окружения, невозможно полностью реализовать стратегию T2T как для организма в целом, так и для РА в частности.

Целью работы явилось изучение структуры и частоты коморбидных состояний у больных РА, их взаимосвязи с эффективностью терапии.

Материал и методы

В исследование были включены 328 больных РА (82,6% – женщины), находившихся на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в период с 2011 по 2013 г. (средний возраст 54,6±12,6 года, продолжительность РА – 10,4±9,8 года).

Обследование включало оценку активности заболевания и эффективности терапии (по критериям Европейской антиревматической лиги – EULAR) с использованием индекса DAS28 (ответ на терапию классифицировали как хороший, удовлетворительный и его отсутствие), рентгенографию пораженных суставов, общий и биохимический анализ крови. При оценке тяжести течения РА учитывались число болезненных и припухших суставов, длительность утренней скованности, потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК), частота госпитализаций по поводу обострений РА. У 81,7% пациентов выполнялось количественное определение уровня ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови, у 69,5% больных – уровня антител к модифицированному циклическому виментину (АМЦВ). Для количественной оценки коморбидного статуса и определения 10-летней выживаемости пациентов использовался индекс Charlson [11].

В табл. 1 представлена характеристика обследованных больных. На момент включения в исследование раннюю стадию РА имели 24,1% больных. Эрозии при рентгенографии были выявлены у 32,6%. 82,7% пациентов были серопозитивны по РФ, 23,2% – по АМЦВ. Системные внесуставные проявления РА были выявлены у 35,7% больных. В большинстве случаев (72,9%) отмечалась умеренная или высокая активность РА.

Основными БПВП были метотрексат (49,7% больных) и сульфасалазин (9,5% пациентов).

У 35,9% больных терапия была начата в течение 6 мес с момента постановки диагноза РА, у 20,7% – в течение первых 2 лет болезни. В 43,3% случаев БПВП впервые были назначены спустя 3 года и более от момента установления диагноза. Средняя продолжительность приема

БПВП составила 5,6±7,9 года, средняя доза метотрексата – 20,4±4,8 мг/нед. Однако следует отметить, что 58,3% пациентов получали препарат в относительно низкой дозе (от 7,5 до 12,5 мг/нед). Средняя доза сульфасалазина составляла 1,8±0,7 г/сут. Пять больных получали инфликсимаб, в среднем в течение 3,8±3,1 года. ГК принимали 92,7% больных. Средняя продолжительность лечения ГК составляла 8,7±9,9 года, средняя доза – 8,2±5,1 мг/сут. Более половины (67,9%) больных длительно принимали ГК в дозах более 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон).

Для оценки взаимосвязи наличия коморбидной патологии и течения РА 54 больных были обследованы в динамике. Среди обследованных преобладали женщины (n=52), средний возраст составил 53,9±9,6 года, средняя продолжительность заболевания – 11,2±9,7 года. Характеристика артрита у пациентов, обследованных в динамике, дана в табл. 2.

При оценке эффективности терапии использовались критерии EULAR; учитывались потребность в приеме ГК, НПВП, частота госпитализаций.

Эффект от лечения расценивался как хороший при достижении ремиссии или низкой активности РА на фоне монотерапии БПВП в стабильной дозе, отсутствии потребности в приеме ГК, эпизодического приема НПВП, частоты госпитализации до 1 раза в год. Удовлетворительный эффект терапии характеризовался достижением умеренной активности РА, на фоне лечения ГК в дозах до 10 мг/сут в течение 3–6 мес, потребности

Таблица 1 Клиническая характеристика обследованных больных РА (n=328)

Показатель	Число больных, n (%)
Женщины/мужчины	271/57 (82,6/17,4)
Возраст, годы:	
19–40	39 (11,9)
41–50	60 (18,3)
51–60	120 (36,6)
>60	109 (33,2)
Продолжительность РА:	
до 6 мес	17 (5,2)
6 мес – 2 года	62 (18,9)
3–10 лет	132 (40,24)
>10 лет	117 (35,7)
Серопозитивный РА:	
по РФ	268 из 324 (82,7)
по АМЦВ	53 из 228 (23,2)
Внесуставные проявления РА	117 (35,7)

Таблица 2 Характеристика артрита у больных, обследованных в динамике (n=54)

Показатель	Исходно, n (%)	Динамика
		через 12 мес, n (%)
РФ+	44 из 53 (83)	40 из 54 (74,1)
АМЦВ+	9 из 14 (64,3)	9 из 14 (64,3)
Внесуставные проявления РА	25 (46,3)	27 (50)
Рентгенологическая стадия:		
0–I	6 (11,1)	1 (1,9)
II	14 (25,9)	15 (27,8)
III	26 (48,1)	29 (53,7)
IV	8 (14,8)	9 (16,7)

в приеме НПВП не менее 14 дней до 3–6 раз в год, а также госпитализациями в связи с обострениями РА до 2 раз в год.

Сохранение высокой активности РА на фоне смены БПВП или комбинации из двух или более БПВП, прием ГК в дозах свыше 10 мг/сут более 6 мес, постоянная потребность в НПВП свидетельствовали об отсутствии эффекта лечения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 8.0. В исследование включали только пациентов, подписавших информированное согласие. Протокол обследования был утвержден этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты

Сопутствующая патология выявлялась у 86,6% больных РА, у 57,9% из них имело место сочетание нескольких коморбидных состояний (табл. 3).

Ведущее место в структуре коморбидности занимала кардиоваскулярная патология (88,7%). Так, артериальная гипертензия (АГ) имела у 57,7% пациентов. У большинства (92,6%) больных она развилась на фоне уже диагностированного РА, у 3,1% диагноз АГ предшествовал постановке диагноза РА, у 4,3% она была выявлена одновременно с развитием суставного синдрома. Частота ишемической болезни сердца (ИБС) составила 30,9%, преобладали стенокардия напряжения (СН) III–IV функционального класса (ФК) и ишемическая кардиомиопатия.

На втором месте по частоте у больных РА стоит патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 80,3%. Наиболее часто регистрировались заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки – у 39,8% больных. Наличие хронических воспалительных заболеваний ЖКТ, прежде всего эрозивного или язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, является сдерживающим фактором при назначении симптоматической и базисной терапии у больных РА. Следует отметить, что 76,9% больных с воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки, диагностированными до дебюта РА, длительно принимали ГК в дозах свыше 10 мг/сут, что требовало постоянного приема ингибиторов протонной помпы и увеличивало стоимость лечения.

Наличие вирусного гепатита делает проблематичным назначение БПВП и ГИБП. Вирусное поражение печени было выявлено в 5,9% случаев.

Остеоартроз (ОА) выявлялся у 50,7% больных РА, в основном у пациентов старше 40 лет. У 71,5% больных ОА развился через 1–5 лет после дебюта РА и в 70,1% случаев носил вторичный характер. В 7,7% случаев РА сочетался с подагрическим артритом.

У каждого четвертого больного РА (24,6%) выявлялась эндокринная патология: у 4,9% – сахарный диабет (СД), у 19,7% – хронический аутоиммунный тиреоидит.

Хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей, обострения которых создают сложности при подборе базисной терапии, выявлялись у 19,7% больных РА.

Заболевания органов дыхания встречались относительно редко: у 7,4% больных отмечена бронхиальная ас-

тма, у 2,1% пациентов диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

У 2,1% пациентов имелись злокачественные новообразования различной локализации.

При оценке индекса Chalon показатели 10-летней выживаемости свыше 90% (значения индекса от 0 до 2 баллов) отмечены у 42,1% больных, от 53 до 77% (значения индекса 3–4) – у 40,6% и менее 21% (≥ 5 баллов) – у 16,8%. Индекс коморбидности коррелировал с возрастом пациентов ($r=0,81$; $p<0,05$) и частотой госпитализаций ($r=0,4$; $p<0,05$). Не было выявлено взаимосвязи между индексом Chalon и продолжительностью РА ($r=0,3$; $p=0,16$).

Необходимо отметить, что у обследованных пациентов зафиксировано 163 эпизода временного прекращения приема либо отмены БПВП с последующей заменой на другой препарат. В 11,7% случаев это было обусловлено тя-

Таблица 3 Структура коморбидной патологии у больных РА (n=328)

Показатель	Число больных, n (%)
Пациенты, имевшие сопутствующие заболевания, всего	284 из 328 (86,6)
Число больных с наличием двух и более коморбидных состояний	190 из 328 (57,9)
Патология сердечно-сосудистой системы	252 из 284 (88,7)
ИБС	88 из 284 (30,9)
В том числе:	
СН I–II ФК	7 из 88 (7,9)
СН III–IV ФК	19 (21,6)
ишемическая кардиомиопатия	62 (70,5)
инфаркт миокарда	12 (13,6)
АГ	164 из 284 (57,7)
В том числе:	
I стадии	10 из 164 (6,1)
II стадии	78 (47,6)
III стадии	76 (46,3)
Ишемический инсульт	2 (1,2)
Патология пищеварительной системы	228 из 284 (80,3)
В том числе:	
заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки	113 из 284 (39,8)
хронический холецистит	77 (27,1)
хронический панкреатит	47 (16,5)
хронический колит	25 (8,8)
хронический вирусный гепатит	16 (5,6)
Заболевания суставов	166 из 284 (58,5)
В том числе:	
генерализованный ОА	144 (50,7)
подагрический артрит	22 (7,7)
Эндокринная патология	70 из 284 (24,6)
В том числе:	
аутоиммунный тиреоидит	56 (19,7)
СД 2-го типа	14 (4,9)
Заболевания мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит, хронический цистит)	34 из 284 (19,7)
Заболевания органов дыхания	27 из 284 (9,5)
В том числе:	
ХОБЛ	6 (2,1)
бронхиальная астма	21 (7,4)
Онкопатология	6 из 284 (2,1)
Анемия	22 из 284 (7,7)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	34 из 284 (11,9)

жестью сопутствующей патологии (у 11 больных – обострением эрозивного гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, у 2 – обострением хронического холецистита, у 1 – развитием посттромбофлебитической болезни нижних конечностей, осложнившейся инфекцией мягких тканей, у 1 – обострением хронического панкреатита, у 1 – гипертиреозом, потребовавшем оперативного лечения, и у 1 – впервые выявленным гепатитом В).

У 54 больных через год после первичного обследования была проведена оценка эффективности терапии, повторно изучена структура коморбидной патологии. Хороший эффект лечения достигнут у 11 (20,4%), удовлетворительный – у 14 (25,9%) больных. Отсутствие эффекта отмечено у 29 (53,7%) пациентов.

Структура коморбидной патологии в данной группе больных РА отражена в табл. 4.

Исходно у 94,4% пациентов имелись сопутствующие заболевания (у 75,9% – два и более). Через год от начала наблюдения выявлено достоверное увеличение числа пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями ($p < 0,05$), с патологией ЖКТ ($p < 0,05$). Частота ОА увеличилась только в группе больных РА, не достигших эффекта от терапии.

У больных с удовлетворительным эффектом и при отсутствии эффекта индекс коморбидности > 3 баллов отмечался достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при хорошем эффекте (табл. 5).

При отсутствии эффекта и при удовлетворительном эффекте отмечалось нарастание индекса Charlson с увеличением продолжительности РА ($r = 0,5$ и $r = 0,3$ соответственно; $p < 0,05$), тогда как у пациентов с хорошим эффектом, напротив, отмечено уменьшение величины индекса коморбидности по мере увеличения продолжительности РА ($r = -0,3$; $p < 0,05$).

Обсуждение

В современных условиях постулат «Необходимо лечить не болезнь, а больного» не утратил своей актуальности. Особенно это касается хронической патологии. Сочетанные заболевания оказывают различное влияние друг на друга и нередко создают трудности как для пациента, ухудшая его качество жизни, так и для врача, затрудняя назначение оптимальной терапии, сокращают продолжительность жизни больных РА [12, 13].

РА является одним из самых распространенных заболеваний суставов. Несмотря на успехи, достигнутые за последние годы в связи с появлением новых противовоспалительных препаратов, лечение РА остается сложной задачей. Согласно современной концепции лечения, его надо начинать сразу после постановки диагноза, используя рекомендованные дозы синтетических БПВП [14, 15]. По данным нашего исследования, у 43,3% пациентов БПВП впервые назначаются на развернутой или поздней стадии РА, когда уже имеются да-

Таблица 4 Структура коморбидной патологии у больных РА, обследованных в динамике (n=54)

Показатель	Исходно, n (%)	Через 12 мес, n (%)
Пациенты, имевшие сопутствующие заболевания, всего	51 (94,4)	52 (96,3)
Число больных с наличием двух и более коморбидных состояний	41 (75,9)	48 (88,9*)
Патология сердечно-сосудистой системы		
ИБС, всего	13 из 51 (25,4)	18 из 52 (34,6)
в том числе:		
СН I–II ФК	1 из 13 (7,7)	1 (5,6)
СН III–IV ФК	4 (30,8)	4 (22,2)
ишемическая кардиомиопатия	8 (61,5)	13 (72,2)
инфаркт миокарда	0	1 (5,6)
АГ, всего	35 из 51 (68,6)	36 из 52 (69,2)
в том числе:		
I степени	1 из 35 (2,9)	2 из 36 (5,6)
II степени	21 (60)	20 (55,6)
III степени	13 (37,1)	14 (38,9)
Патология пищеварительной системы:		
хронические воспалительные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки	25 (49,1)	29 (55,8*)
хронический холецистит	17 (33,3)	19 (36,5)
хронический панкреатит	9 (17,6)	10 (19,2)
хронический колит	5 (9,8)	5 (9,6)
Патология органов дыхания:		
ХОБЛ	1 (1,9)	1 (1,9)
бронхиальная астма	3 (5,9)	3 (5,8)
Заболевания мочевыводящих путей	16 (31,7)	19 (36,5)
Заболевания эндокринной системы:		
аутоиммунный тиреоидит	8 (15,7)	8 (15,4)
СД 2-го типа	4 (7,8)	4 (7,7)
Генерализованный ОА	43 (94,3)	48 (92,3)
Анемия	5 (9,8)	5 (9,6)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	8 (15,7)	12 (23,1)
Онкопатология	0	1 (1,9)

Примечание. * – $p < 0,05$.

Таблица 5 Индекс Charlson у больных РА с различным ответом на терапию (n=54)

Индекс Charlson, баллы	Хороший ответ на терапию (n=11), n (%)	Удовлетворительный ответ на терапию (n=14), n (%)	Отсутствие эффекта (n=29), n(%)	Частота госпитализаций в течение года
0	–	–	1 (3,4)	4
1	1 (9,1)	3 (21,4)	4 (13,8)	4
2	2 (18,2)	–	4 (13,8)	5,7
3	7 (63,6)	5 (35,7)	8 (27,6)	5,6
4	1 (9,1)	2 (14,3)	7 (24,1)	5,5
5	–	2 (14,3)	2 (6,9)	7,5
>5	–	2 (14,3)	3 (10,3)	5,6

леко зашедшие изменения суставов и внутренних органов. Кроме того, более половины больных РА получают БПВП в неадекватно низкой дозе на протяжении длительного времени.

Согласно концепции T2T [10], целью лечения является достижение ремиссии или низкой активности заболевания. В реальной клинической практике цель лечения не всегда достижима. В нашем исследовании только у 11 из 54 больных, обследованных в динамике, констатировано достижение «цели лечения». Низкая эффективность терапии часто обусловлена не только поздней диагностикой заболевания, неадекватной и несвоевременной коррекцией терапии, но и наличием коморбидной патологии. Согласно полученным нами данным, в каждом десятом случае отмены или временного прекращения приема БПВП причиной является тяжелое течение сопутствующей патологии. Ведущее место при этом занимают воспалительные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки.

Сопутствующая патология, согласно проведенному анализу, выявлена у 86,6% больных РА. У 2/3 пациентов имеет место сочетание нескольких коморбидных заболеваний, что создает дополнительные трудности при подборе терапии, часто является причиной полипрагмазии и увеличивает риск развития неблагоприятных реакций.

Известно, что хроническое воспаление при РА повышает вероятность развития кардиоваскулярной патологии [5, 16, 17]. В структуре коморбидных состояний у обследованных пациентов преобладала кардиоваскулярная патология, прежде всего АГ, что согласуется с результатами других исследований [3].

В работе Т.В. Попковой и соавт. [17] показано, что частота развития клинических проявлений атеросклероза у пациентов с РА значительно выше, чем у лиц группы контроля. Известно, что риск развития инфаркта миокарда (как фатального, так и не фатального) выше у больных РА по сравнению с общей популяцией. Напротив, не выявлено значительного повышения риска инсульта у больных РА [18]. В нашем исследовании различные клинические формы ИБС встречались у 88 из 284 больных РА, имеющих сопутствующую патологию (30,9% больных), тогда как инсульт в анамнезе был только у 2 (1,2%) пациентов.

На втором месте по частоте у наших больных РА была патология ЖКТ (80,3%). Появление признаков пораже-

ния желудка и двенадцатиперстной кишки диктовало необходимость временного прекращения приема либо отмены БПВП с последующей заменой на другой препарат. Возможным объяснением частоты осложнений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки может служить частое использование НПВП и ГК в качестве симптоматической терапии при неэффективности или плохой переносимости БПВП.

На третьем месте среди коморбидных состояний оказались другие заболевания суставов, прежде всего ОА. На сегодняшний день существует достаточное количество данных, основанных на клиническом опыте и научных работах, свидетельствующих в пользу частого сочетания ОА с различной соматической патологией [19]. Повышение частоты ОА в группе больных РА, не достигших через год эффекта от терапии, подтверждает тот факт, что артрит является независимым фактором риска развития и прогрессирования ОА.

Известно, что у больных РА повышен риск инфекционных заболеваний [20]. Хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей, обострения которых также создают сложности при подборе базисной терапии, выявлялись у каждого пятого больного РА.

Наличие коморбидной патологии является одним из значимых факторов, влияющих на прямые медицинские затраты при РА [21].

Таким образом, в клинической практике у больных с хроническими воспалительными заболеваниями суставов необходимо учитывать имеющуюся коморбидность, наличие которой влияет на течение РА, снижает эффективность терапии, увеличивает частоту госпитализаций. Лечение больных РА требует взаимодействия между врачами разных специальностей (кардиологами, гастроэнтерологами, эндокринологами).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин АЛ, Румянцев МА, Скотников АС и др. Коморбидность. Вестник семейной медицины. 2011;(3):40–7. [Vertkin AL, Rumiancev MA, Scotnikov AS, et al. Comorbidity. *Bull Family Med.* 2011;(3):40–7. (In Russ.)].
2. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362–5. [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):362–5. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-362-365>
3. Панафидина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):283–9 [Panafidina TA, Kondratieva LV, Gerasimova EV, et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):283–9. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-283-289>
4. Pasceri V, Yeh ETH. A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999;100:2124–6. doi: 10.1161/01.CIR.100.21.2124
5. Sattar N, McCrey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerated vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;108:2957–63. doi: 10.1161/01.CIR.0000099844.31524.05
6. Boers M, Dijkmans B, Gabriel S, et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. Targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1734–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20306>
7. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48:54–8. doi: 10.1002/art.10705
8. Kitas GD, Erb N. Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2003;42:607–13. doi: 10.1093/rheumatology/keg175
9. Jurgens MS, Jacobs JW, Bijlsma JW. The use of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in established RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(4):523–33. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.006
10. 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
11. Charlson ME. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
12. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):229. doi: 10.1186/ar2669
13. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):481–94. doi: 10.1002/art.1780370408
14. 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: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
15. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
16. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:722–32. doi: 10.1002/art.20878
17. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы. *Consilium medicum.* 2008;10(11):128–35. [Popkova TV, Novicova DS, Nasonov EL. Aterotromboz at autoimmune diseases: current state of a problem. *Consilium medicum.* 2008;10(11):128–35. (In Russ.)].
18. Levy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaeveerbeke T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:673–9.
19. Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:408–10. doi: 10.1136/ard.2003.007526
20. Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:308–312. doi: 10.1136/ard.2006.057265
21. Osiri M, Sattayasomboon Y. Prevalence and out-patient medical costs of comorbid conditions in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2013;80(6):608–12. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.01.013

Оценка активности ревматоидного артрита во время беременности и после родов

Матьянова Е.В., Кошелева Н.М., Алекберова З.С., Александрова Е.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 Владимировна Матьянова;
Motya-bp@yandex.ru

Contact:

Elena Matyanova;
Motya-bp@yandex.ru

Поступила 08.10.14

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое заболевание, которое может поражать женщин детородного возраста. Наступление беременности у них часто сопровождается снижением активности РА, а после родов может возникать обострение. Регулярный мониторинг активности заболевания в период гестации и после родов является необходимым условием адекватной коррекции терапии у данной категории больных.

Цель — определить оптимальный метод оценки активности РА во время беременности и после родов.

Материал и методы. Проспективно в каждом триместре гестации и в течение 12 мес после родов прослежено 32 беременности у 29 женщин с достоверным РА (критерии ACR, 1987), обследованных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с февраля 2011 г. по август 2014 г.

Результаты. При сравнении разных методов оценки активности РА установлено, что DAS28-СОЭ показывает завышенные результаты в связи с физиологическим повышением СОЭ во время беременности. На индексы CDAI и SDAI большое влияние оказывает субъективная оценка состояния больной своего здоровья, которая может завышаться во время беременности и в первый месяц после родов. Индекс DAS28-СРБ(3), рекомендованный в международной литературе для оценки активности РА у беременных, показал идентичную динамику с DAS28-СРБ(4). Последний имеет широкое применение в международных исследованиях, валидирован на большом числе больных.

Таким образом, для мониторинга активности РА во время беременности и после родов оптимальным можно считать индекс DAS28-СРБ(4).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; беременность; активность заболевания; DAS28-СОЭ; DAS28-СРБ(4); DAS28-СРБ(3); SDAI; CDAI.

Для ссылки: Матьянова ЕВ, Кошелева НМ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН. Оценка активности ревматоидного артрита во время беременности и после родов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):155–161.

ASSESSMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY DURING PREGNANCY AND POSTPARTUM

Matyanova E.V., Kosheleva N.M., Alekberova Z.S., Aleksandrova E.N.

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic disease that may affect women of childbearing age. The occurrence of their pregnancy is frequently accompanied by the lower activity of RA and its exacerbation may occur postpartum. Regular disease activity monitoring during pregnancy and postpartum is a necessary condition for adequate therapy correction in this category of patients.

Objective: to determine an optimal method to assess RA activity during pregnancy and postpartum

Subjects and methods. Thirty-two pregnancies were prospectively followed up during each trimester and within 12 months postpartum in 29 women with RA (according to the 1987 ACR criteria) who had been examined at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from February 2011 to August 2014.

Results. Comparison of different methods to assess RA activity demonstrated that DAS28-ESR shows overrated estimates due to a physiological ESR elevation during pregnancy. CDAI and SDAI are greatly affected by a patient's subjective assessment of his/her health, which may be overestimated during pregnancy and in the first month after giving birth. DAS28-CRP(3) recommended in the world literature to assess RA activity in pregnant women showed the same changes as DAS28-CRP(4). The latter is widespread in international studies and has been validated in a large number of patients.

Thus, DAS28-CRP(4) may be considered optimal to monitor RA activity during pregnancy and postpartum.

Key words: rheumatoid arthritis; pregnancy; disease activity; DAS28-ESR; DAS28-CRP(4); DAS28-CRP(3); SDAI, CDAI.

For reference: Matyanova EV, Kosheleva NM, Alekberova ZS, Aleksandrova EN. Assessment of rheumatoid arthritis activity during pregnancy and postpartum. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):155–161.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-155-161>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое заболевание, требующее динамического наблюдения врача. РА часто поражает женщин детородного возраста. Известно, что наступление беременности при РА часто приводит к снижению активности заболевания с последующим обострением после родов. Достоверная оценка воспалительной активности в период гестации и после родов позволяет выбирать адекватную тактику лекарственной терапии пациенткам с РА в этот период их жизни.

Первые данные литературы о влиянии беременности на активность РА появились еще 80 лет назад [1, 2] и основывались на воспоминаниях пациенток о собственном самочувствии. В 1983 г. появились сообщения о проспективных исследованиях больных РА во время гестации и после родов. Оценка активности заболевания при этом основывалась на мнении врача, проанализировавшего суммарные данные осмотра больной [3]. По мере внедрения в клиническую практику валидированных опросников для

оценки состояния здоровья и индексов активности РА они стали использоваться и у беременных больных. Так, в 1999 г. J.H. Barrett и соавт. [4] проанализировали изменения в гестационный период счета по опроснику HAQ и шкале Likert у 140 беременных с РА, в 2004 г. M. Ostensen и соавт. [5] проследили динамику индекса RADA1 у 10 беременных с РА. Рекомендованные Европейской антиревматической лигой (EULAR) для мониторинга активности РА индексы [6–9] апробировали на 30 беременных в 2007 г. Y.A. de Man и соавт. [10]. Авторы рекомендовали DAS28-СРБ без учета оценки состояния здоровья больным (ОСЗБ) [DAS28-СРБ(3)] для мониторинга активности РА во время беременности. Последующие наблюдения данными авторами более многочисленных групп беременных с РА проводились с использованием этого индекса [11, 12].

В настоящее время валидированных методов определения активности РА в период беременности в российской популяции нет.

Цель исследования – определить оптимальный метод оценки активности РА во время беременности и после родов.

Материал и методы

В основу работы положены результаты проспективного наблюдения 32 беременностей у 29 женщин с достоверным РА (критерии Американской коллегии ревматологов – ACR – 1987 г.), наблюдавшихся стационарно и амбулаторно в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с февраля 2011 г. по август 2014 г. и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Обследование проводилось на 10–12, 20–22 и 30–32-й неделях гестации, а также через 1, 3, 6 и 12 мес после родов.

Всем пациенткам во время каждого визита проводили комплексное клинико-лабораторное обследование. Регистрировались число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, ОСЗБ, общая оценка активности болезни врачом (ООАВ). Содержание ревматоидного фактора (РФ) и С-реактивного белка (СРБ; норма <5 мг/л) определяли иммунонефелометрическим методом, СОЭ в венозной крови – методом Вестергрена (норма для небеременных женщин <20 мм/ч), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – электрохемилюминесцентным методом.

Как видно из таблицы, на момент включения в исследование медиана (Ме) [25-й; 75-й перцентили] возраста больных составила 29 [27; 31] лет, длительности болезни – 8 [4; 16] лет, возраста дебюта заболевания – 19 [13; 25] лет, у 11 (38%) больных отмечалось ювенильное начало заболевания – ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА).

Преобладали серопозитивные по РФ (n=18; 62,1%) и АЦЦП (n=17; 58,6%) варианты РА, II и III рентгенологические стадии (n=21; 72,4%), I и II функциональные классы (n=25; 86,2%). У 5 (17,2%) больных в анамнезе наблюдались внесуставные проявления заболевания: перикардит (n=4), ревматоидные узелки (n=2) и полинейропатия (n=1). У одной больной диагностирован амилоидоз внутренних органов.

Большая часть пациенток (n=25; 78,1%) были включены в исследование с I триместра беременности. Со II триместра наблюдались еще 3 (9,4%), а с III – 4 (12,5%) случая беременности. За период наблюдения 3 женщины имели повторные беременности (одна из них – две по-

вторные беременности). В случае наступления новой беременности в течение 12 мес после предыдущих родов наблюдение предыдущего случая считалось законченным. Новая беременность оценивалась как новый случай в те же контрольные сроки, что и остальные беременности.

Оценка активности РА проводилась по рекомендованным EULAR индексам DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ(4), DAS28-СРБ(3), CDAI, SDAI [6–14].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Данные представлены в виде Ме [25-го; 75-го перцентилей]. Статистическая значимость определялась как $p < 0,05$.

Результаты

Динамика основных показателей воспалительной активности ревматоидного артрита. В исследуемой группе за весь период наблюдения ЧБС колебалось от 0 до 27, ЧПС – от 0 до 24 (из 28). Оба этих показателя изменялись синхронно: достоверно снижались за время беременности и нарастали в течение 1 мес после родов (рис. 1). Затем от 1-го до 12-го месяца после родов ЧПС достоверно снижалось ($p=0,004$), динамика ЧБС была аналогичной, но статистически недостоверной.

ОСЗБ в нашем исследовании колебалась от 0 до 100 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). При каждом визите также производилась ООАВ, ее значение варьировало от 0 до 90 мм по ВАШ. Обращало на себя внимание несоответствие этих двух оценок в III триместре беременности ($p=0,04$) и в первый месяц после родов ($p=0,04$): ОСЗБ за время беременности существенно не менялась, в то время как ООАВ достоверно снижалась от I к III триместру ($p=0,01$). После родов

Клинико-лабораторная характеристика больных РА (n=29) на момент включения в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min-max)	29 [27; 31] (22–37)
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min-max)	8 [4; 16] (1–28)
Возраст дебюта заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min-max)	19 [13; 25] (3–32)
Дебют заболевания до 16 лет включительно (ЮРА), n (%)	11 (38)
РФ- положительные, n (%)	18 (62,1)/11
РФ-отрицательные, n (%)	11 (37,9)
АЦЦП-положительные, n (%)	17 (58,6)
АЦЦП-отрицательные, n (%)	12 (41,4)
Рентгенологическая стадия по Штейнбрökerу, n (%):	
I	4 (13,8)
II	12 (41,4)
III	9 (31,0)
IV	4 (13,8)
Функциональный класс, n (%):	
I	12 (41,4)
II	13 (44,8)
III	3 (10,3)
IV	1 (3,5)

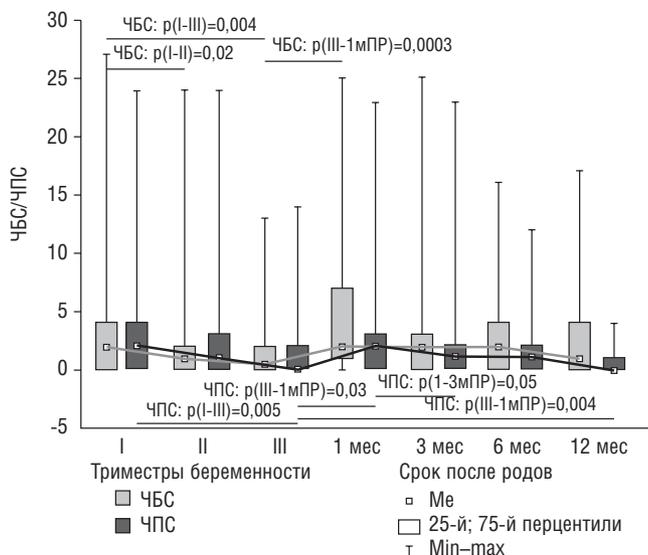


Рис. 1. Динамика показателей суставного счета

ООАВ и ОСЗБ синхронно достоверно повышались, а затем в течение года снижались (рис. 2).

СОЭ колебалась от 2 до 140 мм/ч, уровень СРБ — от 0,3 до 190 мг/л. Как и показатели суставного счета, уровень СРБ за время беременности достоверно снижался [p(I-III)=0,005]. После родов динамика СРБ была незначительной (рис. 3).

СОЭ в исследуемой группе, напротив, достоверно повышалась от I к III триместру [p(I-III)=0,0002]. После родов СОЭ снижалась примерно до исходного уровня (рис. 4).

Обращала на себя внимание диссоциация между значениями СОЭ и СРБ даже в период послеродового наблюдения. Медиана СОЭ оставалась в пределах нормы, в то время как медиана уровня СРБ в течение всех 12 мес после родов превышала значение 5 мг/л.

Динамика основных индексов активности ревматоидного артрита. Для оценки активности РА наиболее широко используется индекс DAS28-СОЭ [15, 16]. Несмотря на снижение ЧБС и ЧПС во время беременности, DAS28-СОЭ от I к III триместру имел тенденцию к повышению (рис. 5). Это обусловлено значимым вкладом СОЭ, которая, как видно на рис. 4, во время беременности повышалась.

В клинических исследованиях широко применяется и индекс DAS28, рассчитанный с использованием СРБ

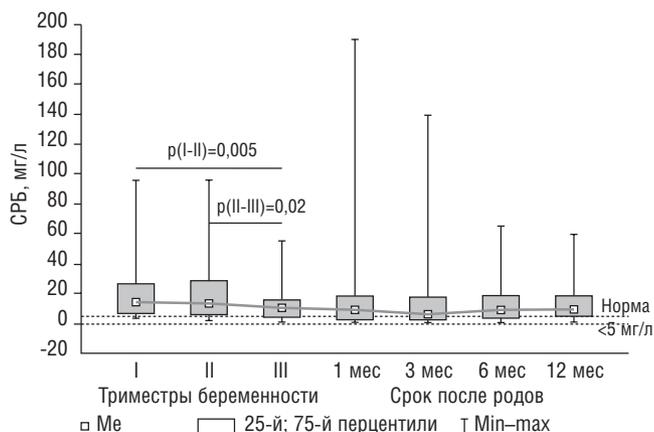


Рис. 3. Динамика уровня СРБ

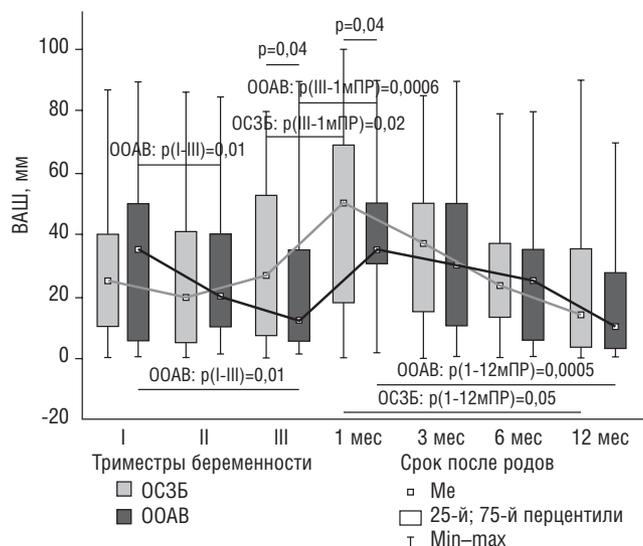


Рис. 2. Динамика ОСЗБ и ООАВ

(DAS28-СРБ) [7]. Динамика DAS28-СРБ во время беременности соответствовала динамике суставного счета и содержания СРБ: достоверно снижалась (p=0,005). После родов DAS28-СРБ нарастал (p=0,05), а затем имел тенденцию к снижению, но без статистической достоверности (рис. 6).

Упрощенный индекс SDAI, рассчитываемый также с использованием СРБ [7] и включающий в себя, помимо ЧБС, ЧПС, СРБ, ОСЗБ, еще и ООАВ, изменялся соответственно перечисленным показателям воспаления: снижался во время беременности (p=0,003), повышался в течение 1 мес после родов (p=0,008), а затем вновь уменьшался (p=0,02; рис. 7).

Индекс CDAI, отличающийся от предыдущего лишь отсутствием значения СРБ, имел аналогичную динамику (рис. 8). Прослеживалось незначительное различие в том, что снижение SDAI во время беременности было более выражено во второй половине гестации (p=0,03), а CDAI — в первой (p=0,04).

Во всех вышеперечисленных индексах учитывается ОСЗБ. В нашем исследовании DAS28-СРБ(3), рассчитываемый без ОСЗБ, прогрессивно снижался во время всей беременности (p=0,001), в дальнейшем динамика не отличалась от таковой DAS28-СРБ(4) (рис. 9).

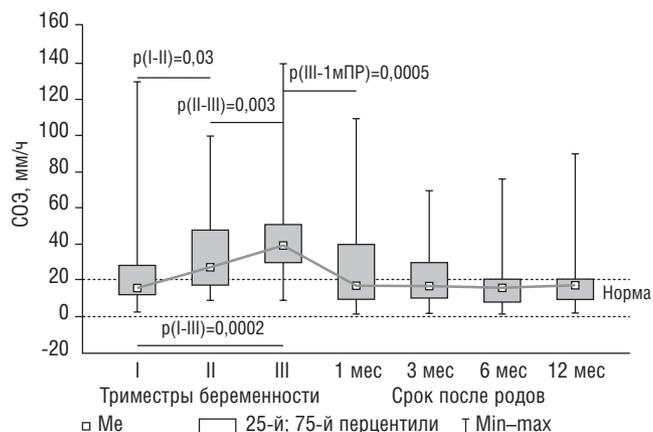


Рис. 4. Динамика СОЭ (по Вестергрену)

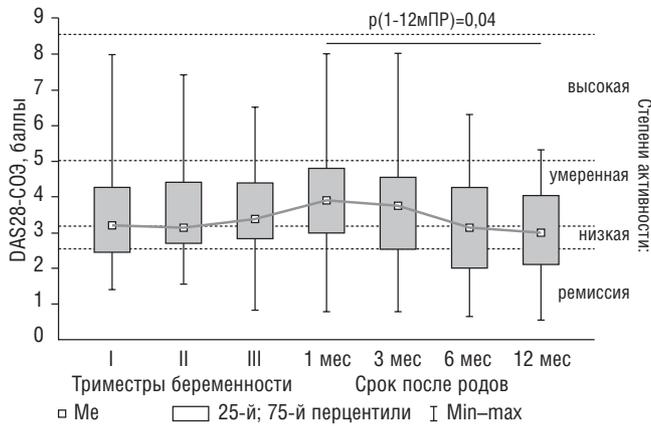


Рис. 5. Динамика DAS28-CO3

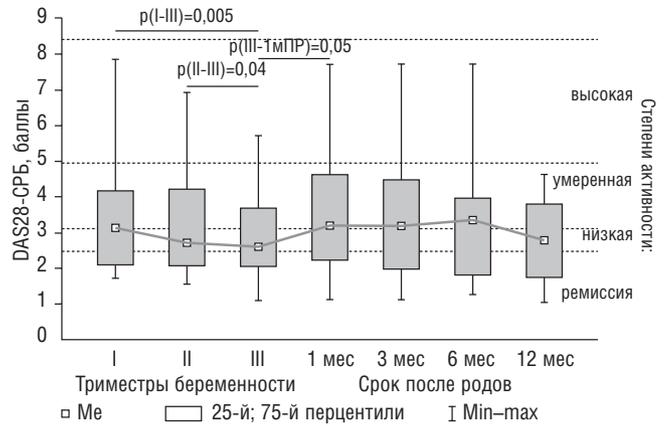


Рис. 6. Динамика DAS28-CРБ(4)

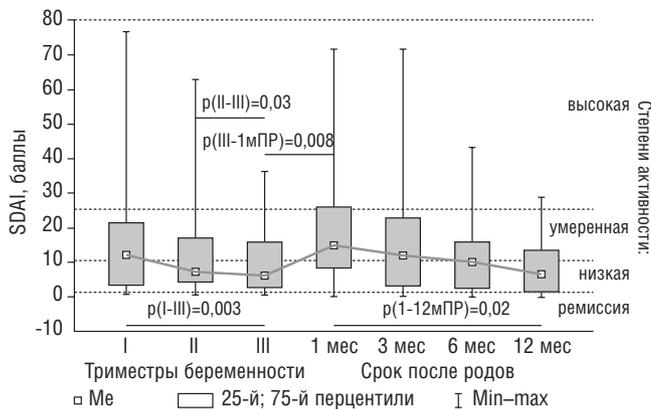


Рис. 7. Динамика SDAI

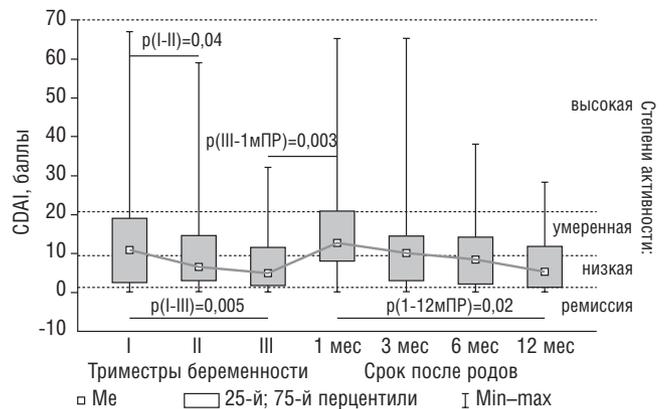


Рис. 8. Динамика CDAI

Обсуждение

В настоящем исследовании отмечались существенные различия динамики и значений разных индексов оценки активности РА во время беременности.

Очевидна неправомерность использования DAS28-CO3 у беременных, поскольку применение данного индекса приводило к завышению значений активности РА в период гестации. Это обусловлено несоответствием динамики СОЭ и других показателей воспалительной активности во время беременности. Физиологическое повышение СОЭ в период гестации обусловлено изменением вязкости крови за счет нарастания концентрации белков беременности [17]. Некорректность применения DAS28-CO3 при оценке активности РА у беременных также отметили Y.A. de Man и соавт. [10]. В то же время после родов изменение DAS28-CO3 соответствовало динамике остальных индексов, что позволяет использовать его у больных после родов.

Кривые динамики DAS28-CРБ, CDAI и SDAI за период наблюдения были сходны (см. рис. 6–8). Следует отметить, что в значения индексов CDAI и SDAI большой вклад вносят такие субъективные показатели, как ОСЗБ и ООАВ [18]. В своем исследовании Y.A. de Man и соавт. [10, 12] обратили внимание на отрицательную динамику оценки здоровья (HAQ) как у беременных с РА, так и у здоровых беременных, тем самым подчеркнув, что сама беременность может влиять на общее самочувствие и состояние больной, затрудняя оценку активности РА. В наблюдаемой нами группе в первый

месяц после родов ОСЗБ также превышала ООАВ (см. рис. 2), что, вероятно, связано с плохим сном и накоплением усталости у матерей. Таким образом, при оценке активности РА у женщин в период гестации и первые месяцы после родов использование индекса, на который ОСЗБ оказывает значительное влияние, не вполне корректно. Показатель ООАВ тоже является субъективным. При его использовании желателен постоянный состав исследовательской группы, чтобы избежать разной трактовки симптомов заболевания разными врачами [19].

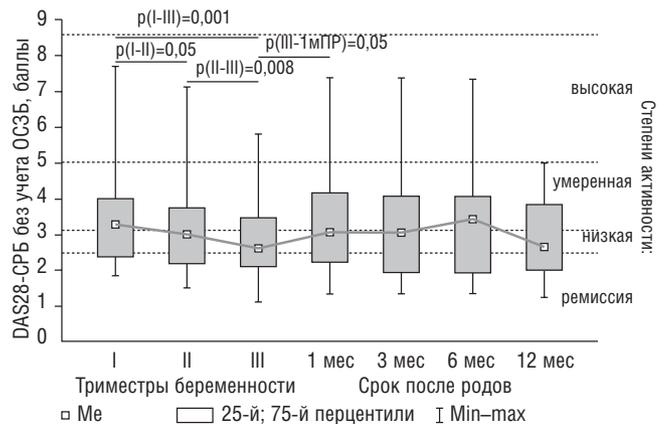


Рис. 9. Динамика DAS28-CРБ(3)

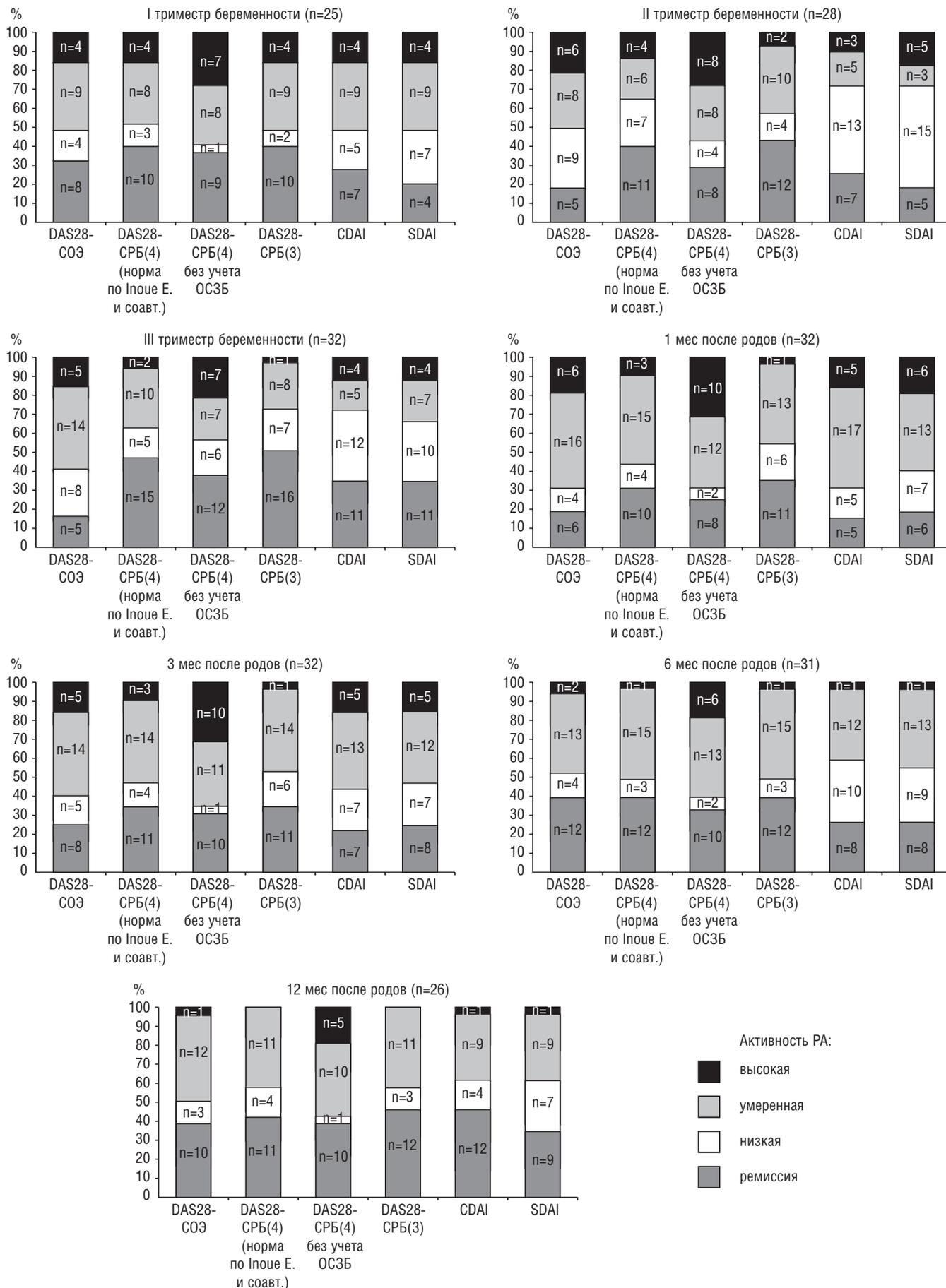


Рис. 10. Динамика степеней активности, определенных при помощи разных индексов

В значение DAS28-СРБ показатель ОСЗБ привносит меньший вклад. Данный индекс широко применяется в исследованиях активности РА на больших группах пациентов. По данным крупных международных рандомизированных исследований, DAS28-СРБ может использоваться в клинических исследованиях наравне с DAS28-СОЭ [20], который рекомендуется Ассоциацией ревматологов России в качестве основного метода [9].

При сравнении DAS28-СРБ(4) и DAS28-СРБ(3), рекомендованного Y.A. de Map и соавт. [10] для мониторинга активности РА у беременных, в нашем исследовании значимых различий не выявлено, оба индекса в значительной степени коррелировали между собой ($r=0,86-0,98$), а динамика DAS28-СРБ(4) и DAS28-СРБ(3) была идентичной (см. рис. 6, 9). Поэтому мы считаем допустимым применение DAS28-СРБ(4) для оценки динамики активности РА, в том числе и в период гестации.

Несмотря на сходную динамику большинства обсуждаемых индексов за период наблюдения, при сравнении степеней активности, рассчитанных с их помощью, однозначной оценки активности РА не получено (рис. 10).

При мониторинге активности заболевания в разных физиологических состояниях исследуемой группы пациентов (период беременности и после родов) важно использовать один инструмент оценки. Смена индексов активности в разные фазы одного исследования может исказить представление об общей динамике активности. Поэтому важен выбор инструмента оценки результатов, оптимального в обоих физиологических состояниях исследуемой группы.

Как отмечено выше, в связи с завышением активности РА при использовании DAS28-СОЭ в период гестации данный индекс не рекомендуется для применения у беременных.

При использовании индексов CDAI и SDAI ремиссия выявлялась реже. Кроме того, что «повышенные требования к ремиссии», предъявляемые данными индексами, являются известным фактом [8], в III триместре и через 1 мес после родов CDAI и SDAI могли завышаться за счет значительного вклада завышенной ОСЗБ (см. рис. 2).

Таким образом, оптимальным для мониторинга активности РА во время и после беременности можно считать индекс DAS28-СРБ(4).

Известно, что значения DAS28-СРБ и DAS28-СОЭ не всегда совпадают, в первую очередь за счет несоответствия СОЭ и СРБ [16]. В 2007 г. японские авторы при анализе результатов обследования 6729 больных РА предложили применять другие границы значений DAS28-СРБ для своей этнической группы (ремиссия $<2,3$; $2,3 \leq$ низкая активность $<2,7$; $2,7 \leq$ умеренная активность $\leq 4,1$; высокая активность $>4,1$) [13].

В нашем исследовании при «классическом» распределении значений DAS28-СРБ по степеням активности (ремиссия $<2,6$; $2,6 \leq$ низкая активность $<3,2$; $3,2 \leq$ умеренная активность $\leq 5,1$; высокая активность $>5,1$) [7, 14] отмечено минимальное число больных с высокой и умеренной активностью РА во всех точках наблюдения, в то время как при использовании норм, рекомендованных E. Inoue и соавт. [13], наблюдалось несколько большее число случаев высокой активности РА (см. рис. 10).

Для правильной трактовки результатов исследования необходимо определить наиболее корректный вариант распределения значения индекса по степеням активности. Для этого мы суммировали имеющиеся данные о 188 визитах и сопоставили значения DAS28-СРБ(4) с наличием или отсутствием признаков артрита (основной критерий ремиссии по критериям ACR [6, 21]), применив метод сопоставления данных чувствительности и специфичности (ROC-кривая). Площадь под кривой составила 0,89, доверительные границы — 0,85–0,94. При разделении границы ремиссии на значении 2,6 («классический вариант») чувствительность составила 90%, специфичность — 74%, а на значении 2,3 (по Inoue E и соавт.) чувствительность — 90%, специфичность — 65%. Таким образом, «классический вариант» распределения значений DAS28-СРБ по степеням активности оказался в нашей группе более специфичным, чем вариант, рассчитанный на японской популяции.

В целях уточнения оптимальных границ DAS28-СРБ для низкой, умеренной и высокой активности РА на нашей группе больных мы сопоставили значения DAS28-СРБ с активностью по DAS28-СОЭ во время 102 послеродовых визитов (вне беременности оценка активности по DAS28-СОЭ корректна). При распределении значений DAS28-СРБ по «классическому варианту» специфичность была выше, чем при использовании границ, определенных на японской популяции.

Таким образом, при исследовании активности РА во время беременности следует избегать применения DAS28-СОЭ, а индексы CDAI и SDAI, на которые оказывают значительное влияние субъективные оценки пациента и врача, использовать с осторожностью. Оптимальным во время беременности можно считать индекс DAS28-СРБ(3), рассчитанный без ОСЗБ. Однако у наших пациентов DAS28-СРБ(3) и DAS28-СРБ(4) давали практически одинаковые результаты. Так как наблюдение проводится не только во время беременности, но и после родов, мы считаем, что лучше использовать классический вариант DAS28-СРБ(4), поскольку он обеспечивает более полную оценку статуса больного и применяется более широко, чем вариант без ОСЗБ.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках научной темы №353 («Ревматические заболевания и беременность»), утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 21.02.2012 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.

Благодарности

Авторы благодарят сотрудников ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова»: к.м.н. Н.И. Клименченко, аспиранта Е.В. Федорову за помощь в курации и родоразрешении пациенток; сотрудника ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой С.И. Глухову за помощь в статистической обработке данных.

ЛИТЕРАТУРА

- Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermittent hydrarthrosis. *Mayo Clin Proc.* 1938;13:161–7.
- Oka M. Effect of pregnancy on the onset and course of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1953;12:227–9.
- Ostensen M, Aune B, Husby G. Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1983;12:69–72. doi: 10.3109/03009748309102886
- Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1219–27. doi: 10.1002/1529-0131(199906)42:6<1219::AID-ANR19>3.0.CO;2-G
- Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, et al. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1212–7. doi: 10.1136/ard.2003.016881
- Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar;63(3):573–86. doi: 10.1002/art.30129
- Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score with ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov;63 Suppl 11:S14–36. doi: 10.1002/acr.20621
- Олюнин ЮА. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. Современная ревматология. 2014;(2):15–20. [Olyunin YuA. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis: recommendations and practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;(2):15–20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-15-20
- Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;46(1):5–16. [Karateev DE, Olyunin YuA. On the classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2008;46(1):5–16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-848
- de Man YA, Hazes JM, van de Geijn FE, et al. Measuring disease activity and functionality during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57:716–22. doi: 10.1002/art.22773
- de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1241–8. doi: 10.1002/art.24003
- de Man YA, Dolhain RJ, Hazes JM. Disease activity or remission of rheumatoid arthritis before, during and following pregnancy. *Curr Opin Rheumatol.* 2014 May;26(3):329–33. doi: 10.1097/BOR.0000000000000045
- Inoue E, Yamanaka H, Hara M, et al. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28 – erythrocyte sedimentation rate and DAS28 – C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):407–9. doi: 10.1136/ard.2006.054205
- Fransen J, Creemers CW, van Riel PLCM. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Oct;43(10):1252–5. doi: 10.1093/rheumatology/keh297. Epub 2004 Jul 6.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
- Ward MM. Relative sensitivity to change of the erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein concentration in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004 May;31(5):884–95.
- Айламазян ЭК, Кулаков ВИ, Радзинский ВЕ, Савельева ГМ, редакторы. Акушерство: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 72 [Ailamazyan EK, Kulakov VI, Radzinskii VE, Savel'eva GM, editors. *Akusherstvo: Natsional'noe rukovodstvo* [Obstetrics: National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. P. 72].
- Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R796–806. doi: 10.1186/ar1740. Epub 2005 Apr 7.
- Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Sep–Oct;23(5 Suppl 39):S100–8.
- Wells G, Becker J-C, Teng J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):954–60. Published online May 19, 2008. doi: 10.1136/ard.2007.084459
- Aletaha D, Ward MM, Machold KP, et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: definitional criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2625–36. doi: 10.1002/art.21235

Сравнительная эффективность и переносимость современных методов терапии раннего ревматоидного артрита

Федоренко Е.В., Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е.

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

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

Контакты: Евгения Владимировна Федоренко;
evfedorenko1@gmail.com

Contact: Evgenia Fedorenko;
evfedorenko1@gmail.com

Поступила 06.11.13

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность четырех схем лечения раннего (давность заболевания <2 лет) ревматоидного артрита (РА) с использованием метотрексата (МТ), лефлуномида (ЛЕФ) и комбинации МТ с глюкокортикоидами (ГК).

Материал и методы. 141 больной ранним РА (из них 122 женщины, средний возраст — 51 год, средняя длительность болезни — 7,8 мес, средний показатель DAS28 — 6,0) были рандомизированно разделены на 4 группы лечения: МТ 10–20 мг/нед (n=35); МТ (10–20 мг/нед) + ГК внутрь эквивалентно 10 мг преднизолона в сутки (n=34); МТ (10–20 мг/нед) + ГК внутрь + однократное внутривенное введение 1000 мг метилпреднизолона (МП) в первый день лечения; ЛЕФ 20 мг/сут (n=37). Больные были сопоставимы по основным клиническим и демографическим показателям. Длительность лечения составляла 1 год. Эффективность терапии оценивали по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR).

Результаты. Годичный курс лечения завершили 125 больных. К этому сроку в группе МТ клинической ремиссии (DAS28<2,6) достигли 11,4% пациентов, в группе МТ+ГК — 37,5%, в группе МТ+ГК+МП — 29,4% и в группе ЛЕФ — 16,2%. Неблагоприятные реакции, в основном незначительные, были зарегистрированы у 9 пациентов в каждой группе МТ. Отмена лечения в связи с неэффективностью потребовалась всего 7 больным.

Заключение. Все 4 схемы терапии продемонстрировали достоверную эффективность у больных ранним РА; частота ремиссий в целом составила 24%. Наиболее выраженный эффект получен при комбинации МТ и ГК. Переносимость лечения во всех группах была хорошей.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; эффективность; метотрексат; лефлуномид; глюкокортикоиды.

Для ссылки: Федоренко ЕВ, Лукина ГВ, Сигидин ЯА и др. Сравнительная эффективность и переносимость современных методов терапии раннего ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):162–168.

COMPARATIVE EFFICIENCY AND TOLERABILITY OF CURRENT THERAPIES FOR EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Fedorenko E.V., Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Luchikhina E.L., Karateev D.E.

Objective: to compare the efficiency and safety of four treatment regimens using methotrexate (MT), leflunomide (LEF), and a combination of MT and glucocorticoids (GC) for early rheumatoid arthritis (RA) (disease duration <2 years).

Subjects and methods. 141 patients with early RA (of them there were 122 women; mean age 51 years; mean disease duration 7.8 months; mean DAS28 6.0) were randomized to 4 treatment groups: 1) MT 10–20 mg/week (n = 35); 2) MT 10–20 mg/week + oral GC equivalent to 10 mg/day of prednisolone (n = 34); 3) MT 10–20 mg/week + oral CG + single intravenous administration of methylprednisolone (MP) 1000 mg at baseline (n = 35); 4) LEF 20 mg/day (n = 37). The patients were matched for main clinical and demographic characteristics. The duration of treatment was 1 year. Its efficiency was evaluated according to the European League Against Rheumatism (EULAR) criteria.

Results. 125 patients completed one-year treatment. At this time, 11.4% of the patients achieved remission (DAS28 <2.6) in the MT group, 37.5% in the MT+GC group, 29.4% in the MT+GC+MP group, and 16.2% in the LEF group. Adverse events, mainly of mild intensity, were recorded in 9 patients in each MT group. A total of 7 patients had to discontinue treatment because of its inefficiency.

Conclusion. All the four therapy regimens demonstrated a significant efficiency in patients with early RA; the total remission rate was 24%. The combination of MT and GC produced the most pronounced effect. The tolerability of treatment was good in all groups.

Key words: rheumatoid arthritis; efficiency; methotrexate; leflunomide; glucocorticoids.

For reference: Fedorenko EV, Lukina GV, Sigidin YaA, et al. Comparative efficiency and tolerability of current therapies for early rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):162–168.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-162-168>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным синовитом и частым системным поражением внутренних органов. Это заболевание характеризуется неуклонным прогрессирующим течением, что приводит к ранней инвалидизации и снижению продолжительности жизни пациентов. Поэтому лечение РА является очень актуальной проблемой клинической медицины.

В настоящее время особое внимание уделяется терапии раннего РА, поскольку на данной стадии болезни еще не полностью сформировался аутоиммунный процесс, нет тяжелых нарушений функции суставов, костной деструкции, серьезных висцеральных поражений. В связи с этим за последние годы стала общепринятой концепция раннего и агрессивного лечения РА. Было отмечено, что назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в раннем перио-

де болезни не только приводит к выраженному клиническому эффекту и торможению деструкции суставов, но и предупреждает рост смертности, свойственный болезнью РА. Теоретическое представление о начальном периоде РА как об «окне возможностей» для наиболее успешного лечения болезни подтверждается достоверно большей частотой ремиссий при раннем назначении терапии. При этом среди классических БПВП на первый план выходят метотрексат (МТ) и лефлуномид (ЛЕФ), высокая эффективность которых была подтверждена в двойных слепых исследованиях.

В то же время ряд вопросов терапии раннего РА окончательно не решены. Прежде всего остается неясной сравнительная эффективность МТ и ЛЕФ у этих больных. Нет окончательного мнения о целесообразности комбинирования глюкокортикоидов (ГК) с этими препаратами на ранних стадиях РА, хотя отдельные авторы указывают на более высокий результат такого сочетания. Поэтому, несмотря на заметные успехи, достигнутые в лечении РА за последние годы, пока отсутствуют подробно разработанные рекомендации по лечению раннего РА в клинической практике. В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) подчеркивается, что прямых доказательств преимущества МТ перед другими БПВП в терапии раннего РА нет, но в то же время ЛЕФ считается его лучшей альтернативой. Аналогичным образом, не проводилось прямых сравнительных исследований системного назначения ГК больным ранним РА.

Мы попытались восполнить эти пробелы и в контролируемом рандомизированном исследовании сравнили терапевтический потенциал МТ, ЛЕФ и комбинации МТ с ГК у больных ранним РА. В качестве отдельной задачи оценивалось также влияние предварительного активного подавления воспаления высокой дозой метилпреднизолона (МП) на последующие результаты лечения.

Цель работы — оптимизировать методы базисной терапии раннего РА.

В задачи исследования входило: 1) оценить клиническую эффективность и переносимость четырех схем терапии раннего РА: монотерапия МТ и ЛЕФ и комбинация МТ с малыми дозами ГК, в том числе с начальным однократным введением высокой дозы МП; 2) проанализировать влияние предварительного активного подавления воспаления высокой дозой МП на последующие результаты лечения; 3) на основании полученных результатов дать сравнительную оценку исследуемых схем терапии.

Материал и методы

В исследование включен 141 больной достоверным РА с длительностью болезни до 2 лет. Среди них были 122 женщины и 19 мужчин в возрасте от 20 лет до 71 года; медиана (Ме) [25-й; 75-й перцентили] состави-

ли 51 [42; 60] год. Длительность заболевания варьировала от 6 до 96 нед; медиана — 24 [12; 44] нед. Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) были 90 больных; средняя величина DAS28 составила 6,0. Таким образом, среди больных преобладали женщины (86,5%) среднего возраста с весьма высокой активностью РА и наличием РФ.

Путем случайного распределения (с использованием бумажных конвертов, в каждый из которых был вложен номер группы) пациенты соответственно предопределенно лечению были рандомизированы на четыре группы:

1-я группа — монотерапия МТ по 10–20 мг/нед (МТ; n=35);

2-я группа — МТ в сочетании с малыми дозами ГК, эквивалентными не более чем 10 мг преднизолона в сутки перорально (МТ+ГК; n=34);

3-я группа — МТ+ГК в указанных выше дозах + однократное внутривенное капельное введение 1000 мг МП в первый день лечения (МТ+ГК+МП; n=35);

4-я группа — монотерапия ЛЕФ по 20 мг/сут (ЛЕФ; n=37).

Больным разрешалось продолжать прием нестероидных противовоспалительных препаратов в прежних дозах, а также применять наружные противовоспалительные средства, лечебную физкультуру, физио- и трудотерапию. При необходимости проводилось внутрисуставное введение ГК, но не более 2 раз за 3 мес с использованием не более 1 мл дипроспана на введение.

Всем больным до начала лечения и в процессе наблюдения проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Визиты пациентов проводились согласно расписанию, с допустимым отклонением от него 2 нед.

Лабораторное обследование включало общий клинический и биохимический анализ крови, иммунологический анализ крови: определение концентрации С-реактивного белка (СРБ), IgM РФ, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и общий анализ мочи.

Клиническое обследование и все вышеперечисленные анализы выполнялись до начала лечения и затем через 3, 6 и 12 мес терапии.

Для определения активности болезни и эффективности терапии РА применялись следующие показатели [1]:

1) выраженность боли в суставах, оцененная пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где за 0 принимается отсутствие боли, а за 100 мм — максимальная интенсивность боли;

2) число болезненных суставов (ЧБС) — количество суставов, болезненных при пальпации (от 0 до 68);

3) число воспаленных суставов (ЧВС), определяемое при визуальной оценке и при пальпации (от 0 до 66);

4) тяжесть состояния по отдельной оценке пациента и врача по ВАШ (0 — хорошее самочувствие, 100 мм — максимально плохое самочувствие);

5) СОЭ (мм/ч) по Вестергрену.

Общая активность заболевания оценивалась по рекомендованному EULAR индексу DAS28 [2, 3] с выделением 4 основных степеней [4] (табл. 1).

Функциональный статус пациента определялся по Стэнфордскому опроснику состояния здоровья (HAQ — Health Assessment Questionnaire, 1980), состоящему из 8 групп

Таблица 1 Оценка активности РА по DAS28

Активность	DAS28, баллы
Высокая	>5,1
Умеренная	>3,2–5,1
Низкая	3,2
Ремиссия	<2,6

Таблица 2 Клиническая характеристика сопоставляемых групп пациентов, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Группа			
	МТ (n=35)	МТ+ГК (n=34)	МТ+ГК+МП (n=35)	ЛЕФ (n=37)
Пол, м/ж	4/31	4/30	8/27	3/34
Возраст, годы	55 [44; 66]	51 [41; 59]	52 [41; 61]	48 [42; 59]
Давность болезни, нед	28 [16; 52]	24 [12; 48]	24 [12; 36]	20 [12; 36]
ЧВС	12 [6; 15]	8,5 [5; 13]	12 [8; 15]	8 [4; 12]
ЧБС	14 [6; 16]	11,5 [7; 14]	14 [10; 18]	10 [5; 14]
СОЭ, мм/ч	31 [18; 57]	33 [19; 46]	42 [23; 80]	30 [18; 44]
DAS28	6,2 [5,4; 6,8]	5,9 [5,3; 6,7]	6,4 [5,4; 7,4]	5,7 [4,9; 6,1]
HAQ	1,1 [0,8; 2]	1,5 [1; 2]	2 [1,1; 2,13]	1,4 [1,1; 1,8]
Общая оценка активности болезни больным, мм ВАШ	60 [40; 80]	65 [50; 80]	60 [40; 80]	65 [45; 75]
Боль, мм ВАШ	65 [46,5; 80]	65 [50; 80]	67 [45; 80]	65 [44; 75]
АЦЦП, МЕ/мл	88,9 [3,8; 100]	98,9 [25,2; 100]	24,5 [2; 72,8]	91,4 [0,7; 100]
РФ, МЕ/мл	22,5 [9,5; 77,2]	29 [9,5; 167,2]	16,9 [9,5; 45,5]	27,4 [9,5; 61,2]
СРБ, мг/л	8,9 [3,1; 15]	8,9 [27,5; 1,7]	3,5 [1,4; 15,2]	5,8 [1,6; 9,1]

вопросов (одевание, уход за телом, подъем и вертикальное положение, гибкость, прием пищи, ходьба, гигиена, захват кистью, общая активность) [5, 6].

Для суммарной оценки эффективности противоревматической терапии использовались критерии EULAR.

Хороший эффект терапии соответствует снижению DAS28 более чем на 1,2 при его итоговом значении <3,2 балла. Эффект расценивался как удовлетворительный при снижении DAS28 на 0,6–1,2 и итоговом DAS28 от 3,2 до 5,1. При снижении DAS28 на 0,6–1,2 балла и сохраняющейся высокой активности болезни (DAS28>5,1) пациент считался не ответившим на лечение.

Для оценки переносимости используемых препаратов определялись уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, лейкоцитарная формула, содержание в сыворотке крови билирубина, креатинина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ); проводился общий анализ мочи.

Все показатели регистрировались при каждом контрольном обследовании больных в специально разработанных тематических картах.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Характеристика больных ранним РА, распределенных на 4 группы в соответствии с предполагаемой терапией, представлена в табл. 2.

Данные табл. 2 свидетельствуют, что исследуемые группы были сопоставимы по всем показателям, статистически значимых различий между ними зарегистрировано не было. Большинство пациентов в каждой из групп имели высокую степень активности (DAS28>5,1): группа МТ – 85,71%, МТ+ГК – 82,35%, МТ+ГК+МП – 85,71%, ЛЕФ – 72,97%. Низкую степень активности имел всего один пациент (в группе МТ).

Полный 12-месячный курс лечения завершили 125 больных; 16 пациентов выбыли из исследования: 7 – в связи с неэффективностью, 6 – из-за неблагоприятных реакций (НР) и 3 – по другим причинам.

Неэффективность была причиной отмены терапии (в большинстве случаев на 6-м месяце наблюдения) в группе МТ+ГК у 2 больных, МТ+ГК+МП – у одного, ЛЕФ – у 4. В группе МТ таких отмен не было.

Все четыре исследуемые схемы продемонстрировали значительное уменьшение основных признаков воспалительного процесса, что наиболее ярко иллюстрируется динамикой ЧБС и ЧВС. Уже к 3-му месяцу произошло их достоверное (p<0,01) снижение во всех группах (рис. 1 и 2).

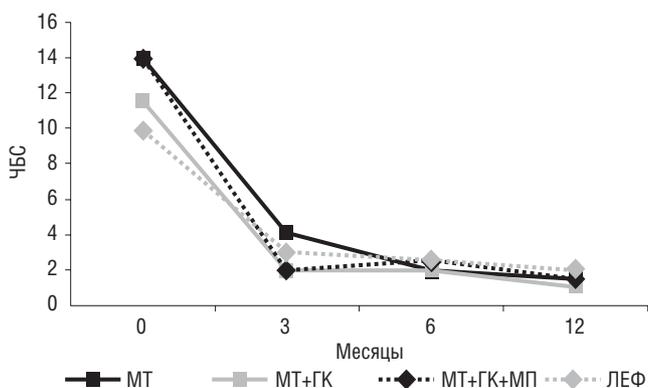


Рис. 1. Динамика ЧБС на фоне лечения

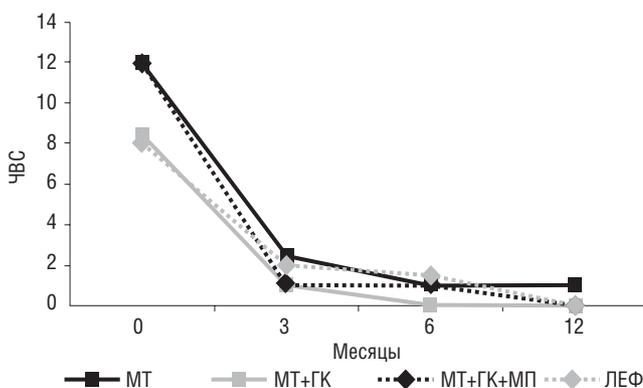


Рис. 2. Динамика ЧВС на фоне лечения

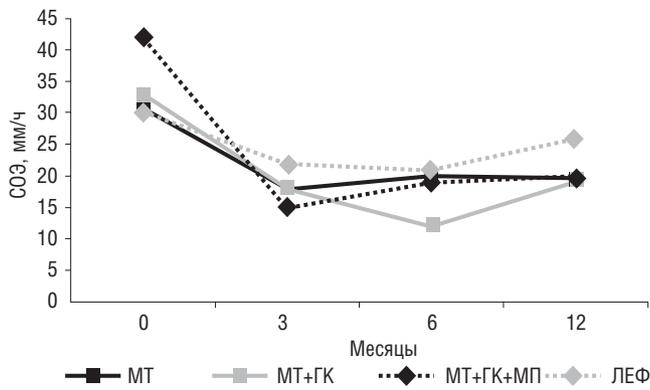


Рис. 3. Динамика CO₂ на фоне лечения

Этот результат сохранялся в течение всего последующего периода наблюдения.

CO₂ к 3-му месяцу наблюдения также достоверно ($p < 0,01$) снизилась во всех группах с наиболее яркой динамикой в группе MT+GK+MP (рис. 3). В последующем CO₂ существенно не менялась, за исключением больных группы ЛЕФ, у которых этот показатель заметно повысился к концу наблюдения.

Анализ динамики общей активности РА по DAS28 показал, что через 3 мес терапии данный показатель снизился во всех четырех группах (рис. 4), причем это снижение достигло статистически высоко значимого уровня ($p < 0,001$). Такое выраженное снижение активности болезни оставалось неизменным до 12 мес наблюдения без достоверных различий между группами.

Максимальное число больных, продемонстрировавших признаки ремиссии и низкой активности заболевания через 3 мес, было в группах MT+GK – 51,5% и MT+GK+MP – 45,7% (рис. 5). В группах MT и ЛЕФ соответствующие значения составили 21,9 и 32,4%. Напротив, наибольшее число пациентов с высокой активностью к этому сроку оказалось среди получавших ЛЕФ – 17,7%. В группе MT их было 12,5%, MT+GK – 9,1%, MT+GK+MP – только 5,7%.

В течение последующего наблюдения (к 6-му месяцу), как показано на рис. 6, отмечалась такая же динамика: наиболее высокий результат (по сумме числа

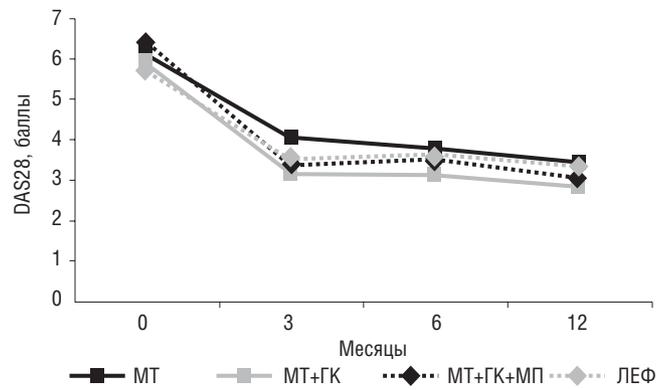


Рис. 4. Динамика DAS28 на фоне лечения

ремиссий и количества пациентов с низкой активностью) был достигнут в группах с включением ГК. Среди получавших ЛЕФ по-прежнему регистрировалось самое большое число больных с высокой активностью болезни.

Через 12 мес терапии (рис. 7) выявленная ранее закономерность становится еще более выраженной. В группе MT+GK+MP было максимальное число больных, у которых была достигнута низкая активность. Как и на прежних этапах наблюдения, в группе ЛЕФ оставалось наибольшее число пациентов с высокой активностью.

К концу наблюдения в группе MT+GK у 14 (41%) пациентов удалось полностью отменить ГК. 19 больных продолжали их принимать: 4 – в дозе 8 мг/сут, у остальных 15 человек средняя доза ГК была снижена до 4 мг/сут (от 2 до 6 мг). В группе MT+GK+MP к этому сроку отменить ГК смогли 16 (45,7%) человек. 19 больных продолжали принимать эти препараты, из них 3 (15,8%) – в полной дозе 8 мг/сут, у остальных 16 человек средняя доза была 3,8 мг/сут (от 2 до 6 мг).

Полученные результаты свидетельствуют о значительном и стабильном лечебном эффекте как монотерапии MT и ЛЕФ, так и комбинации MT с ГК. В то же время на протяжении всего периода наблюдения в группах с включением в терапию ГК выявлено наиболее выраженное уменьшение активности болезни по сравнению с остальными группами (рис. 8).

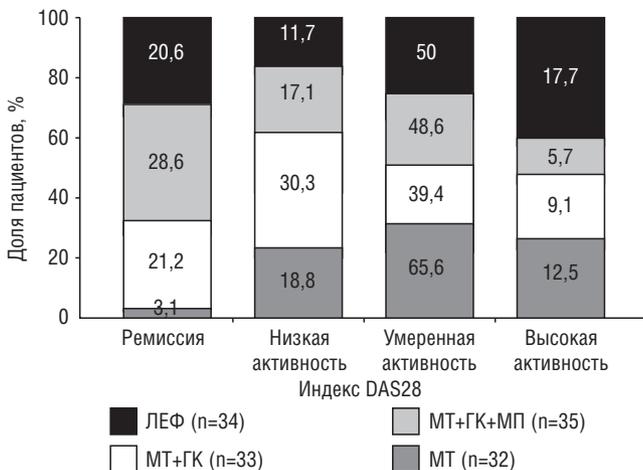


Рис. 5. Активность РА в исследуемых группах через 3 мес после начала терапии

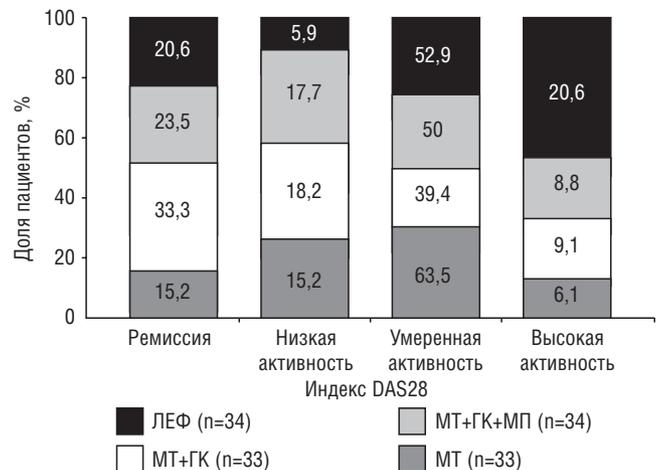


Рис. 6. Активность РА в исследуемых группах через 6 мес терапии

Через 3 мес наибольшее число ремиссий отмечено в группе МТ+ГК+МП (28,6%), наименьшее – в группе МТ (3,1%). Частота ремиссий у пациентов обеих групп, получавших ГК, была достоверно выше, чем у леченных МТ. Кроме того, в группе МТ+ГК+МП ремиссии развивались достоверно чаще, чем в группе ЛЕФ ($p<0,03$).

Через 6 мес в группе МТ+ГК ремиссия была у 11 (33,3%) пациентов, МТ+ГК+МП – у 8 (23,5%), ЛЕФ – у 7 (20,6%), МТ – у 5 (15,2%). Число больных в состоянии ремиссии было достоверно выше в группе МТ+ГК по сравнению с монотерапией МТ ($p=0,046$).

Через 12 мес данная тенденция сохранялась: чаще всего ремиссии регистрировались в группах МТ+ГК (37,5%) и МТ+ГК+МП (29,41%); заметно реже – среди получавших монотерапию ЛЕФ (16,22%) и МТ (11,43%). По сравнению с монотерапией МТ ремиссии РА достоверно чаще зарегистрированы в обеих группах больных, получавших ГК.

Таким образом, полученные данные демонстрируют существенно более частое развитие ремиссий при включении ГК в терапию раннего РА.

При оценке индивидуальной эффективности лечения по критериям EULAR после 12 мес наблюдения (рис. 9) было выявлено, что наибольший процент пациентов с хорошим эффектом лечения отмечался в группе МТ+ГК+МП (52,9%). В этой же группе было выявлено наименьшее количество пациентов, не ответивших на лечение (всего один человек, или 3%). Среди пациентов, получавших монотерапию ЛЕФ, было самое большое число не ответивших на терапию – более одной трети. Хороший эффект чаще достигался при сочетании ГК с МТ по сравнению с монотерапией МТ ($p<0,05$).

При индивидуальной оценке эффективности по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) через 12 мес (рис. 10) число пациентов, достигших 70% улучшения, было существенно больше в группах МТ+ГК+МП (42%) и МТ+ГК (40%). Наибольший процент пациентов, не ответивших на лечение, сохранялся в группе монотерапии ЛЕФ (46%).

Таким образом, индивидуальные результаты анализируемой терапии по критериям EULAR и ACR в принципе оказались тождественными; обнаружен наиболее высокий эффект в группах больных, получавших лечение с включением ГК.

Переносимость всех четырех схем терапии была вполне удовлетворительной. В каждой из исследуемых групп у равного количества пациентов (у 9) были выявлены НР. В связи с их развитием у 6 пациентов из общей когорты больных потребовалось отменить проводимую терапию.

При монотерапии МТ НР зафиксированы у 9 из 35 больных (25,7%): диспептические явления – у 1, однократное повышение АЛТ и АСТ менее чем в 3 раза – у 6, выпадение волос – у 1, депигментация кожи в области декольте – у 1. У пациентки с развитием депигментации кожи препарат на 6-м месяце его приема был отменен, что оказалось единственным случаем отмены МТ в связи с развитием НР.

На фоне комбинированной терапии МТ и малых доз ГК НР наблюдались у 9 из 34 человек (26,5%): синдром Кушинга – у 1, выпадение волос – у 1, анемия – у 1, однократное превышение верхней границы нормы

АЛТ и АСТ не более чем в 3 раза – у 4, артериальная гипертензия, потребовавшая назначения гипотензивных препаратов, – у 2. Отмены лечения в этих случаях не потребовалось.

При использовании схемы МТ+ГК+МП НР выявлены у 9 из 35 пациентов (25,7%): выпадение волос – у 1, аллергический дерматит, не потребовавший отмены (купирован однократным приемом антигистаминных препара-

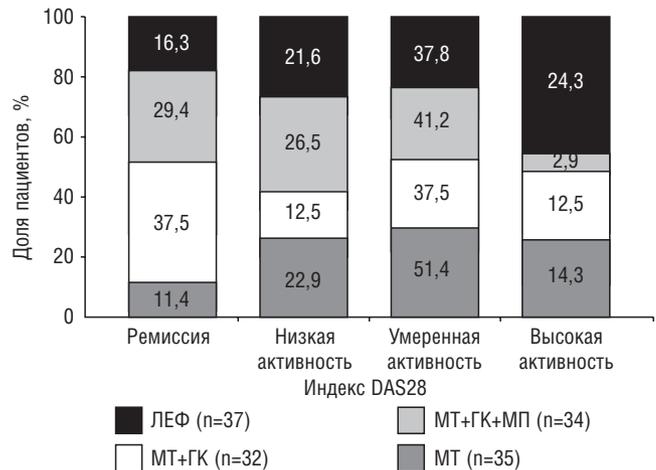


Рис. 7. Активность РА в исследуемых группах после 12 мес терапии

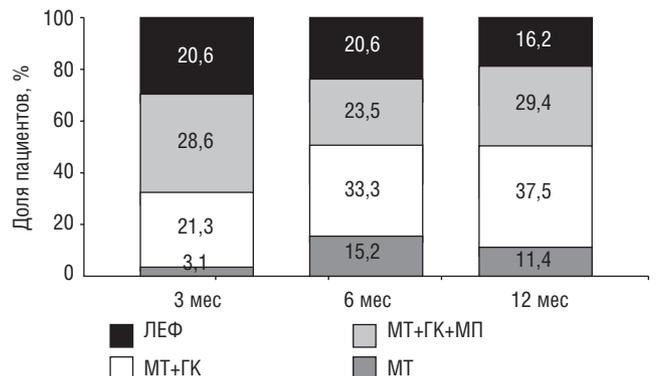


Рис. 8. Число ремиссий в исследуемых группах в разные периоды терапии

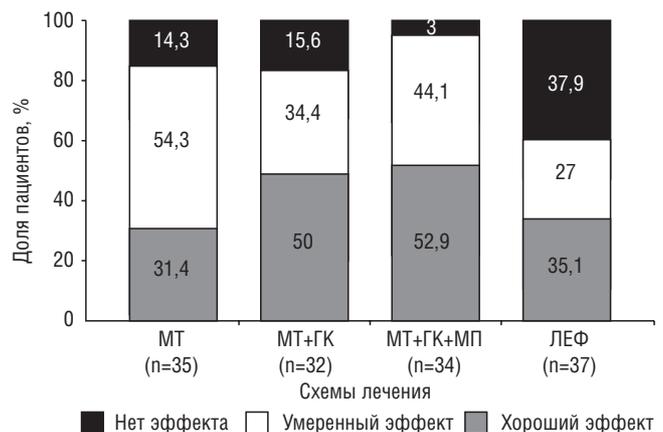


Рис. 9. Эффективность четырех схем лечения по критериям EULAR через 12 мес

тов), – у 1, однократное повышение уровня АЛТ и АСТ менее чем в 3 раза – у 5, синдром Кушинга – у 1, стоматит – у 1. Пациентка с развившимся стоматитом отменила МТ самостоятельно после 6 мес лечения.

При монотерапии ЛЕФ НР зарегистрированы у 9 из 37 больных (24,3%): крапивница – у 3, лейкопения – у 1 и повышение уровня АЛТ и АСТ – у 5. У двух пациентов с крапивницей через 14 дней после начала лечения потребовались отмена препарата и назначение курса антигистаминных средств. Еще у одной больной с крапивницей в связи с тяжестью кожного поражения помимо отмены ЛЕФ было необходимо внутривенное введение ГК. Таким образом, в этой группе отмечались самые частые отмены препарата: в связи с НР – у 3, в связи с неэффективностью – у 4.

Обсуждение

Положительная динамика основных клинических и лабораторных проявлений раннего РА под влиянием всех вариантов анализируемой терапии была очевидной. При этом достоверное снижение активности болезни по сравнению с исходным уровнем сохранялось через 3, 6 и 12 мес от начала лечения. Это свидетельствует о значительном и длительном лечебном эффекте как монотерапии МТ и ЛЕФ, так и комбинации МТ с ГК.

Все изучаемые варианты терапии больных ранним РА продемонстрировали в нашем исследовании как значительную эффективность, так и вполне приемлемую безопасность. Поэтому каждая из использовавшихся схем может применяться для лечения этих пациентов со значительной вероятностью достижения существенного улучшения. Естественно, что на выбор конкретных вариантов лечения будут оказывать влияние наличие противопоказаний к применению, переносимость и доступность рассматриваемых препаратов.

При сравнительной оценке использованных схем лечения обнаруживаются определенные преимущества режимов с включением ГК. Так, в группах, включавших ГК, выраженное клиническое улучшение наблюдалось уже в первые дни приема ГК, что согласуется с данными E. Harris и соавт. [7] и A.M. van Gestel и соавт. [8].

Через 12 мес наблюдения частота развития ремиссий была достоверно выше у больных, получавших МТ в сочетании с ГК. Эти данные близки результатам исследований

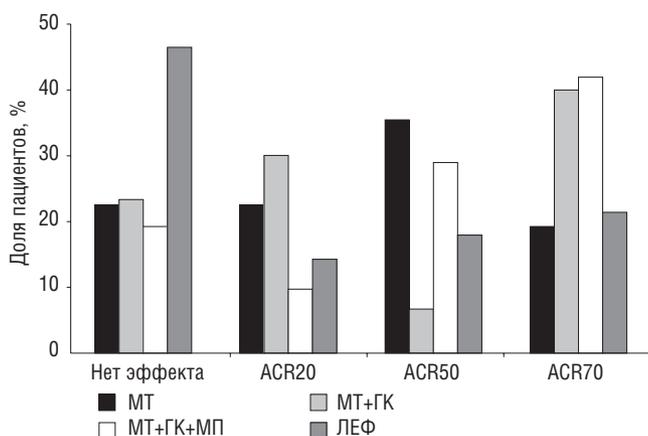


Рис. 10. Эффективность терапии по критериям ACR20/50/70 после 12 мес наблюдения

J. Kirwan [9], Д.Е. Гусева и Я.А. Сигидина [10, 11], Н.А. Виноградовой [12], Е.В. Супоницкой [13].

Наиболее яркий эффект к 3-му месяцу наблюдения был выявлен в группе с включением в лечебный комплекс однократного применения пульс-терапии высокой дозой МП. К этому сроку в данной группе (МТ+ГК+МП) не было больных, не ответивших на лечение. Это свидетельствует, по-видимому, о том, что влияние пульс-терапии МП сохранялось в течение длительного времени. В последующем, однако, оно не прослеживается. К 6-му месяцу результаты в этой группе и у получавших МТ+ГК не различаются.

При индивидуальной оценке эффективности по критериям EULAR частота хорошего эффекта при обоих вариантах комбинации МТ с ГК на всех этапах наблюдения была достоверно выше, чем при монотерапии МТ. Отсутствие лечебного эффекта несколько чаще встречалось среди пациентов, леченных ЛЕФ.

НР на фоне анализируемой терапии в большинстве случаев носили умеренный или минимально выраженный характер. В частности, клинические проявления синдрома Кушинга в группах с применением ГК были выражены незначительно и исчезали по мере снижения дозы этих препаратов. Самым тяжелым осложнением терапии было развитие распространенной крапивницы на фоне приема ЛЕФ, что потребовало внутривенного назначения ГК. Частота развития НР при всех схемах терапии оказалась одинаковой.

Лечебный эффект монотерапии МТ и ЛЕФ не обнаружил достоверных различий. Это представляется вполне естественным, поскольку оба препарата являются антимабоцитами: МТ нарушает метаболизм преимущественно пуринов, а ЛЕФ – пиримидинов, что в конечном итоге приводит к нарушению включения этих оснований в молекулу ДНК. В результате активно пролиферирующие иммунокомпетентные клетки погибают в S-фазе, т.е. в фазе синтеза. В то же время переносимость МТ оказалась несколько лучше, что еще раз подтверждает целесообразность его назначения в качестве первого базисного препарата при раннем РА. Данные нашей работы определенно указывают на целесообразность комбинирования МТ с малыми дозами ГК, если эффект МТ оказывается недостаточным.

Суммируя изложенные материалы, следует заключить, что все использованные схемы терапии раннего РА могут быть рекомендованы для применения в ревматологической практике. Индивидуальные особенности пациента и прежде всего сопутствующая патология должны определять выбор конкретной схемы. Отсутствие лечебного эффекта рассмотренных режимов лечения может служить одним из показаний для назначения генно-инженерной биологической терапии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Чичасова НВ, Имамединова ГР. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом. Методическое пособие для врачей. Москва; 2001. 32 с. [Nasonov EL, Chichasova NV, Imametdinova GR. *Metody otsenki porazheniya sustavov, aktivnosti zabolevaniya i funktsional'nogo sostoyaniya bol'nykh revmatoidnym artritom. Metodicheskoe posobie dlya vrachei* [Methods of assessment of joint damage, disease activity and functional status in patients with rheumatoid arthritis. Methodological manual for doctors]. Moscow; 2001. 32 p.]
2. Prevoo MLL, van Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44–8. doi: 10.1002/art.1780380107
3. Van der Heijde DMFM, van 't Hof MA, van Riel PLCM, et al. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:177–81. doi: 10.1136/ard.51.2.177
4. Van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PLCM, et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *J Rheumatol.* 1999;26:705–11.
5. Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23:137–45. doi: 10.1002/art.1780230202
6. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol.* 1982;9:780–93.
7. Harris E, Emkey R, Nichols J, et al. Low dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: a double blind study. *J Rheumatol.* 1983;10:713–21.
8. Van Gestel AM, Laan RFJM, Haagsma CJ, et al. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with par-enteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Brit J Rheum.* 1995;34:347–51. doi: 10.1093/rheumatology/34.4.347
9. Kirwan JR and the Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1995;333(3):142–6.
10. Гусев ДЕ. Влияние глюкокортикоидов на прогрессирование ревматоидного артрита. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 1997. 117 с. [Gusev DE. *Vliyanie glyukokortikoidov na progressirovanie revmatoidnogo artrita. Diss. ... kand. med. nauk* [Glucocorticoid effects on the progression of rheumatoid arthritis. Diss. ... cand. med. sci]. Moscow; 1997. 117 p.]
11. Гусев ДЕ, Сигидин ЯА. К характеристике влияния кортикостероидов на деструкцию суставов при ревматоидном артрите. Клиническая ревматология. 1996;(1):29–32. [Gusev DE, Sigidin YaA. On the characterization of the effect of corticosteroids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya revmatologiya.* 1996;(1):29–32].
12. Виноградова НА. Влияние комбинированной терапии глюкокортикоидами и метотрексатом на суставную деструкцию при ревматоидном артрите. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2004. 134 с. [Vinogradova NA. *Vliyanie kombinirovannoi terapii glyukokortikoidami i metotreksatom na sustavnyuyu destrukttsiyu pri revmatoidnom artrite. Diss. ... kand. med. nauk* [Effect of combination therapy with glucocorticoids and methotrexate on joint damage in rheumatoid arthritis. Diss. ... cand. med. sci]. Moscow; 2004. 134 p.]
13. Супоницкая ЕВ. Влияние низких доз глюкокортикоидов на течение раннего ревматоидного артрита. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2003. 134 с. [Suponitskaya EV. *Vliyanie nizkikh doz glyukokortikoidov na techenie rannego revmatoidnogo artrita. Diss. ... kand. med. nauk* [The effect of low doses of glucocorticoids on the course early rheumatoid arthritis. Diss. ... cand. med. sci]. Moscow; 2003. 134 p.]

Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе)

Каратеев А.Е., Алексеева Л.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: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact:
Andrei Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 19.03.15

Диацереин (ДР) – препарат из группы медленно действующих симптоматических средств (хондропротекторов), который широко используется для лечения остеоартроза (ОА). Одним из главных достоинств этого препарата считается низкий риск опасных осложнений. Однако в России, несмотря на популярность ДР, не проводилось собственных крупных исследований безопасности этого препарата.

Цель исследования – оценить частоту нежелательных реакций (НР) при использовании ДР (Диафлекс®, Ромфарм) в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ применения ДР у 3479 больных (60,4% женщин и 39,6% мужчин, средний возраст $57,6 \pm 12,6$ года), страдавших ОА и неспецифической болью в спине. ДР назначался в дозе 100 мг/сут, оценка результатов лечения проводилась через 30 дней. Пациенты получали комплексную терапию: помимо ДР, 62,6% принимали нестероидные противовоспалительные препараты, а также миорелаксанты, локальные инъекции глюкокортикоидов, иные хондропротекторы и др. Оценивалась эффективность терапии (динамика боли по визуальной аналоговой шкале – ВАШ – и удовлетворенность лечением), а также частота и характер НР.

Результаты. Комплексная терапия с использованием ДР была эффективна у большинства больных: интенсивность боли снизилась с $71,2 \pm 17,5$ до $22,6 \pm 16,3$ мм ВАШ, 76% пациентов оценили результат лечения как «хороший» или «превосходный». Основные НР были связаны с желудочно-кишечным трактом, причем выраженные гастралгии, тошноту и чувство тяжести отметили лишь 1,7; 1,8 и 2,4% пациентов. Отмечалось учащение стула: исходно $5,91 \pm 1,9$ эпизода дефекации в неделю, через 30 дней приема ДР – $7,3 \pm 2,8$ эпизода в неделю ($p < 0,001$). Выраженная диарея развилась только у 30 (0,86%) больных. Существенное (более чем в 2 раза в сравнении с верхним значением нормы) повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) было отмечено лишь у 20 (0,57%) больных.

Заключение. Комплексное лечение с использованием ДР эффективно уменьшает боль у пациентов с ОА и люмбагией. ДР хорошо переносится и редко вызывает серьезные НР. Выраженная диарея и значительное повышение уровней АЛТ/АСТ отмечаются менее чем у 1% больных, принимавших ДР на протяжении 30 дней.

Ключевые слова: остеоартроз; неспецифическая боль в спине; диацереин; нежелательные реакции; диарея.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе). Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):169–174.

ESTIMATION OF DIACEREIN TOLERABILITY IN REAL CLINICAL PRACTICE: RESULTS OF THE RACADA (RETROSPECTIVE ASSESSMENT OF CLINICAL ASPECTS OF USING DIAFLEX IN OSTEOARTHRITIS) Karateev A.E., Alekseeva L.I.

Diacerein (DR) is widely used to treat osteoarthritis (OA) and belongs to a group of symptomatic slow-acting drugs for OA (SYSADOA). One of the major benefits of this drug is a low risk of serious adverse events (AE). However, Russia has not conducted its own large-scale trials of the safety of DR despite its popularity.

Objective: to estimate the frequency of AE of DR (Diaflex®, Romfarm) in real clinical practice.

Subjects and methods. The use of DR was retrospectively analyzed in 3479 patients (60.4% women and 39.6% men; mean age 57.6 ± 12.6 years) with OA and back pain. DR was used in a dose of 100 mg/day; treatment results were assessed following 30 days. The patients received combination therapy: in addition to DR, 62.6% took nonsteroidal anti-inflammatory drugs, as well as myorelaxants, local glucocorticoid injections, other SYSADOA, etc. The efficiency of therapy (visual analogue scale (VAS) pain changes and treatment satisfaction), and the frequency and nature of AE were assessed.

Results. Combination therapy using DR was effective in the majority of patients: VAS pain intensity decreased from 71.2 ± 17.5 to 22.6 ± 16.3 mm; 76% of the patients rated their treatment results as good or excellent. Major AE involved the gastrointestinal tract; obvious gastralgia, nausea, and a sensation of heaviness were observed in only 1.7, 1.8, and 2.4% of the patients, respectively. There were frequent stools: 5.91 ± 1.9 defecation episodes per week at baseline; 7.3 ± 2.8 episodes per week after 30 days of DR administration ($p < 0.001$). Only 30 (0.86%) patients developed marked diarrhea. There was a considerable (more than two-fold higher than the upper reference limits) increase in alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase (ALT/AST) levels in only 20 (0.57%) patients.

Conclusion. Combination treatment using DR is effective in reducing pain in patients with OA and low back pain. DR is well tolerated and rarely causes serious AE. Marked diarrhea and significantly elevated ALT/AST levels are seen in less than 1% of the patients taking DR for 30 days.

Key words: osteoarthritis; back pain; diacerein; adverse events; diarrhea.

For reference: Karateev AE, Alekseeva LI. Estimation of diacerein tolerability in real clinical practice: Results of the RACADA (Retrospective Assessment of Clinical Aspects of using Diaflex in osteoArthritis). Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):169–174.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-169-174>

Остеоартроз (ОА) — наиболее частое заболевание опорно-двигательной системы человека, представляющее собой серьезную медицинскую и социальную проблему. Эта болезнь находится на одном из первых мест среди причин инвалидизации и определяет существенные материальные затраты, связанные с потерей трудоспособности, необходимостью лечения и ухода за больными [1, 2].

Хотя современная медицина пока не располагает средствами, позволяющими добиться стойкой ремиссии ОА, тем не менее фармакотерапия этого заболевания имеет очень большое значение — прежде всего как метод повышения качества жизни и снижения потребности в дорогостоящих (но, к сожалению, не всегда однозначно эффективных) хирургических операциях. Например, в США, где число больных ОА составляет примерно 27 млн человек, в течение одного года (данные за 2009 г.) по поводу этого заболевания потребовалось провести 905 тыс. операций эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов. Суммарные затраты на эти операции составили астрономическую цифру — 42,3 млрд долларов [3].

Сегодня врач имеет в своем распоряжении ряд фармакологических средств, позволяющих успешно контролировать основные симптомы ОА: парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), центральные анальгетики, средства, влияющие на дисфункцию ноцицептивной системы (дулоксетин, прегабалин и др.), инъекционные формы глюкокортикоидов (ГК) и гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения [4].

Особое место среди этих препаратов занимают медленно действующие симптоматические средства (МДСС), так называемые хондропротекторы — диацереин (ДР), хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат и неомыляемые соединения авокадо и сои. По современным представлениям, их основной фармакологический эффект связан с «медленным» противовоспалительным действием, опосредованным воздействием на рецепторы сигнальных молекул и синтез провоспалительных медиаторов. Снижая интенсивность синовиального воспаления, МДСС не только уменьшают боль, но и замедляют разрушение суставного хряща, т. е. влияют на прогрессирование ОА. Одним из главных достоинств МДСС считается хорошая переносимость и низкая частота серьезных неблагоприятных реакций (НР). Это особенно важно, учитывая проблему мультиморбидности ОА, ведь пожилые люди, составляющие основной контингент пациентов с этим заболеванием, зачастую имеют взаимовлияющую патологию сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек и эндокринной системы. Наличие коморбидных заболеваний существенно повышает риск осложнений, связанных с использованием при ОА эффективных и быстродействующих средств — НПВП и ГК. Для МДСС, в отличие от этих препаратов, развитие класс-специфических системных осложнений не характерно, поэтому, с точки зрения безопасности, они представляются средством выбора для многих больных ОА [4].

Ярким представителем МДСС является ДР. Блокируя мембранный рецептор интерлейкина 1α — субстанции, обладающей мощным провоспалительным действием, ДР препятствует активации основных клеток воспалительного ответа — макрофагов и нейтрофилов, а также выработку биологически активных субстанций, оказывающих непосредственное повреждающее действие на хрящ (металлопротеиназы, продукты перекисного окисления, NO и др.).

Эффективность этого препарата в отношении купирования симптомов ОА, а также определенное структурно-модифицирующее действие были показаны в ходе серии хорошо организованных клинических исследований [5]. ДР широко используется в России и ряде стран СНГ, а также в 8 странах Евросоюза — Австрии, Греции, Испании, Италии, Португалии, Словакии, Франции и Чехии [6], многих странах Азии, включая наиболее крупные — Индию и Китай.

Многие ведущие эксперты, занимающиеся проблемой рациональной фармакотерапии ОА, до последнего времени представляли ДР достаточно действенным и вполне безопасным лекарством. Отражением этой позиции стали рекомендации по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов, представленные в 2005 г. европейским сообществом ревматологов — EULAR (Европейская лига по борьбе с ревматизмом) [7].

Однако в декабре 2013 г. основной орган медицинского контроля Евросоюза — European Medicines Agency (EMA) — сообщил о начале процедуры пересмотра показаний и противопоказаний к назначению ДР и даже предложил приостановить его продажу в связи с относительно высокой частотой осложнений со стороны ЖКТ и печени. Прежде всего, речь шла о таком осложнении, как диарея [8]. И хотя в дальнейшем Комитет по фармаконадзору и оценке рисков EMA (PRAC) признал, что преимущества ДР превышают его недостатки, тем не менее были рекомендованы определенные ограничения для его использования (в частности, для лиц старше 65 лет), а также обозначена необходимость более жесткого контроля его НР [6].

В связи с этим большой интерес представляет оценка безопасности применения ДР в России. Этот препарат достаточно популярен в нашей стране, однако национальные исследования его эффективности и переносимости основаны на достаточно ограниченном клиническом материале.

Материал и методы

Настоящая работа представляет собой анализ результатов 4-недельного применения ДР (Диафлекс®, Ромфарма) у 3479 больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Эти данные были получены в рамках ретроспективного исследования безопасности этого фармакологического продукта. В ходе исследования лечащим врачам предлагалось заполнить специальную карту, включавшую оценку ряда клинических показателей у пациентов, которым был назначен ДР в дозе 100 мг/сут и которые принимали его в течение 4 нед. В исследовательскую карту были внесены следующие параметры: выраженность боли до и через 4 нед после назначения ДР, оценка удовлетворенности результатом лечения по 6-балльной шкале (где «0» — отсутствие эффекта, а «5» — превосходный эффект), наличие симптомов со стороны ЖКТ (прежде всего диареи), а также сывороточный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

В табл. 1 представлены основные клинические параметры больных. Как видно, преобладали женщины старшего возраста, средний возраст пациентов превышал 50 лет. Большинство из них страдали ОА крупных суставов (гонартроз и коксартроз), а также дорсалгиями и испытывали выраженные боли. Приводить точную формулировку диагноза состояний, которые привели к развитию боли в спине, представлялось нецелесообразным из-за их разнообразия. Это известная проблема российской медицины — серьезные затруднения при точной формулировке диагно-

за состояний, которые ранее входили в архаичную нозологическую форму «остеохондроз». Поскольку решение этой задачи не входило в круг интересов авторов, в качестве диагноза отмечена преобладающая область спины, вызываю-

Таблица 1 Клиническая характеристика исследуемой группы

Показатель	Значение
Возраст, годы, М±m	57,6±12,6
Возраст >65 лет, %	33,4
Пол: женщины/мужчины, %	60,4/39,6
Основные диагнозы, %*:	
гонартроз	28,4
коксартроз	28,0
генерализованный ОА и другие формы ОА	13,8
люмбагия	23,1
цервикалгия	3,1
торакалгия	1,7
другие	1,3
Выраженность боли, мм ВАШ, М±m	71,2±17,5
Сопутствующая патология пищеварительной системы, %:	
язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе	11,3
желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе	1,9
гастралгии/диспепсия	31,6
заболевания печени	2,5
желчнокаменная болезнь	13,4
диарея	1,7
запоры	15,4

Примечание. * – формулировка дорсалгии соответствует преобладающей области спины, в которой пациент испытывал боль. Точные диагнозы, внесенные врачами в карты, не приводятся из-за их разнообразия. ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Таблица 2 Сопутствующая терапия и методы лечения

Препараты	Доля принимавших, от общего числа больных, %
НПВП	62,6
Препараты из группы НПВП (доля от общего числа больных, принимавших НПВП):	
ацеклофенак	5,3
диклофенак	6,9
кетопрофен	8,4
кеторолак	2,5
лорноксикам	3,0
мелоксикам	32,3
нимесулид	24,7
теносикам	2,4
целекоксиб	2,3
эторикоксиб	2,3
другие*	2,7
Комплекс гликозаминогликанов, пептидов и микроэлементов для инъекций (алфлутоп)	42,1
Миорелаксанты	8,1
Другие МДСС	4,4
Локальное введение ГК	4,3
Витамины группы В (инъекционная форма)	6,8
Физиотерапевтическое лечение	9,1
Антигипертензивные средства	22,8
Ингибиторы протонной помпы	6,4
Низкие дозы аспирина	5,4

Примечание. * – амтолметил гуацил, напроксен + эзомерпазол, индометацин, ибупрофен, метамизол.

щая наибольшее беспокойство пациента: «люмбагия», «торакалгия» и «цервикалгия».

У пациентов отмечалась достаточно высокая частота сопутствующих заболеваний пищеварительной системы. Так, более 10% имели язвенный анамнез, около трети – различные неприятные симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, 15% – патологию гепатобилиарной системы. Это создало серьезный коморбидный фон, который существенно повышал риск осложнений при проведении фармакотерапии.

Помимо ДР, многие больные получали другие лекарственные препараты для купирования мышечно-скелетной боли, а также для лечения коморбидных заболеваний и патологических состояний (табл. 2). Большинство больных принимали НПВП (преимущественно мелоксикам и нимесулид); почти половина из них также получали инъекционный препарат, содержащий комплекс гликозаминогликанов, пептидов и микроэлементов (алфлутоп), – популярное в России средство для лечения ОА и дорсалгии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы SPSS 17.0. Средние значения количественных значений в нашей работе представлены в виде М±m. Достоверность различий количественных параметров оценивалась с помощью Т-теста Стьюдента, распределения ранговых переменных по критерию χ² и точному тесту Фишера.

Результаты

На фоне проводимой терапии отмечалось существенное снижение выраженности боли: с 71,2±17,5 до 22,6±16,3 мм по ВАШ, т. е. на 68,3% по сравнению с исходным уровнем. Большинство пациентов оценили результат лечения как «хороший» или «превосходный» (соответственно 4 и 5 баллов по уровню удовлетворенности; рис. 1).

Более высокая оценка результатов лечения была отмечена у пациентов, страдавших люмбагией, в сравнении с больными ОА: «хорошую» или «отличную» оценку дали 81,4 и 69,5% соответственно (p<0,001). У больных коксартрозом снижение боли по ВАШ оказалось менее выраженным (с 71,3±16,7 до 26,4±16,5), в сравнении с гонартрозом (с 70,0±17,5 до 21,7±17,5) и люмбагией (с 72,8±16,7 до 20,0±16,9; p<0,05).

На фоне проводимой терапии у большинства больных, принимавших НПВП (56,1%), удалось отменить или снизить дозу этих препаратов.

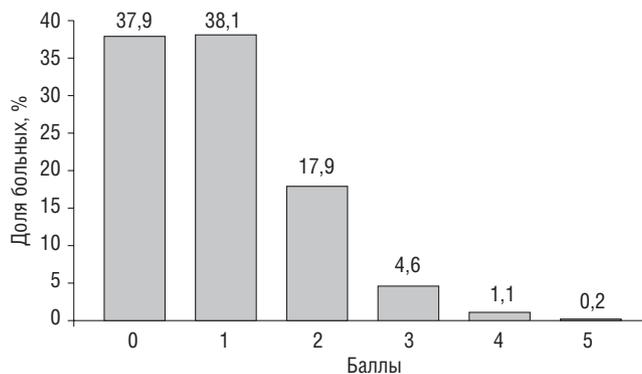


Рис. 1. Субъективная удовлетворенность лечением (по мнению пациентов, 0 – нет эффекта, 5 – превосходный эффект)

У части больных на фоне проводимой терапии отмечались различные неприятные ощущения со стороны ЖКТ (табл. 3). Наиболее часто отмечались такие симптомы, как чувство «тяжести в эпигастрии» и метеоризм. В подавляющем большинстве случаев эти симптомы, по мнению лечащих врачей, носили слабый или умеренно выраженный характер.

На фоне лечения отмечалось отчетливое увеличение частоты актов дефекации (рис. 2). Если исходно она составляла $5,91 \pm 1,9$, то к концу периода наблюдения – $7,3 \pm 2,8$ в неделю ($p < 0,001$). В то же время выраженная диарея (>3 эпизодов неоформленного или жидкого стула в день) развилась лишь у 30 (0,86%) больных. При этом частота запоров существенно снизилась – если исходно они были отмечены у 15,4% больных, то через месяц приема ДР – лишь у 3,8% ($p < 0,001$).

В среднем достоверной динамики уровней АЛТ и АСТ отмечено не было: до лечения они составили $24,8 \pm 10,1$ и $25,7 \pm 10,2$ ед/л, после лечения – $27,6 \pm 16,7$ и $27,5 \pm 18,4$ ед/л соответственно (рис. 3). Существенное (более чем в 2 раза в сравнении с верхним значением нормы) повышение уровней трансаминаз было отмечено у 20 (0,57%) пациентов.

У двух больных в период лечения ДР развились клинически выраженные язвы желудка, подтвержденные при проведении эндоскопического исследования (эти пациенты помимо ДР получали НПВП); еще у одной пациентки – обострение желчнокаменной болезни.

Кроме того, лечащими врачами были отмечены такие НР, как кожные аллергические реакции ($n=2$), головная боль ($n=1$), головокружение ($n=2$), общая слабость ($n=1$), сонливость ($n=1$), потемнение мочи ($n=2$), частое мочеиспускание ($n=1$) и острая задержка мочи ($n=1$). Однако связь этих НР с приемом ДР (за исключением потемнения мочи – НР, известной для этого препарата) во всех случаях была сомнительной; наиболее вероятной причиной их развития представлялся прием НПВП.

Обсуждение

Согласно полученным данным, подавляющее большинство больных, леченных ДР, отметили существенное уменьшение мышечно-скелетных болей и высоко оценили назначенную терапию. Так, 76% пациентов определили результат лечения как «хороший» или «отличный». Конечно, столь значимый ответ на лечение нельзя объяснить только действием ДР, ведь помимо этого препарата использовались и другие эффективные средства – НПВП, алфлутоп, миорелаксанты, внутрисуставное введение ГК и др. По сути, речь может идти о суммарной оценке эффективности комплексной терапии, направленной на различные звенья патогенеза острой или хронической боли.

С другой стороны, результаты лечения в открытых неконтролируемых испытаниях (а именно такой характер носила настоящая работа) практически всегда оказываются значительно выше, чем в хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ).

Например, индийские ученые А. Sharma и соавт. [9], проводившие открытое наблюдательное исследование DOK (Diacerein in Osteoarthritis of the Knee), отметили высокую эффективность ДР, вполне соответствующую нашим данным. В ходе этой работы ДР в дозе 100 мг/сут был назначен на 12 нед 7923 пациентам с ОА, причем речь шла

о монотерапии (допускался прием парацетамола «по требованию»). Через 4 нед терапии уровень боли снизился в среднем на 21,8%, а к концу периода наблюдения – на 59,9%. Суммарно 85,5% пациентов оценили эффективность ДР как хорошую или превосходную.

С другой стороны, оценка эффективности ДР в «правильных» (с точки зрения так называемой доказательной медицины) РКИ была гораздо скромнее. Так, в 2014 г. Т. Fidelix и соавт. [10] представили метаанализ 10 РКИ ($n=2210$), в которых лечебное действие и безопасность этого препарата сравнивались с действием плацебо. Согласно проведенным расчетам, применение ДР обеспечивало лишь относительно небольшое, хотя и статистически значимое, снижение выраженности боли. В среднем, в отличие от плацебо, оно составило 8,65 мм по 100-миллиметровой ВАШ [95% доверительный интервал (ДИ)

Таблица 3 Симптомы со стороны ЖКТ, n (%)

Жалобы	Выраженность	
	слабая или умеренная	значительная
Боли в эпигастрии	209 (5,8)	58 (1,7)
Изжога	220 (6,3)	51 (1,5)
Отрыжка	208 (6,0)	48 (1,4)
Тошнота	327 (9,4)	61 (1,8)
Тяжесть в эпигастрии	579 (16,6)	85 (2,4)
Диарея	106 (3,0)	80 (2,3)
Запоры	88 (2,5)	45 (1,3)
Метеоризм	360 (10,3)	72 (2,1)

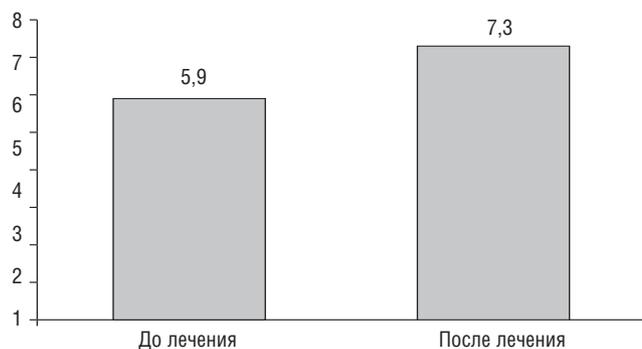


Рис. 2. Частота актов дефекации (в неделю) до и после 30-дневного приема ДР

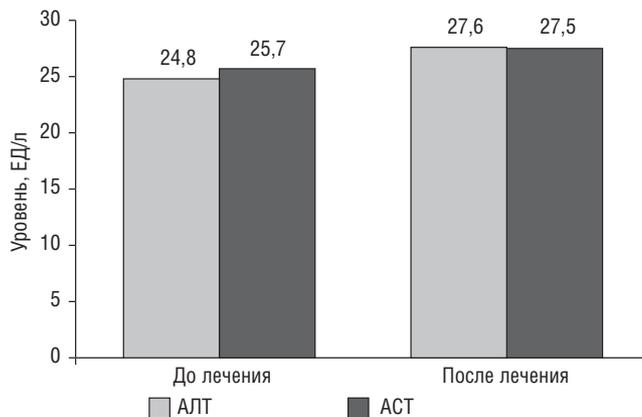


Рис. 3. Значения АЛТ и АСТ до и после 30-дневного приема ДР

1,68–15,62 мм]. Таким образом, по данным РКИ, применение ДР обеспечивает снижение боли примерно на 10% от исходного уровня.

В качестве примера можно привести классическое 16-недельное РКИ J. Pelletier и соавт. [11], которые сопоставили эффективность ДР в дозах 50, 100, 150 мг/сут и плацебо у 484 больных гонартрозом. Во всех группах активной терапии, по сравнению с контролем, было достигнуто достоверное улучшение: в среднем интенсивность боли снизилась (оценка по ВАШ) на 18,3 и 10,9 мм соответственно ($p < 0,05$). Как видно, хотя эффект ДР оказался статистически значимым, он был относительно небольшим.

Близкие результаты были получены в 6-месячном исследовании K. Pavelka и соавт. [12], которые сравнили эффективность ДР в дозе 100 мг/сут и плацебо у 168 больных гонартрозом. Через 3 мес выраженность суставной боли по WOMAC уменьшилась на 21,6 и 9,4 мм, а через 6 мес – на 22,5 и 9,3 мм соответственно ($p < 0,0001$).

Оценивая результаты РКИ, проведенных по «жесткому» сценарию и при условии сравнения с плацебо, нужно помнить, что работы такого рода нередко демонстрируют относительно низкие показатели эффективности для изучаемых препаратов и методов лечения. Подтверждением этого факта является опыт изучения лечебного потенциала НПВП – препаратов, обладающих очевидным обезболивающим действием. Удивительно, но, по результатам РКИ, эти препараты далеко не всегда показывают существенное отличие от плацебо. Это было показано R. Moore и соавт. [13], которые провели анализ серии 12-недельных РКИ ($n=3554$), в которых изучалась эффективность различных НПВП при ОА. Так, если улучшение на 50% отмечалось у 45–50% больных, получавших НПВП, то аналогичный результат среди принимавших плацебо был достигнут примерно у 30% больных.

Наиболее важной частью нашего исследования была оценка безопасности ДР. Согласно полученным данным, НР возникали относительно редко и в подавляющем большинстве случаев не были тяжелыми; по крайней мере, мы не получили сообщений о прерывании лечения из-за лекарственных осложнений.

Самым частым осложнением оказалась диспепсия. Жалобы на неприятные ощущения со стороны ЖКТ (боли в эпигастрии, тошнота, тяжесть и др.), в основном умеренные или слабые, суммарно предъявляли около 10% больных. При этом следует учесть, что многие из пациентов вместе с ДР получали НПВП, для которых появление диспепсии является весьма характерной НР.

Применение ДР отчетливо повышало частоту актов дефекации. Однако диарея, которая рассматривается рядом экспертов как основной ограничительный фактор для ДР, развилась лишь у 4,9% больных, причем выраженная (ежедневная или почти ежедневная) диарея отмечалась лишь у 2,3%.

Следует отметить, что основные исследования ДР показывают достаточно противоречивые данные в отношении частоты развития этого осложнения. Так, по результатам упомянутого выше метаанализа T. Fidelix и соавт. [10], отношение шансов (ОШ) для развития диареи при использовании ДР составляет 3,52 (95% ДИ 2,42–5,11). Правда, абсолютное повышение риска этого осложнения оказалось не столь велико – 24%, а связанная с ним вероятность прерывания лечения – ОШ 1,29 (95% ДИ 0,83–2,01).

Развернутый анализ частоты и характера НР, связанных с ДР, был представлен ЕМА в сообщении от 28 августа 2014 г. Так, частота диареи в различных клинических исследованиях, включая наблюдательные (всего 13 309 больных), существенно различалась и составляла от 0 до 54,4% [6]. В частности, в наблюдательном исследовании ДОК ($n=7923$) развитие диареи было отмечено лишь у 2,3% лиц, в течение 12 нед принимавших 100 мг ДР [9]. Это более чем в 2 раза меньше, чем в нашем исследовании (суммарно 4,9%).

Очень ценный материал для оценки реальной ситуации с безопасностью того или иного фармакологического продукта дает анализ спонтанных сообщений о НР, поступающих в органы медицинского надзора от практикующих врачей. Такой анализ был проведен ЕМА и представлен в сообщении от 28 августа 2014 г.: согласно этому документу, чиновники Евросоюза располагают информацией о 979 случаях лекарственных НР, которые возникали при лечении ДР. Из них лишь 22 представляли сообщения о развитии диареи. Всего четыре эпизода носили тяжелый характер, сопровождалась выраженной дегидратацией и потребовали проведения интенсивной терапии, а один случай, который возник у 79-летней женщины с серьезной кардиоваскулярной патологией, привел к летальному исходу [6]. Учитывая, что ДР используется в клинической практике более 20 лет и достаточно популярен, становится понятно, что эпизоды серьезной диареи, угрожающей жизни больных, – исключительно редкое осложнение этого препарата.

Важно отметить, что использование ДР привело к нормализации стула у многих пациентов, до этого страдавших запорами. Это нарушение функции кишечника представляет собой нередкую и серьезную проблему для пожилых, инвалидизированных больных ОА [14]. По нашим данным, число больных, испытывающих проблему с запорами, сократилось более чем в 4 раза, что может рассматриваться как весьма благоприятное дополнительное действие ДР.

Мы оценили частоту гепатотоксических реакций при использовании ДР. Клинически выраженной патологии гепатобилиарной системы, за исключением одного случая обострения желчнокаменной болезни, отмечено не было. Значимое повышение уровней трансаминаз было зафиксировано лишь у 20 (0,57%) больных. Следует принять во внимание, что большинство больных получали НПВП и другие препараты, которые могут оказывать негативное влияние на функцию печени.

По данным ЕМА, в РКИ было зафиксировано 29 сообщений о гепатотоксических реакциях, связанных с приемом ДР. Частота этих осложнений существенно различалась в разных исследованиях и составила от 0,3 до 11,86% (в среднем 1,69%). Самое большое число проблем со стороны гепатобилиарной системы (у 15 пациентов) было зафиксировано в исследовании ECHODIAN, проведенном M. Dougados и соавт. [15]. В этой работе 507 больных коксартрозом в течение 3 лет получали ДР или плацебо с целью подтверждения способности этого препарата замедлять прогрессирование болезни. Среди описанных осложнений 11 (4,3%) случаев составили эпизоды существенного повышения уровня АСТ и АЛТ (в группе плацебо – 2,8%), а 4 (1,5%) – развитие или обострение заболевания гепатобилиарной системы: острый холецистит, безжелтушный гепатит, холедохолитиаз (в группе плацебо – 1,2%) [6, 15].

Среди 979 сообщений о НР, связанных с ДР, гепатотоксические осложнения составили <10% – всего 92 эпизода, причем 77 из них касались непосредственно гепатобилиарной системы, а 15 представляли собой сообщения о коагуляционных нарушениях, которые могли быть связаны с нарушениями функции печени (14 случаев изменения тромбинового времени или МНО, один случай васкулита). При описании собственно гепатотоксических реакций речь в основном шла о бессимптомном повышении уровня «печеночных ферментов», причем лишь 34 эпизода могли быть «вероятно» или «возможно» связаны с приемом ДР, а в остальных случаях эта связь представлялась маловероятной [6]. Еще два случая развития серьезных гепатотоксических реакций на фоне приема ДР описаны в медицинской литературе [16, 17].

Число других НР, отмеченных в нашем исследовании и не связанных с ЖКТ и печенью, было относительно небольшим, и они носили неспецифический характер.

Таким образом, проведя ретроспективный анализ результатов применения ДР (Диафлекс®, Ромфарма), мы можем заключить, что использование этого препарата в комплексном лечении ОА и дорсалгии ассоциируется с быстрым и значительным уменьшением выраженности мышечно-скелетной боли. Большинство больных, получавших Диафлекс®, отметили хороший

или превосходный эффект терапии. Специфические НР при его использовании – диарея и гепатотоксические реакции – отмечались достаточно редко. Этот факт тем более важен, что треть наших пациентов представляли лица в возрасте >65 лет, большинство из которых имели серьезные коморбидные заболевания. Очевидно, что подобные осложнения не могут считаться принципиально важной проблемой, ограничивающей назначение ДР в реальной клинической практике. Тем не менее при использовании ДР требуется контроль состояния больных, особенно при наличии тяжелой сопутствующей патологии, заболеваний печени или склонности к развитию диареи.

Прозрачность исследования

Исследование выполнено при материально-технической поддержке фирмы «Ромфарма». 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 статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Conaghan PG, Kloppenburg M, Schett G, Bijlsma JW; EULAR osteoarthritis ad hoc committee. Osteoarthritis research priorities: a report from a EULAR ad hoc expert committee. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1442–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204660. Epub 2014 Mar 13.
- Smith E, Hoy DG, Cross M, et al. The global burden of other musculoskeletal disorders: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1462–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204680. Epub 2014 Mar 3.
- Murphy L, Helmick CG. The impact of osteoarthritis in the United States: a population-health perspective. *Am J Nurs*. 2012 Mar;112(3 Suppl 1):S13–9. doi: 10.1097/01.NAJ.0000412646.80054.21.
- Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филастова ЕГ и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 134 с. [Karateev AE, Alexeyeva LI, Filatova EG, et al. *Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike* [Analgesics agents in therapeutic practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 134 p.]
- Балабанова РМ, Алексеева ЛИ. Ингибция интерлейкина-1 – новый подход к лечению остеоартроза. Медицинский совет. 2010;7(7):40–2. [Balabanova RM, Alekseeva LI. Inhibition of interleukin-1 – a new approach to the treatment of osteoarthritis. *Meditsinskii sovet*. 2010;7(7):40–2. (In Russ.)].
- Assessment report for diacerein containing medicinal products. 28 August 2014 EMA/527347/2014. На сайте: <http://www.ema.europa.eu/>
- Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):669–81. Epub 2004 Oct 7. doi: 10.1136/ard.2004.028886
- PRAC recommends suspension of diacerein-containing medicines. Committee cites concerns over gastro-intestinal side effects and liver toxicity. 6 December 2013 EMA/679264/2013/rev.2. На сайте: <http://www.ema.europa.eu/>
- Sharma A, Rathod R, Baliga VP. An open prospective study on postmarketing evaluation of the efficacy and tolerability of diacerein in osteo-arthritis of the knee (DOK). *J Indian Med Assoc*. 2008 Jan;106(1):54–6, 58.
- Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moca Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 10;2:CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
- Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum*. 2000 Oct;43(10):2339–48.
- Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):4055–64. doi: 10.1002/art.23056
- Moore RA, Moore OA, Derry S, et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):374–9. doi: 10.1136/ard.2009.107805. Epub 2009 Apr 12.
- Каратеев АЕ. Применение лактулозы для коррекции нарушений стула у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2008;(6):69–73. [Karateev AE. Lactulose administration for correction of defecation disorders in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(6):69–73. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-493>
- Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al. ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2539–47.
- Vial T, Mille R, Bory RM, Evreux JC. Acute hepatitis associated with ingestion of diacerein. *Gastroenterol Clin Biol*. 1997;21(10):795–6.
- Renan X, Lepage M, Connan D, et al. Case report of fatal hepatitis from diacerein. *Therapie*. 2001 Mar-Apr;56(2):190–1.

Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике – значимость обзорного снимка таза

Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф.

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

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

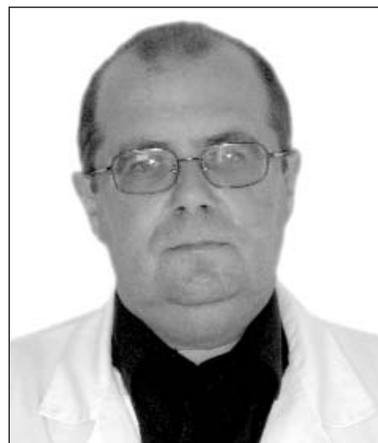
Контакты: Шандор Федорович Эрдес;
123456_57@mail.ru

Contact: Shandor Erdes;
123456_57@mail.ru

Поступила 02.12.14



Смирнов А.В. – заведующий лабораторией денситометрической диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Эрдес Ш.Ф. – заместитель директора ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой по науке, профессор, докт. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Анкилозирующий спондилит (АС) – общие требования к рентгенологическому исследованию костно-суставной системы таза.
2. Диагностика обязательного рентгенологического признака АС – сакроилиита (СИ).
3. Классификация рентгенологических стадий СИ по Kellgren.
4. Рентгенологическая диагностика артрита тазобедренных суставов при АС
5. Рентгенологическая диагностика воспалительных изменений в лонном сочленении и в местах прикрепления связок к костям таза (энтезисах).

Анкилозирующий спондилит (АС) – заболевание, основное клиническое проявление которого – воспалительное поражение аксиального скелета с постепенным его анкилозированием. Пик заболеваемости АС приходится на молодой возраст, а инвалидизация, при отсутствии своевременно начатой адекватной терапии, достигает практически 50% через 10 лет от начала болезни, что и определяет социальную значимость данного заболевания.

Диагностика АС основывается на характерной клинической картине болезни и обязательном выявлении сакроилиита при рентгенографии таза. Однако имеющиеся в литературе описания рентгенологических стадий поражения крестцово-подвздошных суставов малоинформативны и нередко приводят к неправильному толкованию изменений на рентгенограммах.

На основании многолетнего опыта авторы представили расширенные пояснения стандартных рентгенографических стадий сакроилиита и других рентгенологических признаков, которые могут облегчить диагностический поиск при АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; сакроилиит; рентгенографические стадии сакроилиита; коксит; симфизит; энтезит; синдесмофиты.

Для ссылки: Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике – значимость обзорного снимка таза. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):175–181.

OPTIMIZATION OF X-RAY DIAGNOSIS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS IN CLINICAL PRACTICE: IMPORTANCE OF A PLAIN X-RAY FILM OF THE PELVIS Smirnov A.V., Erdes Sh.F.

Ankylosing spondylitis (AS) is a disease whose main clinical manifestation is an inflammatory lesion in the axial skeleton with its gradual ankylosing. The peak incidence of AS occurs at a young age; and, if there is no timely adequate therapy, its disability rates are virtually as high as 50% ten years after disease onset, which determines the social importance of this disease.

The diagnosis of AS is based on its characteristic clinical presentation and the compulsory detection of sacroiliitis on pelvic radiography. However, the existing reports of the X-ray stages of sacroiliac joint injuries in the literature provide little evidence and frequently misinterpret radiographic changes. Based on their long-term experience, the authors give expanded explanations of the standard X-ray stages of sacroiliitis and other radiographic signs that can make a diagnostic search in AS easier.

Key words: ankylosing spondylitis; sacroiliitis; X-ray stages of sacroiliitis; coxitis; symphysis; enthesitis; syndesmophytes.

For reference: Smimov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):175–181.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-175-181>

Анкилозирующий спондилит (АС) — заболевание, основным клиническим проявлением которого служит воспалительное поражение аксиального скелета с постепенным его анкилозированием. Пик заболеваемости АС приходится на молодой возраст, а инвалидизация, при отсутствии своевременно начатой адекватной терапии, достигает практически 50% через 10 лет от начала болезни, что и определяет социальную значимость данного заболевания. В то же время хорошо известно, что диагностика АС сильно запаздывает: диагноз устанавливается в среднем через 8–9 лет от появления первых клинических признаков болезни [1].

Особенностью диагностики АС является обязательное выявление определенного (II стадия и выше) сакроилиита (СИ; лат. os sacrum и os ilii, не путать с илеитом — воспалением подвздошной кишки, *intestinum ileum*) при рентгенографии таза. Однако рентгенологические симптомы СИ в первые годы от начала заболевания могут отсутствовать, что создает определенные трудности в диагностике. Начавшееся в крестцово-подвздошном суставе (КПС) воспаление не сразу приводит к формированию изменений, которые могут быть визуализированы с помощью стандартной рентгенографии. Поэтому данный метод не позволяет выявлять начальные стадии СИ у пациентов с характерной клинической картиной АС. В таких случаях признаки активного СИ могут быть обнаружены с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме STIR.

Помимо особенностей эволюции АС, нередкой причиной задержки диагностики является отсутствие у врачей необходимых навыков распознавания симптомов СИ на рентгенограмме. Данный факт подтвердило и недавно проведенное эпидемиологическое исследование, в которое было включено 440 больных с диагнозом АС: у 47 (10%) из них проведенная в региональных медицинских учреждениях трактовка изменений на рентгенограммах была ошибочной [2]. В другом исследовании было показано, что у 50% пациентов, которым диагноз АС был установлен впервые в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, за 2–3 года до этого на рентгенограммах уже имелись четкие признаки II и выше стадий СИ [1]. Это показывает, что врачи пока недостаточно знакомы с рентгенологическими симптомами СИ и артрита тазобедренных суставов (ТБС). Особенностью артрита КПС, лонного сочленения и ТБС, является раннее возникновение симптомов, характерных для дегенеративного поражения суставов, — субхондрального остеосклероза, остеофитов на краях суставных поверхностей и сужения суставных щелей. Эти рентгенологические признаки хронического воспаления, особенно в ТБС, часто расцениваются как симптомы остеоартроза. При этом обычно не учитывается молодой возраст пациентов (20–30 лет).

Соответственно можно предположить, что улучшение знаний по рентгенодиагностике СИ и вообще по

анализу рентгенограмм таза позволит улучшить диагностику АС.

Рентгенологическое исследование КПС у больных АС стали использовать с 1930 г. для диагностики и определения стадии заболевания, а к 1968 г. была окончательно разработана рентгенологическая классификация СИ и детально описаны стадии этого процесса. Выявленные на рентгенограммах симптомы отражают только хронические костные изменения в кальцифицированных тканях (деструкцию и пролиферацию), являющиеся следствием как воспалительных, так и невоспалительных нарушений. Поэтому рентгенологическое исследование не позволяет обнаружить СИ на ранней стадии болезни, когда имеется только острое воспаление (остеит), но еще не сформировались структурные изменения, обуславливающие изменение плотности костной ткани. Соответственно этот метод лучевой диагностики используется для выявления и определения стадии СИ (табл. 1) у пациентов с длительно текущим заболеванием [3] согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям АС [4].

Рентгенодиагностику АС можно условно разделить на две части:

- 1) диагностика обязательного признака АС — СИ;
- 2) выявление необязательных для установления диагноза заболеваний, но характерных для АС диагностических рентгенографических признаков, которые могут учитываться как дополнительные симптомы, позволяющие подтвердить правильность диагноза [5].

Анализ рентгенограммы должен обязательно включать три этапа:

- 1) анализ качества снимка;
- 2) анализ правильности укладки пациента;
- 3) выявление обязательных и необязательных признаков болезни.

Таблица 1 Рентгенологические стадии СИ (по Kellgren–Lawrence, 1957) с пояснениями P. Bennett [6]

Стадия	Изменения
0	Изменений нет
1	Подозрительные изменения
2	Минимальные изменения. Ограниченные участки с эрозиями или субхондральным остеосклерозом без чередования участков сужения и расширения суставной щели
3	Умеренные изменения. Умеренно выраженный СИ с выявлением одного или более из следующих рентгенологических симптомов: эрозии суставных поверхностей, достоверно выявляемый субхондральный остеосклероз, участки расширения и сужения суставной щели, частичный анкилоз суставов (формирование костных мостиков)
4	Выраженные изменения. Полный костный анкилоз суставов



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма таза. Рентгенологических изменений не выявляется

Требования к качеству снимка и к укладке пациента.

Для диагностики АС необходимо проводить обзорную рентгенографию таза (рис. 1). Стандартная укладка для выполнения рентгеновского снимка: пациент лежит на спи-

не, срединная сагиттальная плоскость выравнивается по центральной линии деки стола, руки расположены по бокам, вдоль тела или скрещены на верхней части груди. Ноги вытянуты и слегка раздвинуты, стопы повернуты кнутри под углом 15–20°. Для внутренней фиксации стоп на нижнюю часть голени и голеностопные суставы накладывают мешочки с песком. Кассету размером 30×40 или 35×43 см устанавливают в кассетодержателе в поперечном положении под декой стола так, чтобы верхний край кассеты находился на 3 см выше межостной линии, проходящей через верхние края крыльев подвздошных костей. Центральный луч направлен в центр кассеты. Фокусное расстояние от рентгеновской трубки до кассеты должно составлять 115 см. При рентгенографии таза необходимо использовать отсеивающую решетку и большой фокус. В обязательном порядке у мужчин на гонады следует накладывать защитные экраны, у женщин защитные экраны обычно не используют, если областью интереса не являются только тазобедренные суставы. При рентгенологическом исследовании таза у тучных людей необходимо использовать широкий рентгенонегативный пояс для компрессии мягких тканей передней брюшной стенки.

На обзорной рентгенограмме таза в прямой проекции оцениваются: КПС (диагностика СИ), ТБС (диагно-

Таблица 2 Пояснения к определению стадий сакроилиита

Стадия	Пояснение
0	Рентгенологическая норма (рис. 2): Нормальная равномерная ширина суставных щелей. Суставные поверхности четкие, ровные. Вдоль суставной щели с двух сторон определяется узкая полоска кортикальной кости, имеющая четкий и ровный контур. Субхондральный остеосклероз не выявляется
1	Подозрительные изменения (рис. 3): – <i>субхондральный остеосклероз</i> : слабовыраженный, чаще определяющийся в центральных отделах или на отдельных участках суставов, больше со стороны подвздошных костей; – <i>суставная щель</i> : обычно равномерная на всем протяжении; – <i>суставные поверхности</i> : отмечается нечеткость и/или неровность суставных поверхностей костей; – <i>распространенность патологических изменений</i> : изменения определяются на ограниченных, незначительных по протяженности участках суставов со стороны крестца и/или подвздошных костей, чаще в центральных и нижних отделах КПС
2	Минимальные изменения (рис. 4): – <i>субхондральный остеосклероз</i> : незначительный или умеренно выраженный распространенный остеосклероз, определяющийся с обеих сторон суставной щели; – <i>суставная щель</i> : отдельные участки с незначительным или умеренно выраженным, чередующиеся с участками сужения; – <i>суставные поверхности</i> : различные по протяженности участки с неровностью и нечеткостью (размытостью) контуров на всем протяжении; – <i>распространенность патологических изменений</i> : изменения определяются в центральных и нижних отделах КПС на большом протяжении суставных поверхностей, как со стороны крестца, так и со стороны подвздошных костей
3	Умеренные изменения (рис. 5): – <i>субхондральный остеосклероз</i> : типичным является выраженный распространенный остеосклероз, определяющийся с обеих сторон суставной щели, возможен вариант не выраженного остеосклероза, но с обязательным выраженным эрозивным процессом в суставах; – <i>суставная щель</i> : участки расширения, чередующиеся с участками сужения (значительное частичное или на всем протяжении расширение щели говорит о выраженных деструктивных изменениях в суставах), в отдельных случаях при резко выраженном субхондральном остеосклерозе щели суставов могут не определяться, но замыкательная пластина тазового кольца в нижней части сустава не сливается в единый костный блок; – <i>суставные поверхности</i> : выявляются множественные эрозии (проявлением которых служат неровные контуры на всем протяжении), часто неровность сочетается с нечеткостью («размытостью» контуров) суставных поверхностей; – <i>распространенность патологических изменений</i> : локализуются в центральных, верхних и нижних отделах КПС на большом протяжении суставных поверхностей, как со стороны крестца, так и со стороны подвздошных костей; – иногда могут выявляться крупные кисты в субхондральном отделе КПС; – в процессе эволюции этой стадии СИ на конечных этапах остеосклероз обычно регрессирует: уменьшаются распространенность и выраженность субхондрального остеосклероза (со стороны как крестца, так и подвздошных костей), могут появляться единичные или множественные, различные по выраженности, костные мостики (частичный костный анкилоз суставов), а сохраненные суставные щели чаще сужены, реже расширены
4	Выраженные (терминальные) изменения (рис. 6): – <i>субхондральный остеосклероз</i> : отсутствует (полностью регрессирует) и/или незначительно выражен на отдельных участках в проекции суставных щелей КПС; – <i>суставная щель и суставные поверхности</i> : полный костный анкилоз суставов; в верхней половине суставов могут определяться нечетко выраженные участки суставных поверхностей. В нижней половине суставы полностью анкилозированы

стика коксита, асептического некроза и деформаций бедренных головок), лонное сочленение (диагностика симфизита), места прикрепления связок к крыльям подвздошных костей, большим и малым вертелам бедренных костей, седалищным костям (диагностика энтезитов), нижнепоясничный отдел позвоночника в прямой проекции (определение синдесмофитов на боковых углах тел позвонков L_{IV} и L_V).

Не рекомендуются для диагностики СИ отдельные косые снимки КПС, поскольку диагностические признаки СИ описаны для переднезадней проекции, а косая проекция снижает их выявляемость. Связано это с анатомическими особенностями КПС. Вследствие того что суставные щели идут под углом к центральному рентгеновскому лучу, при стандартной рентгенографии субхондральный остеоэсклероз, развивающийся со стороны крестца и подвздошных костей, в разных отделах сустава суммируется, что отражается на рентгенограмме и составляет основу диагностики СИ. Кроме того, при выполнении дополнительных снимков лучевая нагрузка увеличивается.

Диагностика сакроилита – обязательного рентгенографического признака анкилозирующего спондилита

СИ при АС является характерным рентгенологическим симптомом, который может быть обнаружен на разных стадиях болезни, в том числе и на ранних, и характеризуется, в типичных случаях, двусторонним и симметричным распространением патологических изменений. В более редких случаях поражение КПС характеризуются односторонними или двусторонними несимметричными проявлениями. Наличие рентгенологических признаков СИ является необходимым условием для подтверждения диагноза АС.

Следует подчеркнуть, что одной из особенностей рентгенологических признаков хронического воспаления КПС и лонного сочленения является развитие в субхондральных отделах крестца, подвздошных и лонных костей остеоэсклеротических изменений, а не околоуставного остеопороза, который относится к ранним рентгенологическим симптомам артрита периферических суставов. Принято выделять четыре рентгенологические стадии СИ (табл. 2, см. табл. 1). Классификация рентгенологических стадий СИ по Dale не нашла широкого применения, потому что не входит в Нью-Йоркские критерии АС [4], не используется в научных исследованиях и выделенные в этой классификации пять стадий СИ создают трудности в сопоставлении изменений в КПС, описанных согласно классификации по Kellgren.

Однако наш опыт показывает, что такого краткого, хотя и общепринятого, описания рентгенологических симптомов по стадиям СИ (0–4) для практических целей явно не достаточно. В первую очередь это связано со сложностью разграничения стадий 0 и 1, 1 и 2 и интерпретации стадии 4, особенно при отсутствии опыта постоянного анализа подобных рентгенограмм. Поэтому, учитывая наш опыт в диагностике данного состояния, нами сформулированы дополнительные разъяснения для унификации понимания стадий СИ, которые представлены в табл. 2.

Индекс BASRI в настоящее время используется для количественной оценки (в баллах) динамики рентгенологических изменений в КПС и ТБС (табл. 3). Индекс BASRI предназначен для правильной интерпретации выраженности рентгенологических изменений в суставах и количественной статистической обработки научных результатов исследований.

Выявление необязательных для диагностики анкилозирующего спондилита рентгенографических признаков

К необязательным для рентгенодиагностики АС, но характерным для него признакам относятся:

- 1) коксит;
- 2) симфизит;
- 3) энтезит;
- 4) синдесмофиты.

Рентгенологические признаки поражения тазобедренного сустава при анкилозирующем спондилите

Поражение ТБС приводит к инвалидизации больных АС чаще, чем изменения других суставов. Артрит ТБС – коксит – при этом заболевании обычно дву-



Рис. 2. Фрагмент обзорной рентгенограммы таза. КПС. Рентгенологических изменений не выявляется



Рис. 3. Фрагмент обзорной рентгенограммы таза. КПС. Правосторонний СИ стадии 1. В левом КПС изменений не выявляется



Рис. 4. Фрагмент обзорной рентгенограммы таза. КПС. Двусторонний СИ стадии 2



Рис. 5. Фрагмент обзорной рентгенограммы таза. КПС. Двусторонний СИ стадии 3



Рис. 6. Фрагмент обзорной рентгенограммы таза. КПС. Двусторонний СИ стадии 4

Таблица 3 Индекс BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Roengenological Index) [7]

Градация изменений, баллы	Описание рентгенологических симптомов
1. КПС (BASRI-SI)	
0 – норма	Изменений нет
1 – сомнительные	Подозрение на наличие изменений
2 – минимальные	Локальные эрозии и небольшой субхондральный остеосклероз без изменения ширины суставной щели
3 – умеренные	Множественные эрозии суставных поверхностей, выраженный субхондральный остеосклероз, частичный анкилоз суставов
4 – выраженные	Полный анкилоз суставов.
2. ТБС (BASRI-Hips)	
0 – норма	Изменений нет
1* – сомнительные	Локальное незначительное сужение суставной щели
2* – минимальные	Незначительное сужение суставной щели. Ширина суставной щели >2 мм в наиболее узкой части сустава или на всем протяжении (норма – 4–5 мм)
3 – умеренные	Сужение суставной щели по всей окружности сустава ≤2 мм; соприкосновение сочленяющихся поверхностей на протяжении <2 см
4 – выраженные	Резкое сужение суставной щели, деформация бедренной головки, соприкосновение сочленяющихся поверхностей костей на протяжении >2 см

Примечание. * – градации 1 и 2 увеличиваются на единицу при наличии любых двух следующих костных изменений: эрозии, остеофиты, протрузия бедренной головки.

сторонний. Особенности коксита при АС являются отсутствие у многих пациентов околосуставного остеопороза и ранние пролиферативные изменения на краях суставных поверхностей бедренных головок (на границе перехода бедренной головки в шейку бедренной кости) в виде формирования краевых остеофитов (рис. 7, 8), что в сочетании с сужением суставных щелей и развитием вторичного субхондрального остеосклероза часто трактуется как артроз ТБС (коккартроз). Но данные изменения при АС служат характерным проявлением хронического артрита. В то же время надо отметить, что у части пациентов на ранних стадиях заболевания могут обнаруживаться и классические рентгенологические симптомы артрита – околосуставной остеопороз, сужение суставной щели, локализованные чаще в верхнемедиальном отделе сустава с кистовидной перестройкой костной структуры в субхондральных отделах бедренной головки и в крыше вертлужной впадины, чаще в месте наибольшего сужения суставной щели.

Сочетание артрита ТБС с протрузией бедренной головки в вертлужную впадину может приводить к механическому сдавлению собственной связки бедренной головки в медиальном отделе сустава, ишемии верхнемедиальных отделов бедренной головки и развитию в дальнейшем перестройки костной структуры и асептического некроза.

Эрозии суставных поверхностей бедренной головки и крыши вертлужной впадины являются характерным рентгенологическим симптомом артрита ТБС (рис. 9). Деструктивные изменения при АС в сочетании с развитием асептического некроза или без него приводят к разной степени выраженности вторичным деформациям бедренных головок, уменьшению их в объеме, подвывихам бедренных костей в медиальную или латеральную сторону от оси сустава.

Достаточно часто бедренные головки длительно не теряют свою нормальную шаровидную форму, но медленно увеличивающиеся разрастания (пролиферация) костной ткани по краям их суставных поверхностей постепенно формируют типичную для АС «грибовидную деформацию» со своеобразными, присущими только этому заболеванию, закругленными кнаружи остеофитами (рис. 10). Такой вид деформации бедренной головки формируется длительно, в течение многих лет. По мере увеличения размеров остеофитов ухудшается функциональная способность сустава, вплоть до резкого ограничения активных и пассивных движений. Наличие у пациента грибовидной деформации бедренной головки является показанием для направления его на консультацию к хирургу-ортопеду с целью решения вопроса об эндопротезировании сустава. Однако больные АС, которым была выполнена операция на ТБС, включая полную замену сустава эндопротезом, склонны к отложению кальция в околосуставных мягких тканях, которые могут ограничивать движения в оперированном суставе в послеоперационном периоде. Рентгенологические симптомы грибовидной



Рис. 7. Обзорная рентгенограмма таза. Двусторонний СИ стадии 1 слева и стадии 2 справа. Артрит ТБС. Формирование грибовидной деформации бедренных головок



Рис. 8. Обзорная рентгенограмма таза. Двусторонний СИ стадии 2. Артрит ТБС. Формирование остеофитов на краях суставных поверхностей бедренных головок



Рис. 9. Обзорная рентгенограмма таза. Двусторонний СИ стадии 4. Эрозивный артрит левого ТБС. Множественные субхондральные кисты в бедренных головках и крышах вертлужных впадин с двух сторон. Эрозивный симфизит. Эрозивные энтезиты в местах прикрепления связок к седалищным костям



Рис. 10. Обзорная рентгенограмма таза. Двусторонний СИ стадии 3. Частичный костный анкилоз КПС. Артрит ТБС. Грибовидная деформация бедренных головок. Симфизит. Множественные энтезиты



Рис. 11. Обзорная рентгенограмма таза. Двусторонний СИ стадии 4. Артрит ТБС. Грибовидная деформация правой бедренной головки. Костный анкилоз левого ТБС. Энтезиты седалищных костей. Распространенный остеопороз



Рис. 12. Обзорная рентгенограмма таза. Двусторонний СИ стадии 3. ТБС не изменены. Эрозивный симфизит



Рис. 13. Обзорная рентгенограмма таза. Двусторонний СИ стадии 3. Артрит ТБС. Симфизит. Множественные энтезиты. Формирование синдесмофитов на боковых углах тел позвонков



Рис. 14. Обзорная рентгенограмма таза. Двусторонний СИ стадии 4. Незначительно сужены щели ТБС (начальные изменения). Симфизит. Энтезиты в местах прикрепления связок к крыльям подвздошных костей. Множественные синдесмофиты на боковых углах тел L_{III-V}

деформации не ограничиваются только формированием остеофитов на края суставной поверхности бедренной головки. Они всегда сочетаются со значительным сужением суставной щели, субхондральной перестройкой костной структуры в виде одиночных или множественных кистовидных просветлений, чередующихся с участками остеосклероза, неровностью суставных поверхностей бедренных головок и крыш вертлужных впадин и, в отдельных далеко зашедших случаях заболевания, уплощением суставных поверхностей и уменьшением в объеме бедренных головок.

Крайне редко, в запущенных случаях, описаны костные анкилозы ТБС. Но они в первую очередь связаны с тотальной кальцификацией капсулы сустава, а не с истинным костным анкилозом, соединяющим бедренную кость и тело подвздошной кости в единый костный блок (рис. 11).

Рентгенологические изменения в лонном сочленении (симфизит) при анкилозирующем спондилите

Рентгенологические симптомы симфизита аналогичны тем, которые выявляются в КПС при СИ. Основной рентгенологический симптом — субхондральный остеосклероз в сочетании с нечеткостью и неровностью суставных поверхностей, что соответствует эрозивным изменениям суставных поверхностей лонного сочленения (рис. 12, см. рис. 9). Другие рентгенологические симптомы (кисты, остеофиты) обнаруживаются не всегда, но в то же время и не противоречат диагнозу симфизита.

Рентгенологическая характеристика воспалительных изменений в местах прикрепления связок к костям скелета (диагностика энтезитов)

Воспалительные изменения в местах прикрепления связок к костям таза (энтезиты) при АС, а также при других спондилоартритах относятся к типичным проявлениям этой группы заболеваний (рис. 13). Выявление данных патологических изменений оказывает дополнительную помощь в постановке правильного диагноза. На обзорном снимке таза выявляются энтезиты в местах прикрепления связок к крыльям подвздошных костей, в области больших и малых вертелов бедренных костей, седалищных костей. В острую фазу заболевания в местах прикрепления связок могут обнаруживаться краевые эрозии костей, периостит, кистовидные просветления костной ткани и локальный остеопороз. В хроническую фазу выявляется гиперостоз в виде выраженной оссификации мест прикрепления связок, неровности контуров костей на большом протяжении, кальцификатов в мягких тканях в проекции связок, локального остеосклероза. Для подтверждения активного энтезита рекомендуется проведение МРТ места прикрепления связки в режиме STIR.

Рентгенологическая диагностика синдесмофитов

Синдесмофиты — вертикально ориентированные костные оссификаты, расположенные снаружи от фиброзного кольца межпозвоночного диска, формирующиеся главным образом в передней продольной связке, реже в задней продольной и в межостных связках. Они превалируют в области передних и боковых участков тел позвонков и образуют костные мостики между телами позвонков. На обзорном снимке таза можно обнаружить синдесмофиты на боковых углах тел IV и V поясничных позвонков (рис. 14).

Таким образом, в заключение следует сказать, что проведение обзорной рентгенографии таза обязательно для диагностики АС и именно с использованием этого метода визуализации следует начинать диагностический поиск при подозрении, что у пациента имеется АС. Однако отсутствие характерных рентгенологических признаков заболевания при наличии определенной клинической картины не позволяет исключить АС, так как на ранних стадиях болезни костные изменения, визуализируемые рентгенологически, еще могут не сформироваться. Признаки СИ у таких больных можно выявить при помощи компьютерной томографии или МРТ, что будет темой следующих лекций.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010;(2):43–8. [Dubinina TV, Erdes ShF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(2):43–8. (In Russ.)].
2. 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;50(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;50(2):44–9. (In Russ.)].
3. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:ii1–44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
4. Van der Linden S, Valkenburg Y, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361–8. doi: 10.1002/art.1780270401
5. Смирнов АВ. Рентгенологическая диагностика анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Москва: ИМА-Пресс; 2013. 111 с. [Smirnov AV. *Rentgenologicheskaya diagnostika ankiloziruyushchego spondilita (bolezni Bekhtereva)* [Radiological diagnosis of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease)]. Moscow: IMA-Press; 2013. 111 p.]
6. Bennett P, Burch T. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam: The Netherland. Excerpta Medica Foundation; 1968. P. 456–7.
7. Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S. A new dimension to outcome: application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. *Clin J Rheumatol*. 1999;26:988–92.

Вопросы к рентгенограмме для самоконтроля



1. Рентгенологические симптомы изменений в КПС: нет/есть – односторонние/двусторонние; стадия изменений справа/слева.
2. ТБС: изменений нет / изменения есть – справа/слева: симптомы артрита (перечислить).
3. Лонное сочленение: изменений нет / изменения есть – симптомы (перечислить).
4. Патология мест прикрепления связок (энтезисов) к костям таза: нет/есть (указать, в каких костях).
5. Формирование синдесмофитов на боковых углах нижних поясничных позвонков: нет/есть (где – указать).
6. Сформулировать общее заключение.

Ответы – на с. 199

Тучные клетки – ключевые участники патогенеза иммуновоспалительных заболеваний

Баглай Е.О., Дубиков А.И.

ГБОУ ВПО
«Тихоокеанский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России,
Владивосток, Россия
690002 Владивосток,
проспект Острякова, 2

Pacific State Medical
University, Ministry of
Health of Russia,
Vladivostok, Russia
2, Ostryakov Prospect,
Vladivostok 690002

Контакты: Екатерина
Олеговна Баглай;
bagl86@mail.ru

Contact:
Ekaterina Baglai;
bagl86@mail.ru

Поступила 14.03.14



Баглай Е.О. –
аспирант кафедры факультетской
терапии ГБОУ ВПО
«Тихоокеанский государственный
медицинский университет»
Минздрава России



Дубиков А.И. –
заведующий кафедрой
факультетской терапии ГБОУ ВПО
«Тихоокеанский государственный
медицинский университет»
Минздрава России,
докт. мед. наук, профессор

Тучные клетки являются неотъемлемым звеном патогенетической цепочки иммунного воспаления в тканях организма при различных заболеваниях. Недостаточно изученными остаются механизмы реализации провоспалительных эффектов тучных клеток. Их изучение может способствовать оптимизации терапии различных заболеваний, в том числе хронических артритов.

Ключевые слова: тучные клетки; воспаление; ревматоидный артрит; аутоиммунитет.

Для ссылки: Баглай ЕО, Дубиков АИ. Тучные клетки – ключевые участники патогенеза иммуновоспалительных заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):182–189.

MAST CELLS ARE KEY PARTICIPANTS IN THE PATHOGENESIS OF IMMUNOINFLAMMATORY DISEASES Baglay E.O., Dubikov A.I.

Mast cells are an integral component of the pathogenetic chain of immune inflammation in the body's tissues in different diseases. The mechanisms underlying the proinflammatory effects of mast cells remain inadequately investigated. Their study may contribute to the optimization of therapy for different diseases, including chronic arthritis.

Key words: mast cells; inflammation; rheumatoid arthritis; autoimmunity.

For reference: Baglay EO, Dubikov AI. Mast cells are key participants in the pathogenesis of immunoinflammatory diseases. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):182–189.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-182-189>

Тучные клетки (ТК) традиционно рассматривались в качестве клеток врожденного иммунитета, действующих как первичные эффекторы при многих бактериальных инфекциях, и длительно считались эффективными участниками аллергических реакций. Однако последние достижения в сфере изучения аутоиммунных заболеваний показали, что ТК играют определенную роль в адаптивном иммунном ответе, обостряя течение заболевания [1]. На мышинных моделях рассеянного склероза (РС), ревматоидного артрита (РА) и буллезного пемфигоида (БП) была установлена патологическая роль ТК в патогенезе воспаления.

Как при инфекционном процессе, так и при аллергических реакциях ТК необходи-

мы для эффективного привлечения нейтрофилов в места воспаления [1–4]. Хотя данная реакция нейтрофилов, обусловленная действием ТК, является защитной при инфекциях, теоретически допускается, что нейтрофилы способствуют локальному увеличению сосудистой проницаемости и выходу клеток воспаления, ведущему к повреждению тканей. Многие детали нуждаются в уточнении. Недостаточно изучены механизмы активации ТК при различных патологических процессах [2–6]. Мало известно о том, насколько значимы медиаторы, выделяемые ТК, и вовлечены ли они во взаимодействие с другими клетками, в том числе с Т-лимфоцитами, В-клетками и астроцитами, при развитии заболеваний различной этиологии.

Целью обзора является анализ данных, подтверждающих участие ТК в развитии различных аутоиммунных заболеваний.

Мастоцит – универсальная иммунная клетка

ТК, развивающиеся из CD34+ гемопоэтических клеток-предшественников костного мозга и циркулирующие в крови в незрелом виде, являются частью системы врожденного иммунитета. Только после образования постоянного пула в определенной ткани они завершают свою тканеспецифическую дифференцировку и созревание [1]. ТК рассматриваются как первичное звено защиты против инфекции благодаря их повсеместной распространенности в таких структурах, как кожа, пищеварительный, респираторный и мочеполовой тракт [3]. Выявлена их тесная взаимосвязь с кровеносными и лимфатическими сосудами, нервами. Подобная особенность позволяет ТК реализовывать множество защитных функций и принимать участие в патологических процессах, включая ангиогенез, репарацию и воспаление [2, 3, 5].

ТК могут оказывать влияние на широкий спектр физиологических явлений, в том числе благодаря своей способности активироваться посредством как «иммунных», так и «неиммунных» стимулов. Известна роль ТК в IgE-зависимых реакциях гиперчувствительности. Тканевые ТК являются основной клеточной популяцией, экспрессирующей FcεRI-рецептор, который при взаимодействии с комплексом IgE–антиген индуцирует высвобождение некоторого количества преформированных молекул, накопленных в гранулах ТК, в том числе гистамина, серотонина, триптазы, химазы, а также медиаторов, полученных из липидов, простагландина D2 и лейкотриена B4.

Перечисленные медиаторы оказывают разностороннее воздействие на такие острофазовые компоненты аллергической реакции, как, например, вазодилатация, локальное или системное увеличение сосудистой проницаемости, сокращение гладкой мускулатуры и секреция слизи. Активация ТК вызывает высвобождение вновь образованных медиаторов, которые могут запускать более тяжелые и длительные «поздние» аллергические реакции [4].

IgE-независимая активация ТК преобладает при «неаллергических» реакциях. ТК могут быть активированы посредством комплексов IgE–антиген, PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны), взаимодействия клетка–клетка, цитокинов, некоторых лекарств, гормонов и таких физических активаторов, как температура и давление. Данные стимулы могут вызывать высвобождение как преформированных, так и вновь синтезированных медиаторов, в том числе цитокинов и хемокинов, и регулировать экспрессию рецепторов на ТК, делать возможным прямое (клетка–клетка) взаимодействие с Т- и В-лимфоцитами [4, 6].

За последние 10 лет стало очевидным, что ТК являются «ведущими игроками» в защите от некоторых бактериальных, паразитарных и вирусных инфекций. При бактериальных инфекциях, вызванных *Citrobacter rodentium*, *E. coli* и *Helicobacter felis*, наиболее важную роль ТК является синтез фактора некроза опухоли α (ФНОα) и лейкотриенов, которые способствуют раннему привлечению нейтрофилов, усиливая защитные реакции организма [7, 8]. При глистных инвазиях желудочно-кишечного тракта ТК способствуют их разрешению путем выработки растворимых медиаторов (например, лейкотриенов, простагланди-

нов, гистамина, Th2-подобных цитокинов и протеаз), что активизирует ламинарный ток крови, нервную стимуляцию, моторику кишечника, сдерживает развитие воспаления в кишечнике, вызывая удаление паразитов [9, 10].

Большая часть исследований ТК при вирусных инфекциях были сконцентрированы на их роли при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Предполагается, что ТК выполняют две функции в патогенезе синдрома приобретенного иммунодефицита. Во-первых, они являются индуцируемым резервуаром вирусных копий [11, 12]. Во-вторых, на всем протяжении инфекции вирусные копии, сбрасывая гликопротеин gp120, постоянно активируют ТК и базофилы посредством IgE, связанного с FcεRI-рецептором, вызывая Th2-управляемую ответную реакцию. Последняя ослабляет защитный противовирусный иммунный ответ [13].

Некоторые особенности иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях и классических аллергических реакциях очень похожи. Складывается впечатление, что важен не характер антигена и место его фиксации, а вариант иммунного ответа, который протекает по гиперергическому типу и определяет патофизиологию заболевания. Возможно, не только Т-клеточные субпопуляции играют основную роль в инициации и управлении иммунным ответом в ткани-мишени, но и другие клетки в равной степени вносят вклад в повреждение тканей в процессе воспаления. Растущая совокупность доказательств свидетельствует, что ТК способны вызывать обострение некоторых аутоиммунных заболеваний.

Современные модели изучения тучных клеток

Хотя изучение культур клеток было полезным для расшифровки молекулярной основы действия ТК, значимость данных, полученных *in vitro* в патофизиологии болезни, часто не ясна.

Наиболее точное доказательство участия ТК в процессах получено *in vivo* в исследованиях двух линий мышей с недостаточностью ТК: ((WBxС57BL/6) *F1-KitW/KitWv* (W/Wv) и *C57BL/6KitWsh/KitWsh* (W-sash)). У этих мышей имеется мутация в гене *c-kit*, исторически именуемом как локус белой пятнистости (W). Мутация определяет снижение активности тирозинкиназа-зависимого сигнала *c-kit*, необходимого для надлежащего развития и выживания ТК. W/Wv и W-sash мутации вызывают фенотипические отклонения: у W/Wv мышей – анемию, нейтропению, нарушение меланогенеза и бесплодие, в то время как у фертильных и неанемичных W-sash мышей – нейтрофилез, нарушение пигментации кожи, доказанный неврозоподобный фенотип и развивающуюся со временем деплецию ТК с достижением абсолютного дефицита к возрасту 10–12 нед [14].

Для подтверждения вклада ТК в формирование специфического фенотипа их популяции могут быть воспроизведены на мышах посредством системных или локальных инъекций. Такие «инокулирующие» методики используются для того, чтобы определить, какая локальная субпопуляция ТК значима для развития заболевания, что является трудной задачей, поскольку ТК встречаются повсеместно во всех видах тканей. Например, внутривенное введение ТК восстанавливает их популяцию в любой периферической ткани, но не в паренхиме ЦНС, интракраниальное же введение – в области твердой и мягкой мозговых оболочек и в шейных лимфатических узлах, а внутрикожное – локально в области кожной инъекции.

Несмотря на то что данные модели отвечают современным стандартам функционального анализа ТК, продолжается поиск лучших моделей. Существует острая необходимость в получении ТК с модифицированным геномом.

Тучные клетки и рассеянный склероз

РС — это заболевание с прогрессирующей демиелинизацией ЦНС, характеризующееся наличием распространенного воспалительного поражения головного и спинного мозга. Симптомы РС являются результатом нарушения передачи нервного импульса по миелинизированным нервным волокнам в ЦНС и включают зрительные нарушения, расстройство функций кишечника и мочевого пузыря, а также сенсорные и моторные нарушения. Могут иметь место когнитивные расстройства, включающие потерю памяти, снижение внимания и замедление обработки информации. ЭАЭ (сочетанное воспаление головного и спинного мозга) является изученной моделью РС на грызунах, которая была впервые описана более 50 лет назад [11, 12]. Как и РС, ЭАЭ характеризуется ранним повреждением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что способствует появлению воспалительных очагов клеточной инфильтрации в ЦНС с «прицельным» разрушением миелина и олигодендроцитов (клеток, продуцирующих миелин) [15]. Демиелинизация аксонов, часто (при пересечении аксона) сопровождающаяся отеком, ведет к прогрессирующему параличу. CD4 Т-лимфоциты, специфичные для антигенов миелина, являются главными инициаторами патологического иммунного ответа при ЭАЭ. Секретирующие интерферон γ (ИФН γ) Т-хелперы 1-го типа и продуцирующие интерлейкин 17 (ИЛ17) и ИЛ9 клетки Th17 и Th9 также участвуют в развитии заболевания [15]. Специфическая роль этих клеток при РС до сих пор не ясна.

Впервые вклад ТК в развитие РС был определен более 100 лет назад, и данные, подтверждающие их участие в патогенезе РС, продолжают накапливаться [16]. Увеличенное количество ТК обычно наблюдают в местах воспалительной демиелинизации головного и спинного мозга [17, 18]. Повышение уровня триптазы — специфической протеазы ТК —

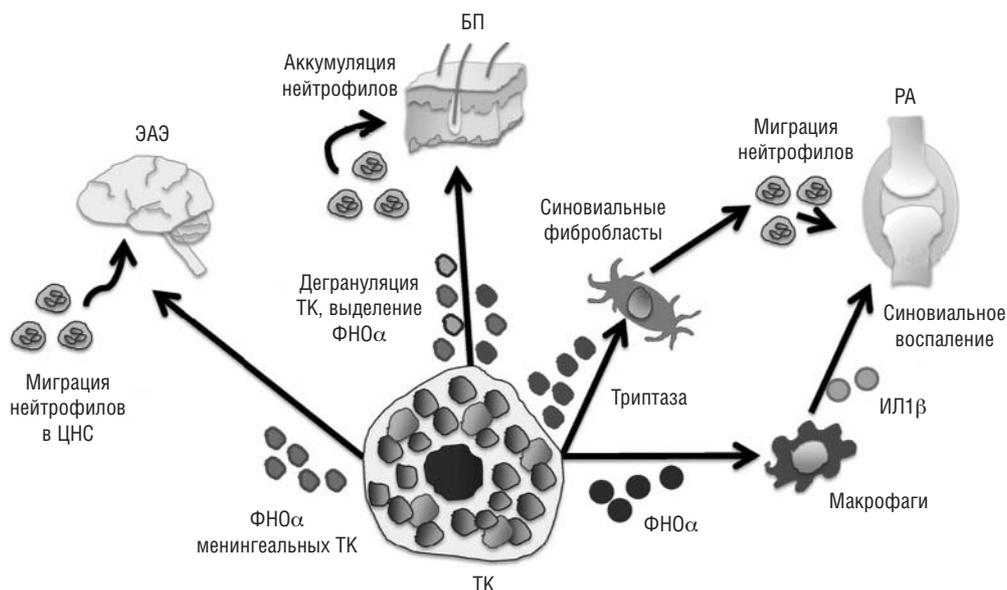
определяется в спинномозговой жидкости пациентов с РС [19]. Секвенирование РНК из очагов поражений при РС показало, что активность транскриптов, кодирующих триптазу, гистамин R1 и рецепторы к IgE, значительно увеличивается.

В условиях эксперимента протеазы ТК разрушают миелин, который непосредственно стимулирует дегрануляцию ТК [20–22]. Лечение ингибиторами дегрануляции ТК (проксикромил), антагонистами рецепторов ангиотензина (ципрогептадин) или препаратами, вызывающими высвобождение вазоактивных аминов из гранул ТК (резерпин), препятствует развитию ЭАЭ [22–24].

Наиболее яркое доказательство участия ТК в механизмах развития ЭАЭ продемонстрировано в исследованиях на мышиных моделях линии W/Wv [25]. В этой модели заболевание вызывается иммунизацией MOG (35–55) белком в сочетании с полным адьювантом Фрейнда и коклюшным токсином.

Недостаток (либо дефект/неполноценность) ТК ведет к развитию заболевания со значительно более скудными клиническими проявлениями. Последние исследования показали участие в процессе ФНО α , синтезируемого менингеальными ТК [25]. Принимая во внимание способность ТК привлекать нейтрофилы в места инфекционного и инфекционно-аллергического ответа, можно думать, что начало ЭАЭ связано с миграцией нейтрофилов в менингеальные оболочки и, далее, в паренхиму ЦНС, где они активно продуцируют ФНО α (см. рисунок) [25].

На мышцах новой линии SJL, характеризующейся дефицитом ТК, вновь подтверждена их роль в развитии модели РС [26, 27]. Участие нейтрофилов в развитии РС некоторыми авторами подвергается сомнению, поскольку эти клетки не обнаруживаются в зрелых бляшках при РС [28]. Однако последние исследования показали, что нейтрофилы являются непременным условием повышения проницаемости ГЭБ и развития симптомов заболевания при первично прогрессирующем ЭАЭ [29]. Таким образом, единственная возможная роль ТК при ЭАЭ, а следовательно, и при РС — привлечение и активация нейтрофилов, что становится возможным в условиях повышения проницаемости ГЭБ.



Роль ТК в иммунном воспалении [3]. ЭАЭ — экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, ИЛ — интерлейкин

Тучные клетки и ревматоидный артрит

РА является хроническим воспалительным заболеванием, способным поражать многие ткани, хотя первичной целью иммунного ответа является синовиальная оболочка суставов. При РА клетки синовиальной оболочки, главным образом синовиальные фибробласты, подвергаются гиперплазии, образуя «синовиальный паннус», который, распространяясь на хрящ и кость, разрушает их [30]. Хотя РА рассматривается как аутоиммунное заболевание, специфический аутоантиген-мишень не установлен. Ревматоидный фактор, специфичный для Fc-фрагмента IgG, и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду характерны для пациентов с РА [22].

Существует множество экспериментальных моделей для изучения РА, но только три из них используются наиболее широко. У мышей линии K/VxN спонтанно развивается быстропрогрессирующий артрит с ранним дебютом, вызванный аутоантителами, которые связываются с глюкозо-6-фосфат изомеразой. Сыворотка K/VxN мыши, способствующая развитию заболевания, может пассивно передавать его большинству видов мышей-реципиентов при аутоантитело-индуцированном артрите (АИА) [22]. Коллаген-индуцированный артрит (КИА) вызывается путем иммунизации гетерологичным вторым типом коллагена и полным адьювантом Фрейнда.

Роль ТК была впервые показана на модели АИА, индуцированного в двух группах мышей с дефицитом этого типа клеток, SI/Sid и W/Wv [23]. У этих мышей не было выявлено ни клинических, ни гистологических признаков артрита. Восприимчивость к развитию экспериментального артрита возвращалась после инфузии пула ТК [23].

В норме ТК присутствуют в синовиальной оболочке здоровых людей, но у пациентов с РА они обнаруживаются в увеличенном количестве [24]. Более того, очевидно, что цитокины и протеазы, продуцируемые ТК, в особенности ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ17 и триптаза, активно участвуют в патогенезе РА [24]. Имеются данные, что ТК являются главным источником ИЛ17 в синовии больных РА [24]. Активированные ТК, находящиеся здесь, также продуцируют ФНО α *de novo*, который в свою очередь стимулирует синтез ИЛ1 β (см. рисунок) [25]. Триптаза синовиальной оболочки способна образовывать комплексы с гепарином и оказывать стимулирующее действие на синовиальные фибробласты [27]. Кроме того, триптаза способна усиливать влияние хемотаксических факторов нейтрофилов при АИА, что наводит на мысль о косвенной роли ТК в привлечении нейтрофилов при РА (см. рисунок) [26]. Вызванная триптазой активация протеаза-активированного рецептора 2-го типа в клетках синовиальной оболочки ведет к повышению сосудистой проницаемости последней и может подавлять Fas-зависимый апоптоз синовиальных фибробластов, способствуя их пролиферации и повреждению сустава [27, 28, 31]. При КИА и АИА синовиальные фибробласты продуцируют ИЛ33, активирующий тучные клетки, способствуя синтезу ими большого количества провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ17, ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ13, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и хемокинов [24, 29, 32].

Тучные клетки и буллезный пемфигоид

БП — приобретенное аутоиммунное заболевание кожи, характеризующееся наличием антител к двум антигенам полудесмосом — BP230 и BP180. Основное клиниче-

ское проявление БП — наличие субэпидермальных волдырей [33]. У мышей пассивный перенос аутоантител к антигену BP180 инициирует появление на коже волдырей, связанных с активацией системы комплемента и возникновением нейтрофильных инфильтратов, что можно рассценивать как модель БП [34, 35]. Внутрикожная инъекция антител класса IgG к антигену BP180 новорожденным диким мышам вызывает повсеместную дегрануляцию ТК в коже, что предшествует миграции нейтрофилов и появлению волдырей (см. рисунок) [34]. Подобного рода миграция нейтрофилов и развитие повреждения кожи значительно менее выражены у мышей линии W/Wv, дефицитной по ТК [33]. Тем не менее после предварительной обработки кожи мышей рядом с местом введения антител хемоаттрактантом нейтрофилов (ИЛ8) степень повреждения была аналогична таковой у дикой линии мышей [33]. Миграция нейтрофилов и развитие субэпидермальных волдырей полностью блокировалось при введении мышам стабилизатора мембран ТК кромалина [33]. Существует еще одно убедительное доказательство участия ТК в патогенезе БП: в жидкости волдырей больных БП присутствуют высокий уровень гистамина и некоторых хемоаттрактантов ТК, а также повышенный уровень триптазы [36–40].

Тучные клетки и сахарный диабет 1-го типа

Сахарный диабет (СД) 1-го типа является результатом аутоиммунной агрессии против инсулин-продуцирующих β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, ведущей к нарушению метаболизма глюкозы с последующим повреждением сосудов и нервных волокон [41]. Широко используемые модели для изучения СД 1-го типа включают мышиную линию NOD (non-obese spontaneously diabetic, мыши с диабетом без ожирения), линию крыс с лимфопенией и спонтанным диабетом и BBDR (+/+) линию крыс с индуцированным диабетом [41]. Линия NOD характеризуется особенно глубоким нарушением иммунной регуляции, сходным с СД 1-го типа человека в виде увеличения количества аутореактивных CD4+ и CD8+ клеток и антитело-продуцирующих В-клеток, а также активацией клеток врожденного иммунитета, заканчивающееся разрушением инсулин-продуцирующих β -клеток [41].

До сих пор нет точных данных, подтверждающих участие ТК в патогенезе диабета. В исследованиях на линии крыс BBDR (+/+) лечение стабилизатором мембраны ТК кромалином значительно задержало начало болезни и продемонстрировало большой пул активированных ТК в лимфатических узлах поджелудочной железы [42]. Согласно данным С. Louvet и соавт. [43], в то время как ингибиторы тирозин-киназы широкого спектра действия сдерживают и поворачивают вспять развитие СД 1-го типа у мышей линии NOD, специфические ингибиторы c-kit тирозин-киназы показали минимальную эффективность.

Необходимо отметить, что ТК задействованы в том числе и в патогенезе не аутоиммунного индуцированного диетой ожирения и диабета у мышей, хотя механизмы их участия остаются неясными [44].

Предпосылки участия тучных клеток в развитии других аутоиммунных заболеваний

ТК могут принимать участие в патогенезе других аутоиммунных заболеваний, в том числе синдрома Гийена–Барре, вульгарной пузырчатки, системной красной волчанки (СКВ) и болезни/синдрома Шегрена [6].

ТК взаимодействуют с клетками многих типов и регулируют их функцию, реализуя возможность влияния на патогенез аутоиммунного процесса разнообразными способами. Например, ТК обладают возможностью воздействовать на дифференцировку Т-клеток через экспрессию антигенов большого комплекса гистосовместимости II класса. Они обеспечивают прямую костимуляцию рецепторов клеточной поверхности и усиливают пролиферацию и активацию Т-клеток посредством синтеза широкого диапазона цитокинов [2, 6]. ТК влияют на созревание, миграцию и функцию дендритных клеток [6].

Т-регуляторные ($T_{\text{рег}}$) клетки с иммунофенотипом CD4, CD25 и FoxP3 способны подавлять ответ Т-эффекторов и относятся к главным типам клеток, поддерживающих иммунный гомеостаз [45]. $T_{\text{рег}}$ играют важную роль в регуляции толерантности аутореактивных Т-клеток, и существует большая вероятность того, что деятельность aberrантных $T_{\text{рег}}$ -клеток способствует развитию аутоиммунных процессов [45]. Так как ТК и $T_{\text{рег}}$ всегда находятся в непосредственной близости от вторичных лимфоидных органов и в местах тканевого воспаления, не удивительно, что их взаимодействие может влиять на функциональные способности обоих типов клеток [45].

Ось OX40-рецептор—OX40-лиганд, возможно, является главной молекулярной детерминантой взаимодействия ТК и $T_{\text{рег}}$ -лимфоцитов [46, 47]. ТК изначально экспрессируют OX40-лиганд, в то время как $T_{\text{рег}}$ -лимфоциты — OX40-рецептор [46, 48].

В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* показана возможность $T_{\text{рег}}$ регулировать экспрессию FcεRI-рецептора и ингибировать FcεRI-зависимую дегрануляцию ТК [46, 47]. В свою очередь, ТК могут предотвратить супрессию Т-эффекторов клетками $T_{\text{рег}}$ и снизить восприимчивость Т-эффекторов к супрессии $T_{\text{рег}}$ [48].

ТК также подавляют активность $T_{\text{рег}}$ OX40L-независимым способом. В модели устойчивости аллотрансплантата кожи ТК способствуют отторжению последнего [49]. Реципиентов трансплантата сделали нечувствительными к аллоантигенам с помощью предварительного введения антител к CD154-рецепторам в комбинации с аллогенными клетками для имплантации. В этой модели дегрануляция ТК, вызванная взаимодействием IgE и антигена, вела к потере функции $T_{\text{рег}}$, снижая их толерантность. Есть основания считать, что за этот процесс ответственен гистамин. Блокада H1-рецепторов $T_{\text{рег}}$ с помощью специфического антагониста H1-рецепторов лоратадина сохраняет супрессорную функцию $T_{\text{рег}}$ в присутствии экзогенного гистамина. Несомненно, прямые и реципрокные связи между этими двумя типами клеток при аутоиммунных заболеваниях нуждаются в дальнейшем изучении.

Тучные клетки изменяют взаимоотношения

$T_{\text{рег}}$ и Th17-клеток

Th17 являются CD4+ Т-лимфоцитами и характеризуются экспрессией фактора транскрипции RORγt, а также множеством характерных цитокинов, в том числе ИЛ17а и ИЛ17f [50, 51].

Совместно с ИФНγ-продуцирующими Th1-клетками они вовлечены в патогенез РС, РА, СД 1-го типа [52]. Th17-клетки происходят из «наивных» CD4+ Т-клеток путем антигенной активации под влиянием уникального цитокинового микроокружения, включая комбинацию тромбоцитарного фактора роста β (ТФРβ), ИЛ6, ИЛ21,

ИЛ23 и ИЛ1β у мышей и людей [53]. ТФРβ является единственным необходимым для развития $T_{\text{рег}}$, а их дифференцировка может быть ингибирована ИЛ6. Имеется много доказательств, что провоспалительные Th17-клетки и защитные $T_{\text{рег}}$ имеют реципрокный характер взаимодействия. Баланс цитокинов, регулирующих экспрессию и транскрипцию RORγt- и FoxP-факторов, определяет процентное соотношение Th17-клеток и $T_{\text{рег}}$ [54]. При определенных условиях ТК экспрессируют все значимые цитокины (ИЛ6, ИЛ21, ИЛ23 и ТФРβ), которые управляют дифференцировкой и изменчивостью Th17-клеток и $T_{\text{рег}}$ [54]. В экспериментах со смешанной культурой ТК и Т-клеток ИЛ6 и ФНОα, совместно с ТФРβ-продуцирующими $T_{\text{рег}}$, может индуцировать выработку ИЛ17 Т-эффекторными клетками (CD4+CD25-). Цитокины, синтезируемые ТК, могут способствовать изменению фенотипа $T_{\text{рег}}$ на фенотип Th17 [49]. Такое взаимодействие может играть важную роль в условиях *in vivo*, так как $T_{\text{рег}}$, Т-эффекторные клетки и ТК совместно располагаются не только в местах первичного контакта лимфоцитов с антигеном, но и в тканях, где происходит вторичная активация этих клеток.

Подобное влияние ТК на дифференцировку Т-клеток может наблюдаться в микросреде многих тканей, где синтезируемый ТК ИЛ6 определяет развитие провоспалительной Th17-доминантной среды, способствующей возникновению и прогрессированию аутоиммунных процессов [54].

Тучные клетки и В-клетки

ТК экспрессируют ряд молекул, регулирующих активность В-лимфоцитов, а также иммуноглобулиновые рецепторы, что подразумевает тесное взаимодействие между этими двумя типами клеток. Мономерный IgE, связанный с FcεRI-рецептором без участия антигена, способствует выживанию и дифференцировке ТК [55]. Кроме FcεRI-рецептора, ТК человека и мышей экспрессируют IgG-рецепторы II (FcγRII) и III (FcγRIII) типов. В случае реакции с этими рецепторами комплекса IgG—антиген запускается процесс дегрануляции ТК [56].

FcγRII- и FcγRIII-рецепторы важны для развития аутоиммунных заболеваний по типу реакций гиперчувствительности I и II типа, таких как БП, РА, СКВ, или по типу реакции гиперчувствительности IV типа, как в случае ЭАЭ [6]. Доказано, что ТК, независимо от их уровня активации, в низких концентрациях эффективно воздействуют на выживание и пролиферацию В-клеток *in vitro*. ТК также способствуют дифференцировке В-клеток в CD138+ плазматические клетки и селективной секреции IgA. Все эти эффекты обусловлены секретлируемым ТК ИЛ6 и экспрессией CD40— CD40L на В-клетках и ТК соответственно [57].

Тучные клетки и клетки ЦНС

Известно, что ТК взаимодействуют с резидентными клетками ЦНС. Наиболее изучена кооперация с астроцитом — клеткой, играющей основную роль в механизмах развития РС и ЭАЭ [58]. Астроциты — подтип клеток глии — являются самым многочисленным типом клеток мозга. Они влияют на функцию нейронов посредством высвобождения нейротропных факторов, участвуют в метаболизме нейротрансмиттеров, регулируют проницаемость ГЭБ и способны представлять антиген Т-клеткам. ТК и ас-

троциты находятся в динамической взаимосвязи, возможной благодаря совместной локализации в таламусе и периваскулярных зонах. Совместное культивирование ТК и астроцитов вызывает активацию обоих типов клеток зависимым от CD40—CD40L способом, а также выброс медиаторов, в том числе гистамина, лейкотриенов, цитокинов и хемокинов [59]. Наличие патоген-ассоциированного молекулярного паттерна в присутствии АТФ обеспечивает синтез клетками глии ИЛ33 и ИЛ1 β , с дальнейшей стимуляцией продукции ТК большого числа провоспалительных цитокинов [60]. ИЛ13 также присутствует в воспалительном каскаде ТК и поддерживает синтез глией провоспалительных цитокинов, таких как аргиназа 1, ИЛ6, метил-акцептирующий белок хемотаксиса 1 и ФНО α [59, 61].

Активаторы и вещества, синтезируемые тучными клетками

Остеопонтин

Остеопонтин является протеином, несомненно участвующим в механизмах развития РС и ЭАЭ [62]. Первое описание остеопонтина в рамках обсуждаемых заболеваний было связано с его продукцией воспаленным эндотелием во внеклеточном матриксе периваскулярных манжет [62]. Совместно с VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1, васкулярная молекула клеточной адгезии 1) он является связывающим агентом $\alpha 4\beta 1$ -интегрина — «родной» молекулы, присущей лимфоцитам, мигрирующим в ЦНС. Остеопонтин принимает участие в ремоделировании костной ткани, регенерации тканей, дистрофической кальцификации, коронарном рестенозе и метастазировании опухолевых клеток [63, 64]. Остеопонтин продуцируется множеством иммунных клеток, включая макрофаги, активированные Т-клетки, миелоидные и плазматоцитоподобные дендритные клетки, НК-клетки и ТК [65–69]. Как при РС, так и при ЭАЭ остеопонтин участвует в развитии рецидива заболевания посредством как минимум двух возможных механизмов: индукцией активности провоспалительных Т-клеток и ингибированием аутореактивного Т-клеточно-апоптоза [62].

О продукции остеопонтина ТК (зародышевыми ТК кожи после стимуляции мономицином) впервые сообщили А. Nagasaka и соавт. [69]. Их исследования показали, что у мышей с делецией гена остеопонтина обнаруживается ослабленная пассивная кожная анафилаксия, вызванная IgE и обусловленная, возможно, способностью остеопонтина регулировать миграцию ТК в места воспаления [69]. Транскрипты остеопонтина, наряду с некоторым количеством специфической для ТК мРНК, относятся к таким веществам, экспрессия которых значительно повышена при повреждении ЦНС по сравнению с нормальной тканью мозга. Не существует прямой взаимосвязи между продукцией ТК остеопонтина и развитием РС. Однако наличие ТК в воспалительных бляшках ЦНС в местах максимальной концентрации данного белка, обладающего способностью регулировать функцию ТК, вызывает большой интерес.

Субстанция Р

Как правило, ЦНС рассматривается как непроницаемая среда для иммунных клеток. Тем не менее есть данные, свидетельствующие о том, что это не совсем так. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что существует динамическая взаимосвязь между ЦНС и клетками периферической иммунной системы, посредником

между которыми выступают нейропептиды и их рецепторы [70]. В контексте аутоиммунных процессов это прежде всего субстанция Р — пептид-мономер, выделяемый нервными волокнами, макрофагами, эозинофилами, лимфоцитами и дендритными клетками. В отличие от большинства нейропептидов, являющихся противовоспалительными, субстанция Р — провоспалительный агент, играющий определенную роль в индукции иммунного ответа в ЦНС [71]. Субстанция Р является лигандом широко экспрессируемого рецептора нейрокина 1. Их взаимодействии запускает воспаление при таких заболеваниях, как атопический дерматит, астма, саркоидоз, хронический бронхит, синдром раздраженного кишечника и РА [70, 72]. Субстанция Р также является потенциальным активатором экспрессии многих генов, имеющих в ТК, в том числе и гена, контролирующего синтез ФНО α [73]. С учетом роли ФНО α в патофизиологии иммунного воспаления, можно говорить о значимой роли субстанции Р в активации ТК.

Интерлейкин 33

ИЛ33 является членом семейства ИЛ1, включающего ИЛ1 α , ИЛ1 β и ИЛ18. В отличие от других цитокинов, относящихся к этому семейству, кроме ИЛ1 α , ИЛ33 локализуется преимущественно в ядре, где он может присоединяться к поверхности нуклеосомы и вызывать ремоделирование хроматина [74, 75]. Это событие является решающим в индукции иммунного ответа Th2-типа и глубоко изучено в контексте аллергических заболеваний и глистных инвазий, где оно является защитным [76]. В экспериментальных моделях анафилаксии ИЛ33 вызывает дегрануляцию ТК после сенсибилизации IgE [74]. Существует аутокринная «воспалительная петля», опосредуемая ИЛ33. Точкой приложения для ИЛ33, синтезируемого ТК, является постоянно экспрессируемая субъединица рецептора ST2, которая вместе с добавочным белком рецептора ИЛ1 (IL-1RACp) образует гетеродимерный рецептор для ИЛ33. Однако, подобно ИЛ3 и белковому соединению — регулятору клеточного цикла SCF (белки Skp1, Cul1, F-box), ИЛ33 способен стимулировать секрецию цитокинов и хемокинов ТК без их дегрануляции [74, 75]. Провоспалительная активность ИЛ33 и характер его взаимодействия с ТК определяют актуальность изучения роли ИЛ33 в развитии аутоиммунных заболеваний, связанных, в том числе, с активностью ТК [76].

Заключение

Обилие новых данных углубило понимание роли ТК в течении иммуновоспалительных заболеваний, однако остается ряд проблем, ожидающих своего решения, недостаточно изучены механизмы активации ТК, степень участия ТК в патогенезе различных заболеваний и их специфический механизм действия. Очевидно, что ТК могут способствовать рецидивам болезни, но, в то же время, обладают и противовоспалительной активностью.

Провоспалительные эффекты ТК в значительной степени связаны с усилением процессов хемотаксиса нейтрофилов. Примечателен тот факт, что ТК несут прямую ответственность за развитие инфильтрации нейтрофилами, вызывая воспалительную реакцию тканей независимо от ее целесообразности.

Таким образом, есть основания для рассмотрения ТК в качестве объекта таргетной терапии в рамках разработки новых подходов к лечению аутоиммунных заболеваний.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Okayama Y, Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol Res.* 2006;34:97–115. doi: 10.1385/IR:34:2:97
2. Rao KN, Brown MA. Mast cells: multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1143:83–104. doi: 10.1196/annals.1443.023
3. Metz M, Maurer M. Mast cells – key effector cells in immune responses. *Trends Immunol.* 2007;28:234–41. doi: 10.1016/j.it.2007.03.003
4. Kalesnikoff J, Galli SJ. New developments in mast cell biology. *Nat Immunol.* 2008;9:1215–23. doi: 10.1038/ni.f.216
5. Kneilling M, Rocken M. Mast cells: novel clinical perspectives from recent insights. *Exp Dermatol.* 2009;18:488–96. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00860.x
6. Sayed BA, Christy A, Quirion MR, Brown MA. The master switch: the role of mast cells in autoimmunity and tolerance. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:705–39. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090320
7. Wei OL, Hilliard A, Kalman D, Sherman M. Mast cells limit systemic bacterial dissemination but not colitis in response to *Citrobacter rodentium*. *Infect Immun.* 2005;73:1978–85. doi: 10.1128/IAI.73.4.1978-1985.2005
8. Vélín D, Bachmann D, Bouzourene H, Michetti P. Mast cells are critical mediators of vaccine-induced *Helicobacter* clearance in the mouse model. *Gastroenterology.* 2005;129:142–55. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.010
9. Lawrence CE, Paterson YY, Wright SH, et al. Mouse mast cell protease-1 is required for the enteropathy induced by gastrointestinal helminth infection in the mouse. *Gastroenterology.* 2004;127:155–65. doi: 10.1053/j.gastro.2004.04.004
10. Anthony RM, Rutitzky LI, Urban Jr JF, et al. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:975–87. doi: 10.1038/nri2199
11. Sundstrom JB, Hair GA, Ansari AA, et al. IgE-Fc-epsilon RI interactions determine HIV coreceptor usage and susceptibility to infection during ontogeny of mast cells. *J Immunol.* 2009;182:6401–9. doi: 10.4049/jimmunol.0801481
12. Taub DD, Mikovits JA, Nilsson G, et al. Alterations in mast cell function and survival following in vitro infection with human immunodeficiency viruses-1 through CXCR4. *Cell Immunol.* 2004;230:65–80. doi: 10.1016/j.cellimm.2004.09.005
13. Becker Y. HIV-1 induced AIDS is an allergy and the allergen is the Shed gp120 – a review, hypothesis, and implications. *Virus Genes.* 2004;28:319–31. doi: 10.1023/B:VIRU.0000025778.56507.61
14. Grimaldeston MA, Chen CC, Piliponsky AM, et al. Mast cell-deficient W-sash c-kit mutant Kit W-sh/W-sh mice as a model for investigating mast cell biology in vivo. *Am J Pathol.* 2005;167:835–48. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62055-X
15. Steinman L. Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell.* 1996;85:299–302. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81107-1
16. Jager A, Kuchroo VK. Effector and regulatory T-cell subsets in autoimmunity and tissue inflammation. *Scand J Immunol.* 2010;72:173–84. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02432.x
17. Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM, et al. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol.* 2010;162:1–11. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04143.x
18. Neuman J. Ueber das Vorkommen der sogeannten «Mastzellen» bei pathologischen Veraenderungen des Gehirns. *Arch Pathol Anat Physiol Virchows.* 1890;122:378–81.
19. Bebo Jr BF, Yong T, Orr EL, Linthicum DS. Hypothesis: a possible role for mast cells and their inflammatory mediators in the pathogenesis of autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res.* 1996;45:340–8. doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(19960815)45:4<340::AID-JNR3>3.0.CO;2-9
20. Ibrahim MZ, Reder AT, Lawand R, et al. The mast cells of the multiple sclerosis brain. *J Neuroimmunol.* 1996;70:131–8. doi: 10.1016/S0165-5728(96)00102-6
21. Rozniecki JJ, Hauser SL, Stein M, et al. Elevated mast cell tryptase in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 1995;37:63–6. doi: 10.1002/ana.410370112
22. Kannan K, Ortmann RA, Kimpel D. Animal models of rheumatoid arthritis and their relevance to human disease. *Pathophysiology.* 2005;12:167–81. doi: 10.1016/j.pathophys.2005.07.011
23. Lee DM, Friend DS, Gurish MF, et al. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science.* 2002;297:1689–92. doi: 10.1126/science.1073176
24. Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, et al. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol.* 2010;184:3336–40. doi: 10.4049/jimmunol.0903566
25. Sandler C, Lindstedt KA, Joutsiniemi S, et al. Selective activation of mast cells in rheumatoid synovial tissue results in production of TNF-alpha, IL-1beta and IL-1Ra. *Inflamm Res.* 2007;56:230–9. doi: 10.1007/s00011-007-6135-1
26. Shin K, Nigrovic PA, Crish J, et al. Mast cells contribute to autoimmune inflammatory arthritis via their tryptase/heparin complexes. *J Immunol.* 2009;182:647–56. doi: 10.4049/jimmunol.182.1.647
27. Sawamukai N, Yukawa S, Saito K, et al. Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signaling. *Arthritis Rheum.* 2010;62:952–9. doi: 10.1002/art.27331
28. Palmer HS, Kelso EB, Lockhart JC, et al. Protease-activated receptor 2 mediates the proinflammatory effects of synovial mast cells. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3532–40. doi: 10.1002/art.22936
29. Xu D, Jiang HR, Kewin P, et al. IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:10913–8. doi: 10.1073/pnas.0801898105
30. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 296–8. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-media; 2010. P. 296–8].
31. Дубиков АИ. Апоптоз клеток синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008;(4):20–3. [Dubikov AI. Apoptosis in the synovium of patients with rheumatoid arthritis. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal.* 2008;(4):20–3. (In Russ.)].
32. Xu D, Jiang HR, Li Y, et al. IL-33 exacerbates autoantibody-induced arthritis. *J Immunol.* 2010;184:2620–6. doi: 10.4049/jimmunol.0902685
33. Navi D, Saegusa J, Liu FT. Mast cells and immunological skin diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;33:144–55. doi: 10.1007/s12016-007-0029-4
34. Chen R, Ning G, Zhao ML, et al. Mast cells play a key role in neutrophil recruitment in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest.* 2001;108:1151–8. doi: 10.1172/JCI11494
35. Liu Z, Diaz LA, Troy JL, et al. A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. *J Clin Invest.* 1993;92:2480–8. doi: 10.1172/JCI116856
36. Dvorak AM, Mihm Jr MC, Osage JE, et al. Bullous pemphigoid, an ultrastructural study of the inflammatory response: eosinophil, basophil and mast cell granule changes in multiple biopsies from

- onepatient. *J Invest Dermatol.* 1982;78:91–101. doi: 10.1111/1523-1747.ep12505711
37. Baba T, Sonozaki H, Seki K, et al. An eosinophil chemotactic factor present in blister fluids of bullous pemphigoid patients. *J Immunol.* 1976;116:112–6.
 38. Katayama I, Doi T, Nishioka K. High histamine level in the blister fluid of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res.* 1984;276:126–7. doi: 10.1007/BF00511070
 39. D'Auria L, Pietravalle M, Cordiali-Fei P, Ameglio F. Increased tryptase and myeloperoxidase levels in blister fluids of patients with bullous pemphigoid: correlations with cytokines, adhesion molecules and anti-basement membrane zone antibodies. *Exp Dermatol.* 2000;9:131–7. doi: 10.1034/j.1600-0625.2000.009002131.x
 40. Brockow K, Abeck D, Hermann K, Ring J. Tryptase concentration in skin blister fluid from patients with bullous skin conditions. *Arch Dermatol Res.* 1996;288:771–3. doi: 10.1007/BF02505295
 41. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature.* 2010;464:1293–300. doi: 10.1038/nature08933
 42. Geoffrey R, Jia S, Kwitek AE, et al. Evidence of a functional role for mast cells in the development of type 1 diabetes mellitus in the BioBreeding rat. *J Immunol.* 2006;177:7275–86. doi: 10.4049/jimmunol.177.10.7275
 43. Louvet C, Szot GL, Lang J, et al. Tyrosine kinase inhibitors reverse type 1 diabetes in non obese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:18895–900. doi: 10.1073/pnas.0810246105
 44. Liu J, Divoux A, Sun J, et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet induced obesity and diabetes in mice. *Nat Med.* 2009;15:940–5. doi: 10.1038/nm.1994
 45. Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:849–59. doi: 10.1038/nri2889
 46. Gri G, Piconese S, Frossi B, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity.* 2008;29:771–81. doi: 10.1016/j.immuni.2008.08.018
 47. Kashyap M, Thornton AM, Norton SK, et al. Cutting edge: CD4 T cell-mast cell interaction alters IgE receptor expression and signaling. *J Immunol.* 2008;180:2039–43. doi: 10.4049/jimmunol.180.4.2039
 48. Piconese S, Gri G, Tripodo C, et al. Mast cells counteract regulatory T-cell suppression through interleukin-6 and OX40/OX40L axis toward Th17-cell differentiation. *Blood.* 2009;114:2639–48. doi: 10.1182/blood-2009-05-220004
 49. De Vries VC, Wasiuk A, Bennett KA, et al. Mast cell degranulation breaks peripheral tolerance. *Am J Transplant.* 2009;9:2270–80. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02755.x
 50. Von Vietinghoff S, Ley K. IL-17A controls IL-17F production and maintains blood neutrophil counts in mice. *J Immunol.* 2008 Aug 15;181(4):2799–805.
 51. Forward NA, Furlong SJ, Yang Y, et al. Mast cells down-regulate CD4+CD25+ T regulatory cell suppressor function via histamine H1 receptor interaction. *J Immunol.* 2009;183:3014–22. doi: 10.4049/jimmunol.0802509
 52. Hemdan NY, Birkenmeier G, Wichmann AM, et al. Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2010;9:785–92. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.003
 53. Tripodo C, Gri G, Piccaluga PP, et al. Mast cells and Th17 cells contribute to the lymphoma-associated pro-inflammatory microenvironment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Am J Pathol.* 2010;177:792–802. doi: 10.2353/ajpath.2010.091286
 54. Zhu J, Paul WE. Heterogeneity and plasticity of T helper cells. *Cell Res.* 2010;20:4–12. doi: 10.1038/cr.2009.138
 55. Kawakami T, Kitaura J, Xiao W, Kawakami Y. IgE regulation of mast cell survival and function. *Novartis Found Symp.* 2005;271:100–7; discussion 108–14, 145–51.
 56. Malbec O, Daeron M. The mast cell IgG receptors and their roles in tissue inflammation. *Immunol Rev.* 2007;217:206–21. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00510.x
 57. Merluzzi S, Frossi B, Gri G, et al. Mast cells enhance proliferation of B lymphocytes and drive their differentiation toward IgA secreting plasma cells. *Blood.* 2010;115:2810–7. doi: 10.1182/blood-2009-10-250126
 58. Minagar A, Shapshak P, Fujimura R, et al. The role of macrophage/microglia and astrocytes in the pathogenesis of three neurologic disorders: HIV-associated dementia, Alzheimer disease, and multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2002;202:13–23. doi: 10.1016/S0022-510X(02)00207-1
 59. Kim DY, Jeoung D, Ro JY. Signaling pathways in the activation of mast cells cocultured with astrocytes and colocalization of both cells in experimental allergic encephalomyelitis. *J Immunol.* 2010;185:273–83. doi: 10.4049/jimmunol.1000991
 60. Bulanova E, Bullone-Paus S. P2 receptor-mediated signaling in mast cell biology. *Purinergic Signa.* 2010;6(1):3–17. doi: 10.1007/s11302-009-9173-z
 61. Hudson CA, Christophi GP, Gruber RC, et al. Induction of IL-33 expression and activity in central nervous system glia. *J Leukoc Biol.* 2008;84:631–43. doi: 10.1189/jlb.1207830
 62. Steinman L. A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(6):440–7. doi: 10.1038/nri2548
 63. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *Trends Cell Biol.* 2006;16:79–87. doi: 10.1016/j.tcb.2005.12.005
 64. Denhardt DT, Burger EH, Kazanek C, et al. Osteopontin-deficient bone cells are defective in their ability to produce NO in response to pulsatile fluid flow. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;288:448–53. doi: 10.1006/bbrc.2001.5780
 65. O'Regan AW, Hayden JM, Berman JS. Osteopontin augments CD3-mediated interferon-gamma and CD40 ligand expression by T cells, which results in IL-12 production from peripheral blood mononuclear cells. *J Leukoc Biol.* 2000;68:495–502.
 66. Renkl AC, Wussler J, Ahrens T, et al. Osteopontin functionally activates dendritic cells and induces their differentiation toward a Th1-polarizing phenotype. *Blood.* 2005;106:946–55. doi: 10.1182/blood-2004-08-3228
 67. Shinohara ML, Lu L, Bu J, et al. Osteopontin expression is essential for interferon-alpha production by plasmacytoid dendritic cells. *Nat Immunol.* 2006;7(5):498–506. doi: 10.1038/ni1327
 68. Diao H, Kon S, Iwabuchi K, et al. Osteopontin as a mediator of NKT cell function in T cell mediated liver diseases. *Immunity.* 2004;21:539–50. doi: 10.1016/j.immuni.2004.08.012
 69. Nagasaka A, Matsue H, Matsushima H, et al. Osteopontin is produced by mast cells and affects IgE-mediated degranulation and migration of mast cells. *Eur J Immunol.* 2008;38:489–99. doi: 10.1002/eji.200737057
 70. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, et al. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol.* 2004;201:167–80. doi: 10.1002/jcp.20061
 71. Reinke E, Fabry Z. Breaking or making immunological privilege in the central nervous system: the regulation of immunity by neuropeptides. *Immunol Lett.* 2006;104:102–9. doi: 10.1016/j.imlet.2005.11.009
 72. Theoharides TC, Donelan JM, Papadopoulou N, et al. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25:563–8. doi: 10.1016/j.tips.2004.09.007
 73. Ansel JC, Brown JR, Payan DG, Brown MA. Substance P selectively activates TNF-alpha gene expression in murine mast cells. *J Immunol.* 1993;150:4478–85.
 74. Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, et al. IL-33 and IL-33 receptors in host defense and diseases. *Allergol Int.* 2010;59:143–60. doi: 10.2332/allergoint.10-RAI-0186
 75. Roussel L, Erard M, Cayrol C, Girard JP. Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A-H2B acidic pocket. *EMBO Rep.* 2008;9:1006–12. doi: 10.1038/embor.2008.145
 76. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:103–10. doi: 10.1038/nri2692

Поражение кишечника у больных спондилоартритами

Каратеев А.Е., Галушко Е.А.

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

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

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact:
Andrei Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 23.09.14

Патогенетическая и клиническая ассоциация между спондилоартритами (SpA) и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) хорошо известна. Язвенный колит и болезнь Крона значительно чаще встречаются у больных SpA, чем в популяции. В свою очередь, поражение позвоночника и периферических суставов является типичным системным проявлением ВЗК. Но при этом не менее половины больных SpA имеют эндоскопические и гистологические признаки хронического воспаления слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, которые не сопровождаются отчетливо выраженными клиническими проявлениями и не могут рассматриваться в рамках конкретной нозологической формы. Значение этой патологии до настоящего времени неясно. Следует ли рассматривать бессимптомное кишечное воспаление как предвестник развития «настоящих» ВЗК, какие методы следует использовать для диагностики поражения кишечника и как наличие этой патологии влияет на выбор рациональной фармакотерапии SpA? В настоящем обзоре представлен анализ основных данных литературы, касающихся этой проблемы.

Ключевые слова: спондилоартрит; воспалительные заболевания кишечника; тонкая кишка; толстая кишка; хроническое воспаление; фиброколоноскопия; видеокапсульная эндоскопия; кальпротектин; фармакотерапия; нестероидные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):190–199.

BOWEL INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS Karateev A.E., Galushko E.A.

The pathogenetic and clinical association between spondyloarthritis (SpA) and inflammatory bowel diseases (IBD) is well known. Ulcerative colitis and Crohn's disease are more common in patients with SpA than in general population. In turn, the involvement of the spine and peripheral joints is a typical systemic manifestation of IBD. But at the same time at least half of patients with SpA have endoscopic and histological signs of chronic inflammation of the small and large intestine mucosa, which are unaccompanied by characteristic clinical manifestations and cannot be considered within a specific nosological entity. The importance of this pathology has been unknown until the present time. Should asymptomatic bowel inflammation be considered as a precursor of true IBD, which methods should be used to diagnose bowel involvement and how the presence of this pathology affects the choice of rational pharmacotherapy for SpA? This review analyzes the basic literature data concerning this problem.

Key words: spondyloarthritis; inflammatory bowel diseases; small intestine; large intestine; chronic inflammation; fibrocolonoscopy; video capsule endoscopy; calprotectin; pharmacotherapy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; biological agents.

For reference: Karateev AE, Galushko EA. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):190–199.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-190-199>

Патогенетическая взаимосвязь между поражением кишечника и спондилоартритами (SpA) – гетерогенной группой заболеваний, характеризующихся воспалительным поражением осевого скелета и периферических суставов, – хорошо известна. Артралгии, моно- и олигоартриты, а также сакроилиит являются одними из наиболее частых системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК). Острые кишечные инфекции, вызванные рядом микроорганизмов (такими как *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter jejuni* и *Shigella Flexneri*), нередко осложняются реактивным артритом (РеА), причем последний в ряде случаев приобретает хроническое течение и трансформируется в иную нозологическую форму – недифференцированный SpA. Поражение опорно-двигательного аппарата отмечается также при таких заболеваниях кишечника, как болезнь Уиппла, це-

лиакция и состояния после кишечного шунтирования [1–4].

Артралгии и артралгии, по данным разных авторов, отмечаются у 17–39% больных ВЗК; аксиальное поражение, такое как сакроилиит (достаточно часто бессимптомный), обнаруживается у 2–16%. При этом есть четкая ассоциация с HLA-B27-антигеном: его наличие увеличивает частоту сакроилиита до 30% [2].

По всей видимости, впервые о роли кишечных микроорганизмов в развитии ревматической патологии было заявлено еще в начале XX в. Так, РеА, классическое описание которого было сделано в 1916 г. немецким военным врачом Г. Рейтером (Hans Reiter), был связан с перенесенной кишечной инфекцией (микробная дизентерия) [1]. В 1922 г. в журнале *Annals of Surgery* была опубликована статья американского хирурга R. Smith [5], посвященная хирургической санации толстого кишечника у больных «деформирующим артритом».

том». Приводя данные серии наблюдений (причем с 1917 по 1920 г. были прооперированы 38 больных), автор доказывал роль хронической кишечной инфекции в развитии суставной патологии. Так, по его данным, санирующие вмешательства — а в ряде случаев с этой целью выполнялась тотальная колэктомия (!) — приводили к явному улучшению суставного статуса у многих пациентов, хотя, конечно, сопровождалась серьезным риском послеоперационных осложнений: трое больных умерли непосредственно после операции.

Хотя ассоциация между кишечным и суставным воспалением не вызывает сомнений, точная причина ее до конца не известна. Большинство экспертов считают, что основным пусковым фактором «энтерогенного артрита» является антигенная стимуляция со стороны кишечных микроорганизмов, приводящая к нарушению дифференциации и взаимодействия иммунокомпетентных клеток [1–4, 6]. Тонкая, не более десятка микрон, полоска пристеночного пространства кишечной трубки является ареной тесного контакта различных биологических систем. Подсчитано, что количество бактерий, колонизирующих стенки тонкой и толстой кишки, составляет около 100 триллионов; это примерно равно количеству клеток, составляющих весь человеческий организм [7]. Число разновидностей микроорганизмов, населяющих кишечник, исчисляется сотнями. При этом часть из них полезны — по сути, наше взаимодействие с этими бактериями представляется взаимовыгодным симбиозом: они участвуют в обмене веществ, синтезе витаминов, расщепляют токсичные субстанции. Другие для нашего организма, в лучшем случае, безразличны, а некоторые — условнопатогенные — при определенных обстоятельствах могут представлять серьезную опасность. Но все микроорганизмы являются носителями чужеродной наследственной информации — именно поэтому слизистая оболочка кишечника становится областью наибольшего напряжения иммунной системы, защищающей генетическое постоянство внутренней среды человека от внешней биологической угрозы [8, 9].

Одной из наиболее известных гипотез, объясняющих развитие артрита при поражении кишечника, является сходство антигенных структур на поверхности ряда микроорганизмов и ряда белков человеческого организма, в частности, входящих в состав коллагена 1, 2 и 3-го типов («бактериальная мимикрия»). Живые микробы или их компоненты могут перемещаться через кишечную стенку с фагоцитировавшими их макрофагами и стимулировать дифференцировку субпопуляции Т-лимфоцитов (боль-

шое значение здесь придается Th17 и провоспалительному интерлейкину 23). Последующая миграция активных CD4+ Т-клеток из кишки в синовиальную оболочку приводит к развитию иммуновоспалительной реакции, проявляющейся острым или хроническим суставным воспалением [8, 9].

Важнейшим фактором, определяющим связь между поражением кишечника и суставов, является генетический дефект, приводящий к повышенной проницаемости кишечной стенки. Наличие наследственной предрасположенности к СпА и ВЗК подтверждается частым обнаружением у пациентов, а также их ближайших родственников HLA-B27 и таких генов, как *HLA-DrB10103*, *HLA-B35*, *HLA-B24* и *HLA-B44* [2].

В этом плане весьма интересны данные, полученные испанскими учеными О. Martinez-Gonzalez и соавт. [10]. Они изучили проницаемость кишечника, используя Cr51-ЭДТА, у 20 больных АС, 65 ближайших родственников этих больных (не имевших клинических признаков поражения суставов и позвоночника) и 25 здоровых добровольцев, соответствующих больным по полу и возрасту. Как и ожидалось, проницаемость кишечника у больных СпА, в сравнении с добровольцами, была существенно повышена. Однако у ближайших родственников, которые на момент осмотра были здоровы, она также была отчетливо повышена. Этот факт четко указывает на наличие наследственной предрасположенности к развитию СпА, ассоциированной с определенными нарушениями функции энтероцитов или иммунных клеток слизистой оболочки кишечника.

«Энтерогенные» артриты, как достаточно частая и сложная медицинская проблема, являются областью научного интереса многих российских и зарубежных исследователей [1–4, 11, 12]. Эта патология характеризуется широким многообразием (табл. 1) и требует рассмотрения в специальном обзоре.

С другой стороны, вполне закономерным является еще один вопрос. Если поражение опорно-двигательного аппарата служит нередким и даже типичным проявлением острых и хронических заболеваний кишечника, то, наоборот, насколько характерным является развитие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) для больных ревматическими заболеваниями (РЗ), прежде всего СпА?

Речь не идет о манифестных формах ВЗК. Очевидно, что развитие у больного СпА типичной клинической картины ЯК или БК не может остаться без внимания врача. Поскольку эта патология явно угрожает жизни, пациент,

Таблица 1 Типы и особенности энтерогенных артритов (цит. по [2])

Периферический энтерогенный артрит			Аксиллярный энтерогенный артрит	
тип 1	тип 2	тип 3	изолированный сакроиллит	спондилит
Олигоартрит (<5 суставов)	Полиартрит	Сочетание	Бессимптомный	Обычно предшествует
Асимметричный	Может персистировать	аксиллярного	Обычно не прогрессирует	началу ВЗК
Острое начало и самолимитирующееся течение (<10 нед)	в течение месяцев и даже лет	и периферического поражения		Течение не зависит от ВЗК
Обычно совпадает с обострением ВЗК	Может быть эрозивным			Течение сходно
Четко связано с другими системными осложнениями	Начало независимо от ВЗК			с идиопатическим АС
В основном поражаются нижние конечности	Поражение мелких и крупных суставов			Прогрессирование приводит к иммобилизации и анкилозу
Ассоциация с HLA-DR, -B1, -B35, -B27	Ассоциируется с увеитом			Ассоциируется с увеитом
	Ассоциируется с HLA-B27			Строго ассоциируется с HLA-B27

скорее всего, перейдет под наблюдение гастроэнтерологов, а патология опорно-двигательного аппарата в этом случае будет расцениваться не как самостоятельная нозологическая форма, а как системное проявление ВЗК. Но можно предположить наличие малосимптомных или бессимптомных форм поражения кишечника, которые можно выявить лишь при специальном обследовании. Клиническое значение этой патологии может быть очень велико – в частности, как серьезного фактора риска лекарственных осложнений (особенно при применении нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП) или ранней стадии ВЗК.

Одной из первых и наиболее масштабных работ, показавших значение проблемы ВЗК у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), стало исследование W. Court-Brown и R. Doll, опубликованное в 1957 г. [13]. В то время одним из наиболее распространенных способов лечения АС была радиотерапия, в ходе которой область позвоночника подвергалась массивному γ -облучению. Не обсуждая эффективность этой методики, которая в настоящее время представляет лишь исторический интерес, следует отметить высокий риск осложнений – прежде всего, развития острого лейкоза и апластической анемии. В своей работе W. Court-Brown и R. Doll оценивали частоту данных осложнений на огромной популяции – у 13 352 больных АС. Среди причин смерти пациентов авторы отметили 13 случаев, связанных с осложнениями ВЗК.

Начавшееся в конце 60-х годов прошлого века широкое применение эндоскопических методов исследования ЖКТ позволило более активно изучать проблему патологии кишечника при СпА. Так, в 1970 г. были опубликованы результаты исследования M. Jayson и соавт. [14], которые оценили частоту поражения дистальных отделов ЖКТ у 47 больных достоверным (по Римским критериям) АС. В ходе эндоскопического исследования у 8 (17%) больных были выявлены четкие признаки ЯК, причем у трех пациентов – при полном отсутствии каких-либо симптомов, указывающих на патологию ЖКТ.

M. Leirisalo-Repo и соавт. [15] оценили состояние кишечника у 118 больных с различными РЗ и 24 пациентов с острым гастроэнтеритом в качестве контроля. По результатам фиброколоноскопии (ФКС) изменения слизистой оболочки были выявлены у 44% пациентов со СпА и лишь у 6% пациентов с другими заболеваниями суставов. При этом у 26% больных СпА поражение кишечника соответствовало эндоскопическим критериям БК – так, лишь у пациентов со СпА отмечалось эрозивно-язвенное поражение терминального отдела подвздошной кишки и илеоцекальной зоны. Очень важно, что авторы не выявили взаимосвязи между изменениями кишечника и приемом НПВП, что позволило трактовать выявленные изменения именно как раннюю стадию ВЗК, а не как осложнение лекарственной терапии.

Аналогичные данные – правда, на существенно меньшем материале (24 больных АС) – были получены Y. Lee и соавт. [16]. При проведении ФКС у 7 (29,2%) пациентов были выявлены эндоскопические признаки поражения кишечника, причем в подавляющем большинстве случаев (6 из 7) изменения локализовались только в терминальном отделе подвздошной кишки. Гистологические признаки воспаления были отмечены у большей части обследованных лиц – у 14 (58,3%).

Большой интерес представляют данные V. Porzio и соавт. [17], обследовавших 177 больных РЗ. Для изучения характера и тяжести поражения они проводили множественные биопсии слизистой оболочки (из каждого отдела толстой кишки) с последующим гистологическим и ультраструктурным анализом. Согласно полученным результатам, видимые изменения – гиперемия, эрозии и язвы – наиболее часто выявлялись при АС (у 26% пациентов). У больных с другими нозологическими формами изменения встречались реже: в 13% случаев при РеА, в 5% – при псориатическом артрите (ПсА), в 14% – при недифференцированном СпА и в 11% – при ревматоидном артрите (РА). Однако гистологические признаки воспаления слизистой оболочки кишки при всех СпА отмечались примерно с одинаковой частотой: 48% – при АС, 51% – при РеА, 45% – при ПсА, 38% – при недифференцированном СпА и лишь 15% – при РА. При этом ультраструктурные изменения энтероцитов были выявлены почти у всех больных АС (90%); при других нозологических формах они выявлялись у 50–76% больных.

Имеется специальное исследование, посвященное оценке состояния толстой кишки у больных ПсА. R. Sagra и соавт. [18] провели ФКС с биопсией слизистой оболочки 15 пациентам с этим заболеванием и 10 здоровым добровольцам, сопоставимым по полу и возрасту. Никто из обследованных не имел каких-либо симптомов, которые могли бы указывать на поражение дистальных отделов ЖКТ. В итоге видимые изменения слизистой оболочки (гиперемия, отек и гранулематозные изменения) были отмечены у 9 (60%) больных ПсА и ни у кого из контрольных лиц. При этом гистологические изменения были отмечены у всех больных ПсА, причем у 9 имелись признаки острого воспаления – присутствие в инфильтрате нейтрофилов [18].

Пожалуй, наиболее полным клиническим исследованием взаимосвязи СпА и ВЗК следует считать работу H. Mielants и соавт. [19–21]. Исходно они обследовали 217 больных СпА, выявив изменения слизистой оболочки у 68%. В дальнейшем авторы в течение длительного срока (от 2 до 9 лет) наблюдали когорту из 123 пациентов, которые ранее прошли ФКС. За период наблюдения у 11 (8,6%) из них, исходно имевших бессимптомные изменения кишечника, развилось ВЗК. При этом 10 больных в начале наблюдения имели СпА и признаки хронического воспаления слизистой оболочки, а один – РеА, ассоциированный с иерсиниозом и острым кишечным воспалением.

Важно отметить, что в периоды обострения суставной патологии отмечалось отчетливое обострение поражения кишечника, что проявлялось ухудшением эндоскопической картины и гистологическими признаками острого воспаления слизистой оболочки.

Результаты одного из последних исследований проблемы поражения кишечника при АС были представлены в 2013 г. Это работа, проведенная в рамках длительного когортного наблюдения GIANT (Gent Inflammatory Arthritis and sponDylitis cohort). Авторы оценили частоту и взаимосвязь патологии кишечника и опорно-двигательного аппарата у 65 пациентов с аксиальным и периферическим СпА. Гистологические признаки воспаления слизистой оболочки были выявлены у 46,2%. Их наличие четко коррелировало с такими показателями, как мужской пол и молодой возраст, активность болезни

(BASDAI) и выраженность нарушения функции позвоночника (BASMI). Интересно отметить, что наличие системных проявлений СпА (увеит, энтезиты, псориаз) и использование НПВП не ассоциировались с большей частотой выявления кишечного воспаления [22].

Следует отметить, что при СпА, как при БК, патологические изменения могут захватывать кишечную трубку на всем ее протяжении, включая проксимальные отделы. D. Lemaire и соавт. [23] сравнили гистологические изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у 42 больных АС и 46 здоровых добровольцев. Признаки хронического воспаления (лимфогистиоцитарная инфильтрация) были выявлены у большинства (83,3%) пациентов и лишь у 48,6% добровольцев ($p=0,02$). При этом — что представляется особенно важным — наличие лимфоцитарного инфильтрата не коррелировало с использованием НПВП.

Таким образом, по данным серии клинических исследований, от 50 до 75% больных СпА могут иметь бессимптомное поражение слизистой оболочки кишечника, которое по своей гистологической природе может представлять острое или хроническое воспаление. В первом случае картина напоминает острый бактериальный энтероколит: структура слизистой оболочки сохранена, отмечается полиморфно-клеточная инфильтрация с наличием гранулоцитов, лимфатических и плазматических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки. Картина хронического воспаления соответствует изменениям, наблюдаемым при ВЗК: структура кишечных ворсинок нарушена, их высота уменьшена, они могут сливаться; формируются крипт-абсцессы, инфильтрат может захватывать всю стенку кишки. В этом случае в подслизистом слое могут обнаруживаться лимфоидные фолликулы и гранулемы, характерные для БК. Именно выраженное хроническое воспаление, как было показано в работах H. Mielants и соавт. [19–21], ассоциируется с высокой вероятностью перехода неспецифических изменений кишки в манифестные формы ВЗК, прежде всего БК. Такой исход может наблюдаться примерно у 10% больных СпА, у которых изначально отмечается бессимптомное или малосимптомное хроническое кишечное воспаление.

Важным аспектом данной проблемы следует считать повышение риска неблагоприятных реакций (НР), ассоциированных с приемом НПВП. Эти препараты являются известными «провокаторами» рецидива и развития опасных осложнений при ВЗК; многие эксперты рекомендуют избегать их использования у больных ЯК и БК — по крайней мере, неселективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) — н-НПВП [24].

Например, по данным наблюдательного исследования K. Takeuchi и соавт. [25], наблюдавших когорту из 209 больных ВЗК, прием н-НПВП приводил к обострению у 17–28% пациентов. Это подтверждают и данные J.V. Felder и соавт. [26], которые сравнили частоту обострений и их связь с приемом НПВП у 60 больных ВЗК и 62 пациентов с синдромом раздраженной кишки. Корреляция между активностью заболевания и фактом использования этих лекарств была зафиксирована у 31% больных первой и лишь у 2% пациентов второй группы.

Однако НПВП являются необходимым патогенетическим средством для лечения СпА. При этом хорошо известно, что НПВП сами по себе могут вызывать пора-

жение тонкой кишки — НПВП-энтеропатию. Эта патология сопровождается повышением проницаемости слизистой оболочки и развитием хронического воспаления, связанного с проникновением в кишечную стенку бактерий или их компонентов, содержащихся в химусе. НПВП-энтеропатия может проявить себя тяжелыми кишечными кровотечениями, перфорацией и стриктурами тонкой кишки [27–29]. Иллюстрацией этого является классическая работа M. Allison и соавт. [30], основанная на изучении результатов аутопсии 713 больных, из которых 249 не менее 6 мес до момента гибели принимали НПВП. Язвы тонкой кишки были выявлены у 8,6% принимавших НПВП (причем у трех больных перфорация тонкой кишки была непосредственной причиной летального исхода), в то время как в контроле эта патология была выявлена лишь у 0,6%.

Однако наиболее характерным признаком НПВП-энтеропатии является субклиническая кровопотеря, приводящая к развитию хронической железодефицитной анемии (ЖДА). В последнее время интерес к данной патологии очень велик, поскольку даже при отсутствии угрожающих жизни осложнений НПВП-энтеропатия может оказывать существенное негативное влияние на состояние здоровья пациента. Ведь хроническая ЖДА определяет существенное снижение кислородной емкости крови, уменьшение устойчивости к нагрузкам и, в конечном счете, повышение риска развития кардиоваскулярных катастроф [28, 31].

Подтверждением этому служит опубликованная в 2012 г. работа G. Sands и соавт. [31]. Ученые провели метаанализ 51 рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), в которых сравнивалась безопасность цефекоксиба и н-НПВП ($n=50\ 116$) с целью определения взаимосвязи между снижением уровня гемоглобина и угрожающими системными осложнениями. Оказалось, что наличие анемии резко увеличивало риск развития кардиоваскулярных катастроф. Так, у 932 лиц с клинически выраженным снижением уровня гемоглобина (более чем на 20 г/л) частота инфаркта миокарда составила 0,6%, в то время как у пациентов, не имевших признаков анемии, — лишь 0,2%. Аналогично, прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС) было отмечено соответственно у 1,2 и 0,3% больных.

По данным серии клинических исследований [32–34], регулярное применение н-НПВП, таких как ибупрофен и напроксен, способно вызвать появление изменений слизистой оболочки тонкой кишки у 20–50% здоровых добровольцев.

В качестве примера можно привести работу J. Goldstein и соавт. [32], изучавших влияние цефекоксиба и напроксена на тонкую кишку. Исследуемую группу составили 413 здоровых добровольцев, которым была проведена капсульная эндоскопия (КЭ). После первичного обследования для участия в РКИ были отобраны 356 добровольцев, у которых не было выявлено какой-либо патологии тонкой кишки. Из них были сформированы три группы: в первой добровольцы получали цефекоксиб 400 мг, второй — напроксен 1000 мг + омепразол 20 мг, в третьей — плацебо (ПЛ). Повторное исследование проводилось спустя 2 нед. В итоге на фоне приема цефекоксиба число лиц с выявленным повреждением слизистой оболочки тонкой кишки оказалось достоверно меньше, чем у получавших напроксен, — 16 и 55% ($p<0,001$). Тем не менее даже в груп-

пе целекоксиба их число было больше, чем в группе ПЛ, где видимые изменения были отмечены лишь у 7% добровольцев ($p < 0,05$).

У больных РЗ, регулярно использующих НПВП, изменения со стороны тонкой кишки выявляются чаще и носят более выраженный характер. В этом плане весьма показательны данные I. Tachesi и соавт. [35] Они провели КЭ 37 больным РА, которые не менее месяца принимали НПВП и у которых отмечалось снижение уровня гемоглобина и/или положительный фекальный тест на скрытую кровь. Видимые изменения слизистой оболочки тонкой кишки были выявлены у 25 (68%) больных; при этом легкие изменения (участки гиперемии или единичные эрозии) были отмечены у 18 (49%), умеренно выраженные (10–20 эрозий) – у 4 (11%), а серьезные (>20 эрозий или язвы) – у 3 (8%).

На сегодняшний день нет четких данных по частоте НПВП-энтеропатии при СпА; но у нас нет оснований предполагать, что ее частота будет меньше, чем при других РЗ. Анемия – основное проявление НПВП-энтеропатии – нередко отмечается у больных АС. Так, по данным двух исследований эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), до начала лечения анемия (гемоглобин <12 г/л для женщин и <13 г/л у мужчин) была отмечена у 15–19% больных. Исследователи отметили связь между наличием снижения гемоглобина, утомляемостью и более выраженными функциональными нарушениями. Однако в обоих исследованиях гематологические нарушения трактовались не как ЖДА, а как анемия хронического заболевания [36, 37].

Диагностика

Точная диагностика ВЗК базируется на проведении эндоскопического исследования. ФКС не только позволяет обнаружить типичные для различных нозологических форм изменения стенки кишки; неотъемлемым элементом исследования является биопсия слизистой оболочки, с помощью которой можно исключить опасные осложнения (малигнизация) или оценить характер изменений в случае минимальной выраженности или отсутствия визуальных признаков обострения.

Однако ФКС не позволяет оценить состояние тонкой кишки; при проведении стандартной диагностической процедуры опытному специалисту удастся осмотреть не более 50 см дистального («терминального») отдела подвздошной кишки. Этого может быть недостаточно для диагностики тонкокишечной формы БК, которая отмечается у 10–15% больных и характеризуется преимущественным (или даже изолированным) вовлечением проксимальных отделов кишечной трубки [38].

Относительно новым инструментальным методом, позволяющим эффективно определять поражение тонкой кишки, является КЭ, которую отличают малоинвазивность, хорошая переносимость и диагностическая точность [39, 40]. Р. Dionisio и соавт. [41] провели метаанализ данных серии исследований, в которых оценивалась частота выявления поражения тонкой кишки у пациентов с БК при использовании различных методов: энтероскопии, компьютерной томографии с контрастированием кишки, колоноскопии и энтерографии. Во всех случаях КЭ была значительно эффективнее – признаки БК выявлялись с частотой от 47 до 68%. Применение других методик показало гораздо более скром-

ные результаты: признаки БК определялись лишь у 9–25% обследованных.

Конечно, КЭ имеет свои ограничения – прежде всего, достаточно высокую стоимость, которая исключает широкое использование этого метода для скрининга ВЗК в реальной клинической практике. Приходится считать еще с одной проблемой – хотя КЭ переносится гораздо лучше, чем стандартные эндоскопические методики, тем не менее считать ее полностью безопасной нельзя. В редких случаях (примерно один эпизод на 100 исследований) может возникнуть задержка видеокапсулы в кишке, наиболее частой причиной которой становится стриктура. Так, по данным клиники Mayo (США), на 1000 проведенных КЭ было отмечено 14 таких осложнений (1,4%), причем в большинстве случаев – у пациентов с БК [42].

Очевидно, что любые инструментальные исследования должны проводиться по четким показаниям. В плане же скрининга более целесообразно использовать значительно менее затратные и трудоемкие лабораторные тесты. В настоящее время имеется ряд общепризнанных маркеров, позволяющих оценить наличие кишечного воспаления, таких как фекальный кальпротектин, лактоферрин и нейтрофильная эластаза. Вместе с определением уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови эти тесты позволяют отличить ВЗК от невоспалительных заболеваний, прежде всего синдрома раздраженной кишки, а также проводить наблюдения стойкости ремиссии и прогнозировать развитие обострения на фоне поддерживающей терапии [43, 44].

В клинической практике наиболее широко используется определение кальпротектина (Ca²⁺) и Zn²⁺-связанного белка, синтезируемого в основном нейтрофилами, гиперпродукция которого достаточно точно отражает наличие кишечного воспаления. По данным М. Montalto и соавт. [45], чувствительность этого теста для определения ВЗК составляет 95%, а специфичность – 91%.

Однако диагностическая ценность любых инструментальных и лабораторных методов, направленных на выявление «специфического» поражения кишки у больных СпА, имеет серьезное ограничение, связанное с необходимостью исключения лекарственной патологии ЖКТ. Ведь подавляющее большинство больных СпА регулярно принимают НПВП, которые сами по себе могут вызывать поражение тонкой и толстой кишки.

Так, Е. Klingberg и соавт. [46] определили уровень фекального кальпротектина у 205 больных АС. Значительное повышение уровня (>50 мг/кг) отмечалось у 140 (68%) пациентов и хорошо коррелировало с активностью заболевания – в частности, с СОЭ и уровнем СРБ, но не с наличием симптомов со стороны ЖКТ. При этом содержание кальпротектина в сыворотке крови было нормальным или низким у 98% обследованных. Но однозначно трактовать эти данные как свидетельство сочетания АС и неспецифического воспаления кишечной стенки, конечно, нельзя. Оказалось, что максимальные уровни кальпротектина были отмечены у больных, регулярно принимавших НПВП. Поэтому, как отметили авторы исследования, диагностические возможности определения уровня фекального кальпротектина в качестве маркера субклинического кишечного воспаления могут быть реализованы лишь в случае прекращения приема НПВП.

Ведь хорошо известно, что НПВП могут вызывать и визуальные изменения слизистой оболочки тонкой кишки, и существенное повышение кальпротектина. Это подтверждают два масштабных исследования безопасности «коксибов» (целекоксиба и лумиракоксиба), проведенных на здоровых добровольцах. Так, у лиц, получавших «коксибы», частота визуальных изменений тонкой кишки, определяемых с помощью КЭ, была сопоставима с частотой аналогичных изменений у получавших ПЛ. Не было отличия от ПЛ и по уровню кальпротектина. Но в контрольных группах, которые представляли добровольцы, получавшие ибупрофен и напроксен, частота эрозий и язв слизистой оболочки была гораздо выше. У этих же лиц отмечалось значительное, в сравнении с ПЛ и «коксибами», повышение уровня фекального кальпротектина [33, 34]. Так, в исследовании J. Goldstein и соавт. [33] этот тест в сочетании с КЭ был проведен 408 добровольцам, которые в течение 2 нед получали целекоксиб, ибупрофен + омепразол или ПЛ. Доля лиц, у которых отмечалось хотя бы одно видимое повреждение слизистой оболочки, была 7,1; 25,9 и 6,4% соответственно; изменение уровня кальпротектина по сравнению с исходным уровнем у принимавших целекоксиб составило $+14,3 \pm 190,9$, ибупрофен $+115,8 \pm 166,6$, а ПЛ $-13,9 \pm 83,0$ мкг/мл ($p < 0,001$).

Очевидно, провести у больных СпА дифференциальную диагностику между «идиопатическим» поражением кишечника и лекарственной энтеропатией в реальной клинической практике очень сложно. Конечно, выявление характерной эндоскопической картины ВЗК в сочетании с типичными гистологическими изменениями (особенно если в биопсийном материале обнаружена гранулема) будет говорить в пользу первого диагноза. Но при наличии стертой и неспецифической картины поражения кишки — а таких случаев большинство — единственным методом для постановки правильного диагноза следует считать проведение диагностических мероприятий на фоне отмены НПВП. Правда, неясно, какой период «отмытки» от НПВП следует считать достаточным для исключения их негативного влияния. Ведь

на сегодняшний день нет определенных данных, как долго сохраняются эндоскопические изменения и повышение проницаемости слизистой оболочки кишки, связанные с НПВП-энтеропатией, при отмене препарата вызвавшей это осложнение.

Лечение

Ведение больных СпА с диагностированной патологией кишечника представляется сложной и еще не разработанной проблемой. Хотя многие препараты, используемые при РЗ, применяются также при лечении ВЗК, терапевтические подходы при этих нозологических формах во многом различаются. Поэтому столь важно определить «точки соприкосновения» — фармакологические группы, использование которых будет приемлемо с позиции эффективности и безопасности для больных с сочетанной патологией опорно-двигательного аппарата и ЖКТ (табл. 2).

Как было указано выше, НПВП, которые сегодня считаются патогенетическим средством для лечения СпА, могут вызывать обострение и осложнения при ВЗК. Следует отметить, что в ряде случаев НПВП (селективные ингибиторы ЦОГ2, «коксибы») могут использоваться у больных ВЗК. Речь идет о случаях аксиального и периферического артрита или выраженных артралгиях, возникших на фоне «эндоскопической ремиссии» основного заболевания, т. е. при отсутствии каких-либо значимых признаков поражения кишки, что подтверждено в ходе эндоскопического исследования. Имеется ряд клинических работ, показавших относительную безопасность «коксибов» в этой ситуации [47, 48]. Наиболее крупным из них является исследование W. Sandborn и соавт. [47], которые оценили возможность применения целекоксиба в дозе 200 мг/сут у 222 больных ВЗК. Все пациенты находились в состоянии эндоскопической ремиссии, но испытывали при этом выраженные артралгии. Применение НПВП позволило существенно улучшить состояние пациентов. При этом обострение основного заболевания в группе больных, получавших целекоксиб, отмечалось не чаще, чем в группе ПЛ. Так, через

Таблица 2 Сопоставление фармакотерапии СпА и ВЗК

Препараты	СпА	ВЗК	Примечание
НПВП	Препараты «первой линии»	В целом противопоказаны; могут вызвать обострение или серьезные осложнения	Имеются данные о возможности применения селективного ингибитора ЦОГ2 целекоксиба у больных ВЗК в состоянии эндоскопической ремиссии с артритами/артралгиями
ГК	Системное использование редко	Основное средство для лечения обострений	При ВЗК применяется в относительно высоких дозах, которые практически никогда не используются при лечении СпА
МТ	Используется при периферическом артрите; широко используется при ПсА	Используется относительно редко	МТ относительно часто вызывает НР у больных ВЗК (в сравнении с большими РЗ)
АЗА	Не применяется	Основной цитотоксический препарат при ВЗК	Имеются только ограниченные данные по использованию при СпА (АС, ПсА)
СУЛЬФ	Относительно часто применяется при периферических артритах	Широко используется при ВЗК (особенно ЯК), однако имеет ряд недостатков в сравнении с месалазином	Ряд экспертов предлагали СУЛЬФ в качестве средства для лечения НПВП-энтеропатии, однако четких данных о его эффективности нет
Месалазин	Не применяется	Широко используется в виде различных лекарственных форм	Нет данных об эффективности месалазина при СпА
Ингибиторы ФНО α	ЭТЦ, ИНФ, АДА широко используются	ИНФ и адалимумаб широко используются	Этанерцепт относительно малоэффективен при ВЗК

Примечание. МТ – метотрексат, АЗА – азатиоприн, СУЛЬФ – сульфасалазин, ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, ЭТЦ – этанерцепт.

2 нед ухудшение эндоскопической картины (появление отека, геморрагии и/или эрозий слизистой оболочки) было отмечено у 3% больных, получавших активное лечение, и у 4% получавших ПЛ.

Эти данные, конечно, расширяют возможности применения НПВП при сочетании ВЗК и СпА. Однако нужно учесть, что безопасность «коксибов» показана лишь в случае отсутствия эрозивно-язвенного поражения кишки. Но мы обсуждаем обратную ситуацию, когда у пациента со СпА имеется диагностированное поражение ЖКТ, которое может быть рассмотрено или в рамках бессимптомного/малосимптомного течения ВЗК, или как недифференцированное поражение кишечника, связанное с основным РЗ. Назначать или продолжать применение НПВП в этом случае будет, очевидно, небезопасно.

Основным средством для индукции ремиссии при умеренной и высокой активности ВЗК являются глюкокортикоиды (ГК) [49–52]. В зависимости от активности заболевания эти препараты используются в различной, обычно достаточно высокой по меркам ревматологической практики, дозировке – 1 мг/кг, с последующим (если достигнута ремиссия) снижением и полной отменой. Однако при СпА (в частности, при АС) эти препараты имеют очень ограниченное применение. По данным метаанализа С. Fendler и соавт. [53], нет четких доказательств, подтверждающих способность ГК замедлять рентгенологическое прогрессирование и развитие функциональной недостаточности при АС. Конечно, кратковременное использование ГК (особенно в высоких дозах) способно снизить активность заболевания, однако этот эффект является сугубо временным. При этом системное использование ГК при АС четко ассоциируется с серьезными НР, такими как эндокринные нарушения, остеопороз и глаукома [52, 53].

Важное место в лечении ВЗК занимают препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) – СУЛЬФ и месалазин. Согласно международным и российским рекомендациям, препараты 5-АСК следует применять как средство «первой линии» при низкой и умеренной активности заболевания. СУЛЬФ имеет одну из центральных позиций в спектре лекарств для лечения ЯК; при БК он также используется, однако, учитывая его фармакодинамику, лишь при толстокишечной форме этого заболевания [49, 50].

СУЛЬФ используется и для лечения АС, занимая нишу одного из немногих базисных противовоспалительных препаратов, нашедших применение при этом заболевании. Можно было бы предположить, что это лекарство станет удачным средством для фармакотерапии больных, имеющих сочетание СпА и ВЗК. Однако, к сожалению, терапевтические возможности СУЛЬФ весьма ограничены. В последние годы ревматологи явно «охладели» к этому препарату, поскольку он хотя и уменьшает активность АС (в частности, доказано снижение СОЭ), однако не влияет на прогрессирование, выраженность боли и функциональный статус в долгосрочной перспективе. В целом СУЛЬФ может быть полезен при периферическом артрите, но малоэффективен при аксиллярном поражении [52, 54].

При ВЗК, как было отмечено выше, «точкой приложения» СУЛЬФ является терапия воспаления толстого кишечника. При вовлечении в процесс более проксимальных

отделов ЖКТ (поражение которых типично для СпА) этот препарат значительно менее эффективен.

Вообще гастроэнтерологи отдают предпочтение месалазину: в отличие от СУЛЬФ, он может применяться при поражении илеоцекальной зоны и тонкой кишки и лучше переносится. Хотя, как показали результаты двух независимых метаанализов [55, 56], эффективность этого препарата в качестве средства для индукции ремиссии представляется достаточно спорной, тем не менее именно он вошел в европейские и отечественные рекомендации по лечению БК [49, 50].

Однако при лечении РЗ месалазин не может рассматриваться в качестве альтернативы СУЛЬФ, поскольку нет каких-либо данных о терапевтическом потенциале первого при патологии суставов и позвоночника. Имеется ограниченный и, к сожалению, негативный опыт использования месалазина при СпА. Голландские ученые J. van Denderen и соавт. [57] провели открытое 24-недельное исследование эффективности этого препарата в дозе 3–4 г/сут у 20 больных АС. Восемь больных прекратили лечение из-за НР (преимущественно со стороны ЖКТ). У оставшихся 12 пациентов на момент окончания исследования не было отмечено статистически значимой положительной динамики клинических и лабораторных показателей, за исключением СОЭ, которая в среднем снизилась с 29 до 24 мм/ч ($p=0,03$).

До появления генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) лечение больных с умеренной и высокой активностью БК было немислимо без назначения антимагнетита АЗА. Необходимость использования этого препарата (в комбинации с ГК) четко указана в современных рекомендациях [49, 50]. Правда, данные опубликованного в 2013 г. [58] метаанализа 13 исследований ($n=1211$), в которых АЗА или 6-меркаптопурин сравнивались с ПЛ или другими активными средствами (ИНФ, МТ и 5-АСК), демонстрируют достаточно скромные результаты. Так, суммарное число больных, у которых удалось достичь ремиссии БК при использовании АЗА, составило 48%, в то время как в группах ПЛ – 36%. АЗА не превосходил по эффективности МТ и 5-АСА и отчетливо уступал ИНФ. В то же время применение АЗА позволяет достоверно снизить потребность в ГК. Среди больных, получавших этот препарат, 64% смогли снизить дозу до уровня <10 мг в преднизолоновом эквиваленте; аналогичный эффект в группе ПЛ был достигнут лишь у 46% пациентов. При этом комбинация АЗА и ИНФ была достоверно эффективнее монотерапии ИНФ. АЗА в целом переносился хуже, чем ПЛ: число отмен из-за НР составило 10 и 5% соответственно (правда, это различие было статистически недостоверным).

Однако ревматологи практически никогда не используют АЗА для лечения СпА. Хотя в медицинской литературе можно найти отдельные упоминания об успешном применении этого препарата при ПсА и АС [59, 60], тем не менее четкие данные об эффективности и безопасности АЗА при этих заболеваниях отсутствуют.

С точки зрения формирования единого подхода при лечении больных с сочетанием АС и ВЗК более интересен другой представитель БПВП – МТ. При лечении ВЗК он рассматривается как препарат второй линии, который следует использовать при неэффективности или непереносимости АЗА [49, 50]. Имеется метаанализ 7 исследований, три из которых носили открытый характер

(суммарно 495 больных), в которых изучалась сравнительная эффективность МТ при БК. Он применялся в дозе от 12,5 до 25 мг/нед в виде различных лекарственных форм: перорально, внутримышечно и внутривенно; контроль составляли ПЛ, 5-АСК, АЗА и ИНФ. Не во всех работах МТ демонстрировал превосходство над ПЛ; он уступил 5-АСА и ИНФ, хотя в одном исследовании показал несколько лучший эффект, чем АЗА: доля достижения ремиссии составила 44 и 37%. При этом переносимость МТ оставляла желать лучшего — осложнения и прерывания терапии из-за непереносимости при его использовании отмечались существенно чаще, в сравнении с ПЛ и АЗА [61].

МТ широко используется в ревматологической практике, особенно при РА, где он является признанным «золотым стандартом» терапии [52]. Он достаточно широко применяется и при СпА, однако его терапевтическая ценность при разных нозологических формах этой группы может существенно отличаться. Так, хотя МТ иногда используется при АС (в случае периферического артрита), его эффективность при этом заболевании вызывает серьезные сомнения. Метаанализ трех РКИ, в которых МТ назначался больным АС (n=116), не показал значимого преимущества этого препарата в сравнении с контролем [62]. С другой стороны, при ПсА МТ более эффективен, обеспечивая умеренное, но статистически значимое улучшение [63].

Единственной группой препаратов, которые с успехом используются для лечения и СпА, и ВЗК, являются ингибиторы ФНО α . Конечно, и здесь есть определенные нюансы: так, этанерцепт, который хорошо зарекомендовал себя для лечения АС, оказался малоэффективен при БК [64, 65], но другие препараты этой группы, такие как ИНФ и АДА, с успехом используются при ВЗК и СпА. В последние годы было проведено несколько крупных исследований, убедительно подтвердивших способность этих препа-

ратов индуцировать и поддерживать ремиссию при БК [66].

ГИБП успешно используются для лечения СпА [52]. Правда, как показывают данные ряда клинических работ, применение ингибиторов ФНО α при АС в течение 1–2 лет не замедляет рентгенологическое прогрессирование АС [67, 68]. Но, с другой стороны, эти препараты хорошо контролируют активность, основные клинические симптомы и системные проявления СпА. Поэтому ГИБП представляются тем «мостиком», который позволит объединить терапию больных, имеющих сочетание СпА и ВЗК. Вероятно, именно ингибиторы ФНО α должны рассматриваться как средство выбора в тех случаях, когда у больного СпА выявляется бессимптомная или малосимптомная патология кишечника, которая может быть расценена как ранняя стадия ВЗК. Ведь применение НПВП в этом случае может представлять серьезную угрозу, а использование других препаратов для лечения ВЗК (5-АСК, ГК, АЗА и МТ) нецелесообразно для большинства пациентов со СпА.

В заключение можно сказать, что поражение кишечника при СпА представляется важной и во многом еще не изученной клинической проблемой, лежащей на стыке ревматологии и гастроэнтерологии. Несомненно, требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Прозрачность исследования

Обзор выполнен без спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова ВА, Бунчук НВ, редакторы. Ревматические болезни. Москва: Медицина; 1997. 509 с. [Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. *Revmaticheskie bolezni* [Rheumatic diseases]. Moscow: Medizina; 1997. 509 p.]
2. Peluso R, DiMinno M, Iervolino S, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:631408. doi: 10.1155/2013/631408
3. Van Praet L, Jacques P, van den Bosch F, Elewaut D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Apr 17;8(5):288–95. doi: 10.1038/nrrheum.2012.42
4. Orlando A, Renna S, Perricone G, Cottone M. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol*. 2009 May 28;15(20):2443–8. doi: 10.3748/wjg.15.2443
5. Smith R. The surgical relief of intestinal foci of infection in cases of arthritis deformans. *Ann Surg*. 1922;76(4):513–8. doi: 10.1097/00000658-192210000-00016
6. Tiwana H, Natt RS, Benitez-Brito R, et al. Correlation between the immune responses to collagens type I, III, IV and V and *Klebsiella pneumoniae* in patients with Crohn's disease and ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(1):15–23. doi: 10.1093/rheumatology/40.1.15
7. Costello ME, Elewaut D, Kenna TJ, Brown MA. Microbes, the gut and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):214. doi: 10.1186/ar4228
8. Ciccica F, Alessandro R, Rizzo A, et al. Macrophage phenotype in the subclinical gut inflammation of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):104–13. doi: 10.1093/rheumatology/ket323. Epub 2013 Sep 29.
9. Ciccica F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, et al. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1566–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202925. Epub 2013 Jun 5.
10. Martinez-Gonzalez O, Cantero-Hinojosa J, Paule-Sastre P, et al. Intestinal permeability in patients with ankylosing spondylitis and their healthy relatives. *Br J Rheumatol*. 1994;33(7):644–7. doi: 10.1093/rheumatology/33.7.644
11. Агабабова ЭР, Бунчук НВ, Кузин АВ, Румянцев ВА. Серонегативный спондилоартрит при болезни Крона. *Врач*. 2002;(9):12–15 [Agababova ER, Bunchuk NV, Kuzin AV, Romyantsev VA Seronegative spondyloarthritis in Crohn's disease. *Vrach*. 2002;(9):12–5. (In Russ.)].
12. Вороненко ВА, Гуляев СВ. Хроническое воспалительное поражение кишечника и серонегативные спондилоартриты. *Научно-практическая ревматология*. 2005;(5):67–9. [Voronenko VA, Gulyaev SV Chronic inflammation of the intestines and seronegative spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(5):67–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-47
13. Court-Brown WM, Doll R. Leukaemia and aplastic anaemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. 1957. *J Radiol Prot*.

- 2007;27(4B):B15–B154. doi: 10.1088/0952-4746/27/4B/001. Epub 2007 Nov 27.
14. Jayson M, Salmon P, Harrison W. Inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Gut*. 1970;11(6):506–11. doi: 10.1136/gut.11.6.506
 15. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1994;37(1):23–31. doi: 10.1002/art.1780370105
 16. Lee YH, Ji JD, Kim JS, et al. Ileocolonoscopy and histologic studies of Korean patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(6):473–6. doi: 10.3109/03009749709065722
 17. Porzio V, Biasi G, Corrado A, et al. Intestinal histological and ultrastructural inflammatory changes in spondyloarthropathy and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(2):92–8. doi: 10.3109/03009749709115825
 18. Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A, et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *J Rheumatol*. 2000;27(5):1241–6.
 19. Mielants H, Veys EM, de Vos M, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. *J Rheumatol*. 1995;22(12):2266–72.
 20. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol*. 1995;22(12):2273–8.
 21. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint. *J Rheumatol*. 1995; 22(12):2279–84.
 22. Van Praet L, van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):414–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202135. Epub 2012 Nov 8.
 23. Lamarque D, Nhieu JT, Breban M, et al. Lymphocytic infiltration and expression of inducible nitric oxide synthase in human duodenal and colonic mucosa is a characteristic feature of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2003;30(11):2428–36.
 24. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(10):963–70. doi: 10.1007/s00228-009-0719-3. Epub 2009 Aug 27.
 25. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):196–202. doi: 10.1016/S1542-3565(05)00980-8
 26. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8):1949–54. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02262.x
 27. Каратеев АЕ, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Применение капсульной эндоскопии для оценки влияния мелоксикама и диклофенака на слизистую оболочку тонкой кишки у больных с анкилозирующим спондилитом: первый опыт. Научно-практическая ревматология. 2011;(4):31–5. [Karateev AE, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. The use of capsule endoscopy to evaluate the effect of meloxicam and diclofenac on the mucosa of the small intestine in patients with ankylosing spondylitis: the first experience. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;(4):31–5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-4
 28. Davies N, Saleh J, Skjodt N. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J Pharm Pharm Sci*. 2000;3(1):137–55.
 29. Syer S, Wallace JL. Environmental and NSAID-enteropathy: dysbiosis as a common factor. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(3):377. doi: 10.1007/s11894-014-0377-1
 30. Allison M, Howatson A, Torrance C, et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1992;327(11):749–54. doi: 10.1056/NEJM199209103271101
 31. Sands G, Shell B, Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J*. 2012;6:44–9. doi: 10.2174/1874312901206010044. Epub 2012 May 11.
 32. Goldstein J, Eisen G, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(2):133–41. doi: 10.1016/S1542-3565(04)00619-6
 33. Goldstein J, Eisen G, Lewis B, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(10):1211–22. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03312.x
 34. Hawkey CJ, Eli C, Simon B, et al. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(5):536–44. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.023. Epub 2008 Jan 31.
 35. Tacheci I, Bradna P, Douda T, et al. NSAID-induced enteropathy in rheumatoid arthritis patients with chronic occult gastrointestinal bleeding: A prospective capsule endoscopy study. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:268382. doi: 10.1155/2013/268382. Epub 2013 Dec 7.
 36. Niccoli L, Nannini C, Cassara E, et al. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNF α drugs and therapy-induced changes. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(1):56–61. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01662.x. Epub 2011 Sep 14.
 37. Braun J, van der Heijde D, Doyle MK, et al. Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Arthritis Rheum*. 2009;61(8):1032–6. doi: 10.1002/art.24865.
 38. Vucelic B. Inflammatory bowel diseases: controversies in the use of diagnostic procedures. *Dig Dis*. 2009;27(3):269–77. doi: 10.1159/000228560. Epub 2009 Sep 24.
 39. Argüelles-Arias F, Rodriguez-Oballe J, Duarte-Chang C, et al. Capsule endoscopy in the small bowel Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:529136. doi: 10.1155/2014/529136. Epub 2014 Mar 11.
 40. Leighton JA, Legnani P, Seidman EG. Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: where we are and where we are going. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(3):331–7. doi: 10.1002/ibd.20058
 41. Dionisio P, Gurudu S, Leighton J, et al. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1240–8. doi: 10.1038/ajg.2009.713. Epub 2009 Dec 22.
 42. Li F, Gurudu S, de Petris G, et al. Retention of the capsule endoscope: a single-center experience of 1000 capsule endoscopy procedures. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(1):174–80. doi: 10.1016/j.gie.2008.02.037. Epub 2008 Jun 2.
 43. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41(2):483–95. doi: 10.1016/j.gtc.2012.01.007. Epub 2012 Feb 16.
 44. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, et al. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):162–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01556.x. Epub 2007 Oct 4.
 45. Montalto M, Gallo A, Santoro L, et al. Role of fecal calprotectin in gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharm Sci*. 2013;17:1569–82.
 46. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, et al. Calprotectin in ankylosing spondylitis—frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(4):435–44. doi: 10.3109/00365521.2011.648953. Epub 2012 Jan 10.

47. Sandborn W, Stenson W, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(2):203–11. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.002
48. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(2):311–7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00384.x
49. Белоусова ЕА. Европейский консенсус по лечению болезни Крона. Фарматека. 2008;156(2):52–7. [Belousova EA. European consensus for the treatment of Crohn's disease. *Farmateka.* 2008;156(2):52–7. (In Russ.)].
50. Белоусова ЕА. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. Фарматека. 2009;187(13):38–44. [Belousova EA. Recommendations for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Farmateka.* 2009;187(13):38–44. (In Russ.)].
51. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):590–9. doi: 10.1038/ajg.2011.70. Epub 2011 Mar 15.
52. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR Media; 2010. 752 p.]
53. Fendler C, Baraliakos X, Braun J. Glucocorticoid treatment in spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(5 Suppl 68):S139–42. Epub 2011 Oct 22.
54. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD004800.
55. Lim WC, Hanauer S. Aminosaliculates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8;(12):CD008870. doi: 10.1002/14651858.CD008870
56. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):617–29. doi: 10.1038/ajg.2011.71. Epub 2011 Mar 15.
57. Van Denderen JC, van der Horst-Bruinsma I, Bezemer PD, Dijkmans BA. Efficacy and safety of mesalazine (Salofalk) in an open study of 20 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2003;30(7):1558–60.
58. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;(4):CD000545. doi: 10.1002/14651858.CD000545.pub4
59. Le Quintrec JL, Menkes CJ, Amor B. Severe psoriatic rheumatism: treatment with azathioprine: report of 11 cases. *Rev Rheum Mal Osteoartic.* 1990;57(11):815–9.
60. Durez P, Horsmans Y. Dramatic response after an intravenous loading dose of azathioprine in one case of severe and refractory ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(2):182–4. doi: 10.1093/rheumatology/39.2.182
61. McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;(12):CD003459. doi: 10.1002/14651858.CD003459.pub3
62. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2):CD004524. DOI: 10.1002/14651858.CD004524.pub4
63. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):319–26. doi: 10.1136/ard.2011.150995. Epub 2011 Jul 28.
64. Senabre-Gallego JM, Santos-Ramirez C, Santos-Soler G, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:961–72. doi: 10.2147/PPA.S33109
65. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2001;121(5):1088–94. doi: 10.1053/gast.2001.28674
66. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD006893. doi: 10.1002/14651858.CD006893
67. Van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1324–31. doi: 10.1002/art.23471
68. Van der Heijde D, Salonen D, Weissman B, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R127. doi: 10.1186/ar2794. Epub 2009 Aug 24.

**Ответы на вопросы к лекции А.В. Смирнова, Ш.Ф. Эрдеса
«Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита
в клинической практике – значимость обзорного снимка таза» (с. 181)**

1. Двусторонний СИ стадии 3 слева и стадии 2 справа.
2. Артрит ТБС (сужены щели суставов, единичные кисты, небольшие остеофиты на краях суставной поверхности бедренной головки справа).
3. Лонное сочленение – изменений не выявлено.
4. Энтезиты в местах прикрепления связок к крыльям подвздошных костей и седалищной кости справа.
5. Синдесмофит бокового угла тела L_v слева.

Безопасность голимумаба по данным клинических исследований

Лукина Г.В., Сигидин Я.А.

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

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

Контакты: Галина Викторовна Лукина; gvl3@yandex.ru

Contact: Galina Lukina; gvl3@yandex.ru

Поступила 12.05.14

В обзоре представлен анализ исследований, посвященных безопасности применения голимумаба (ГЛМ) в ревматологии. Этот препарат был последним внедренным в практику ингибитором ФНО α , и поэтому оценка его переносимости особенно актуальна. Полученные в ходе крупных клинических исследований данные свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности ГЛМ. Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) были инфекции, в большинстве случаев нетяжелые. Частота инфекций при назначении ГЛМ в дозе 100 мг была выше, чем при его применении в дозе 50 мг. Общая частота злокачественных опухолей за период наблюдения до 160 нед не повысилась. Однако частота лимфом среди получавших ГЛМ в дозе 100 мг оказалась выше по сравнению с ГЛМ в дозе 50 мг, общей популяцией и особенно с группой плацебо. НР были равномерно распределены среди пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом. В целом полученные данные соответствуют материалам о безопасности ранее применявшихся ингибиторов ФНО α . Каких-либо принципиально новых НР не встретилось. Необходимо накапливать данные по применению ГЛМ в условиях реальной клинической практики, что позволит более объективно определить его место в современной терапии ревматических заболеваний.

Ключевые слова: голимумаб; безопасность; нежелательные реакции; ревматические заболевания.

Для ссылки: Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Безопасность голимумаба по данным клинических исследований. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):200–203.

GOLIMUMAB SAFETY ACCORDING TO CLINICAL FINDINGS

Lukina G.V., Sigidin Ya.A.

The review analyzes trials dealing with the safety of golimumab (GLM) used in rheumatology. This drug was the latest tumor necrosis factor α (TNF- α) inhibitor introduced into clinical practice and therefore the estimation of its tolerability is particularly relevant. The data obtained in large-scale clinical trials suggest that GLM has a good safety profile. The most common adverse events (AE) were infections, more often mild. The rate of infections was higher with the use of GLM 100 mg than with that of 50 mg. The overall cancer rate did not increase during a follow-up of less than 160 weeks. However, the rate of lymphomas in patients receiving GLM 100 mg proved to be higher than in those taking GLM 50 mg, in the general population, and in the placebo group in particular. AE were evenly distributed among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. Overall, the findings are in agreement with the data on the safety of previously used TNF- α inhibitors. No fundamentally new AE have been encountered. It is necessary to accumulate data on the use of GLM in real clinical practice, which will be able to more objectively define its place in the current therapy of rheumatic diseases.

Key words: golimumab; safety; adverse events; rheumatic diseases.

For reference: Lukina GV, Sigidin YaA. Golimumab safety according to clinical findings. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):200–203.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-200-203>

За последние 20 лет в лечении ревматоидного артрита (РА) и других ревматических заболеваний (РЗ) достигнуты огромные успехи. Это в первую очередь связано с разработкой широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), целенаправленно воздействующих на важнейшие звенья патогенеза РА [1, 2].

Первой и наиболее хорошо изученной биологической «мишенью» при РА оказался фактор некроза опухоли α (ФНО α). Этот цитокин не только обладает прямым провоспалительным и деструктивным действием в отношении всех компонентов сустава, но и индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов – интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6, ИЛ8 и др. [3, 4]. Эти свойства ФНО α послужили теоретическим обоснованием для формирования нового направления в лечении РА и других иммуновоспалительных РЗ – антицитокиновой терапии. В настоящее время в России официально зарегистрировано пять препаратов, ингибирующих биологическую

активность ФНО α : инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол и голимумаб (ГЛМ). Широкое использование ингибиторов ФНО α в терапии РА, анкилозирующего спондилита (АС), псориатического артрита (ПСА) и других воспалительных заболеваний суставов позволило принципиально усовершенствовать всю систему лечения этих болезней [5–7]. Антицитокиновая терапия позволяет за относительно короткий период значительно уменьшить клинико-лабораторные проявления заболевания и затормозить костную деструкцию. Достижение ремиссии стало реальной задачей практической ревматологии. Отмечено, что ингибиторы ФНО α уменьшают потребность больных РА в срочной медицинской помощи и улучшают их трудоспособность [8]. Смертность больных РА при лечении этими препаратами снижается (за счет сокращения причин смерти, не связанных с инфекциями) [9], что является ярким показателем их значения в лечении РЗ.

Ингибиторы ФНО α применяются в ревматологии около 15 лет; профиль их безопасности в целом хорошо изучен и считается сопоставимым для таких препаратов, как адалимумаб [10], цертолизумаба пэгол [11], этанерцепт [12] и инфликсимаб [13].

ГЛМ был последним внедренным в практику ингибитором ФНО α , он официально разрешен для клинического применения в России в мае 2012 г.

Этот препарат представляет собой моноклональное антитело к ФНО α , полностью состоящее из человеческого белка. Он способен связывать растворимую и мембранную формы ФНО α . ГЛМ рассчитан на внутривенное или на гораздо более удобное подкожное введение по 50 или 100 мг с 4-недельными интервалами. Указывалось, что при пре-клинических исследованиях он нейтрализовал ФНО α более эффективно, чем другие ингибиторы этого цитокина. Кроме того, лечебное действие ГЛМ у больных РА проявлялось при относительно низких концентрациях препарата в крови [14]. Период полувыведения из организма колеблется от 7 до 20 дней, в среднем составляя 12 дней.

В многоцентровом двойном слепом исследовании было показано, что ГЛМ вызывал значительное клиническое улучшение у больных РА, которые ранее были вынуждены прекратить лечение другими ингибиторами ФНО α (в большинстве случаев из-за неэффективности). Переносимость препарата была хорошей, ни в одном случае не отмечено его отмены в связи с нежелательными реакциями (НР) [15].

В исследовании E. Keystone и соавт. [16], включавшем 444 больных активным РА с недостаточным лечебным эффектом метотрексата (МТ), отмечено, что через 14 нед лечения клиническое улучшение при монотерапии ГЛМ достигалось чаще, чем при монотерапии МТ. Сочетание ГЛМ (как 50 мг, так и 100 мг каждые 4 нед подкожно) с МТ значительно превосходило эффект монотерапии МТ. Комбинация этих препаратов сопровождалась, однако, учащением НР.

Поскольку ГЛМ был разработан позднее других ингибиторов ФНО α , то особенности его клинического применения, в том числе безопасность, изучены не столь полно. Поэтому их анализ представляется очень актуальной задачей.

Важные данные о безопасности ГЛМ были получены в ходе плацебоконтролируемых и открытых испытаний этого препарата с длительностью до 160 нед [17]. К ним относятся основные исследования ГЛМ при РА (GO-BEFORE, GO-FORWARD, GO-AFTER), при ПсА (GO-REVEAL) и при АС (GO-RAISE). Они включали рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые периоды его изучения, после которых следовали длительные открытые периоды наблюдения, в значительной степени направленные на оценку безопасности лечения. Ниже мы приводим обобщенную характеристику НР, встретившихся при назначении ГЛМ.

В ходе указанных выше пяти исследований 639 пациентов получали плацебо (ПЛ), 1226 – ГЛМ подкожно в дозе 50 мг, и 1501 – ГЛМ подкожно в дозе 100 мг. Некоторые пациенты были отнесены более чем в одну группу в связи с досрочным изменением режима терапии, переходом в другие группы и/или изменением дозы ГЛМ. Больные РА составляли среди них 66,9%, АС – 15,5%, ПсА – 17,6%.

В течение 16-недельного плацебоконтролируемого периода число пациентов, у которых были зарегистрированы НР (одна и более), оказалось сопоставимым во всех группах: ПЛ – 64,2%, ГЛМ в дозе 50 мг – 67,9% и ГЛМ

в дозе 100 мг – 65,7%. Наиболее распространенными НР были инфекции. При назначении ГЛМ более чем у 5% пациентов отмечались только инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и тошнота. Серьезные НР (СНР) в этот период наблюдения были зарегистрированы при назначении ПЛ у 4,9%, ГЛМ 50 мг – у 4,4% и ГЛМ 100 мг – у 3,6% пациентов. В связи с этим прекратили лечение досрочно 2,8; 2,6 и 1,8% больных соответственно. Наиболее распространенными СНР также были инфекции.

До 160-й недели развитие хотя бы одной НР было зарегистрировано у 73,6; 85,6 и 86,7% больных, получавших ПЛ (средняя продолжительность наблюдения 28,1 нед), ГЛМ 50 мг (93,4 нед) и ГЛМ 100 мг (115,1 нед) соответственно. В целом НР были равномерно распределены среди пациентов с РА, ПсА и АС.

НР, зарегистрированные до 160-й недели более чем у 5% пациентов в каждой из сравниваемых групп, по своему характеру были сопоставимы с НР, встретившимися во время плацебоконтролируемого периода. Во всех группах наиболее распространенными НР оставались инфекции (ПЛ – 34,6%; ГЛМ 50 мг – 60,4%; ГЛМ 100 мг – 64,3%). Таким образом, количество инфекций при использовании ГЛМ было практически в два раза больше, чем в группе ПЛ. Следует иметь в виду, однако, что продолжительность наблюдения среди леченных ГЛМ была в 3–4 раза больше, чем у получавших ПЛ. Скорректированная по времени лечения частота инфекций при назначении ГЛМ в дозе 100 мг была выше, чем при его применении в дозе 50 мг: 5,09 на 100 пациенто-лет и 3,03 на 100 пациенто-лет соответственно. Интересно, что частота инфекций в группе ПЛ при этом оказалась максимальной – 5,31 на 100 пациенто-лет.

Среди получавших ГЛМ пациентов серьезные инфекции при РА встречались чаще (9,1%), чем у больных ПсА (2,5%) и АС (4,8%). Серьезные инфекции, но не инфекции в целом или оппортунистические инфекции, чаще встречались у леченных ГЛМ пациентов, которые в начале исследования получали внутрь глюкокортикоиды, но это различие не достигло степени достоверности.

ФНО α участвует в развитии иммунных реакций против инфекций, и поэтому применение его ингибиторов в качестве лечебного средства приводит к снижению иммунной защиты организма и повышению его восприимчивости к различным инфекциям, включая туберкулез [18, 19]. Реактивация инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*, является одним из наиболее серьезных осложнений у пациентов, получающих ингибиторы ФНО α . Тщательный скрининг, направленный на выявление латентной туберкулезной инфекции и раннюю диагностику случаев активного туберкулеза, позволяет оценить целесообразность назначения ГИБП и профилактического применения противотуберкулезных средств, приводя к снижению заболеваемости и смертности [20].

Традиционно скрининг на наличие активного или латентного туберкулеза проводили с использованием кожной туберкулиновой пробы (проба Манту), которая, однако, имеет ряд ограничений. Они включают как ложноположительные реакции у получивших ранее вакцину BCG, так и ложноотрицательные у иммунокомпрометированных больных [20]. Кроме того, нередко возникают разногласия в количественной оценке пробы Манту. Новые методы тестирования на туберкулез, включая интерфероновый тест (QFT-GIT) [21] и тест T-SPOT.TB, основанный на иммуноферментном анализе [22], характеризуются более высо-

кой чувствительностью и специфичностью в отношении выявления латентной туберкулезной инфекции.

С целью уменьшить риск развития туберкулеза в рамках программы исследований ГЛМ применялась новая комплексная программа скрининга этого заболевания, включавшая три теста (интерфероновый, кожная туберкулиновая проба и рентгенография грудной клетки) и последующий тщательный мониторинг [23]. Эта стратегия была разработана в связи с тем, что для изучения ГЛМ предполагалось включение большого количества пациентов из стран, эндемичных по туберкулезу. При этом известно, что риск активного туберкулеза, связанного с применением ингибиторов ФНО α , значительно превышает фоновую частоту заболевания [24]. Частота выявления латентного туберкулеза в исследованной популяции составила 13,8% (317 человек). Из них положительные результаты интерферонового теста были у 161, кожной туберкулиновой пробы – у 215, обоих тестов – у 59.

В ходе данной программы у 5 пациентов был диагностирован активный туберкулез, несмотря на отрицательные результаты кожной туберкулиновой пробы и интерферонового теста до лечения. Все эти 5 случаев наблюдались в регионах, эндемичных по туберкулезу. Два из них были зарегистрированы на Филиппинах, где частота туберкулеза одна из самых высоких в Азии: 290 на 100 тыс. в 2007 г. [25]. Остальные случаи были установлены в Тайване, Южной Корее и Украине, где частота туберкулеза составляет около 70, 90 и 100 на 100 тыс. соответственно, что значительно выше, чем в США (5,1 на 100 тыс. в 2007 г.). В трех случаях была предположена первичная инфекция, остальные два были расценены как реактивация латентного туберкулеза.

В то же время среди 317 больных с латентным туберкулезом, которым одновременно с ГЛМ был назначен изониазид, развития активного туберкулеза в течение 1 года не было зарегистрировано ни у одного пациента.

При более длительном наблюдении (до 160 нед) туберкулез был диагностирован у 15 пациентов с РА и одного с АС. Чаще всего встречался легочный туберкулез, все пациенты проживали за пределами Северной Америки (в Азии, Европе и Южной Америке). Более высокая частота туберкулеза (0,35 на 100 пациенто-лет) и оппортунистических инфекций (0,24 на 100 пациенто-лет) наблюдалась при применении ГЛМ в дозе 100 мг в сравнении с его дозой 50 мг (0,17 на 100 пациенто-лет и 0,13 на 100 пациенто-лет). Соответствующие показатели в группе ПЛ были достоверно ниже [17].

Серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы в группах ПЛ у 57 (8,9%) пациентов, ГЛМ 50 мг – у 192 (15,4%) и ГЛМ 100 мг – у 325 (21,7%). Среди них 31 (4,9%), 92 (7,4%) и 158 (10,5%) пациентов соответственно прекратили прием исследуемого препарата досрочно в связи с развитием НР.

До 160-й недели умерли 22 пациента: один из группы ПЛ (0,16%), 7 (0,5%) получавших ГЛМ в дозе 50 мг и 14 (0,9%) леченных ГЛМ в дозе 100 мг. Скорректированная по времени частота летальных исходов составила 0,52 на 100 пациенто-лет для плацебоконтролируемого периода и 0,41 на 100 пациенто-лет для периода до 160 нед среди пациентов, получавших ГЛМ в дозе 100 мг. В группе леченных ГЛМ по 50 мг она оказалась несколько меньше (0,27 и 0,30 на 100 пациенто-лет соответственно). Статистически достоверных различий между группами с применением различных доз ГЛМ, а также между ними и группой ПЛ получено не было.

Причинами смерти были сердечно-сосудистые осложнения у 6 пациентов, злокачественные опухоли – у 5, инфекции – у 3, гипогликемическая кома, передозировка препарата и гепатит, не связанный с лечением несчастный случай – по одному. У 4 больных причина смерти осталась неизвестной. Доля умерших пациентов, получавших ГЛМ, была выше в группе с РА (1,2%), по сравнению с ПсА (0,5%). Среди больных АС случаев смерти не было.

Общая частота злокачественных опухолей за период наблюдения (160 нед) во всех группах не повысилась. Аналогичные результаты были получены для немеланомного рака кожи. Однако частота лимфом в течение периода наблюдения оказалась выше среди получавших ГЛМ в дозе 100 мг (0,18 на 100 пациенто-лет), по сравнению с ГЛМ в дозе 50 мг (0,04 на 100 пациенто-лет), общей популяцией США и особенно с группой ПЛ (не было ни одного случая лимфом). Период, в течение которого развивались лимфомы, был различным: в течение 1 года – два пациента, 2 лет – два, 3 лет – один, 4 лет – два.

Среди пациентов, получавших ГЛМ, развитие аутоиммунных осложнений регистрировалось редко: волчаночноподобный синдром – 1 (0,05%); системная красная волчанка – 1 (0,05%); пустулезный псориаз – 11 (0,5%); васкулитная сыпь – 4 (0,2%); васкулит с антителами к цитоплазме нейтрофилов – 1 (0,05%). Ни у одного из пациентов группы ПЛ таких НР не было. Не было зарегистрировано также анафилактических реакций или реакций типа сывороточной болезни.

Демиелинизация была зарегистрирована только у трех пациентов с РА, получавших ГЛМ в дозе 100 мг, что составляет 0,12 на 100 пациенто-лет.

При длительном (до 160 нед) применении ГЛМ у 5 пациентов развились СНР со стороны печени и желчевыводящих путей с превышением уровнем аланинаминотрансферазы верхней границы нормы в 3 раза и более. Среди них у двух пациентов (по одному с РА и АС) был зарегистрирован холелитиаз, у одного больного АС – стеноз печеночного протока, у одного пациента с РА – острый гепатит с развитием печеночной недостаточности. После биопсии печени у него началось внутрибрюшное кровотечение, и впоследствии больной умер. У одного пациента с АС было отмечено бессимптомное увеличение содержания уровней аланин- и аспартатаминотрансферазы, превышавшее верхнюю границу нормы более чем в 5 раз

Реакции в месте инъекций были преимущественно легкой степени выраженности и встретились при назначении ГЛМ 100 мг у 6,7%, ГЛМ 50 мг – у 4,7%, ПЛ – у 2,2%. Только у одного пациента после инъекции 100 мг ГЛМ была зарегистрирована тяжелая реакция в месте инъекции, приведшая к отмене препарата.

Таким образом, полученные в ходе клинических исследований данные о переносимости ГЛМ соответствуют материалам о безопасности ранее применявшихся ингибиторов ФНО α [26–28]. Каких-либо принципиально новых НР не зарегистрировано.

Обладея значительным клиническим эффектом и благоприятным профилем безопасности, ГЛМ заслуживает более широкого внедрения в терапию РА, ПсА и АС. В настоящее время необходимо накапливать данные по его применению в условиях реальной клинической практики, которые позволят более объективно определить место ГЛМ в терапии РЗ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370:1861–74. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60784-3
- Насонов ЕЛ. Перспективы лечения ревматических заболеваний в начале 21 века. *Терапевтический архив*. 2011;(5):5–9. [Nasonov EL. Prospects for treatment of rheumatic diseases in the early 21st century. *Terapevticheskii arkhiv*. 2011;(5):5–9. (In Russ.)].
- Feldman M, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol Rev*. 2008;223:7–19. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00626.x
- Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10:308–15. doi: 10.1016/j.coph.2010.01.005
- Насонов ЕЛ. Место голимумаба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;51(Прил. 3):2–10. [Nasonov EL. Place of golimumab in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(Прил. 3):2–10. (In Russ.)].
- Эрдес ШФ. Применение голимумаба при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2012;51(Прил. 3):11–6. [Erdes ShF. The use of golimumab in ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(Прил. 3):11–6. (In Russ.)].
- Коротаяева ТВ. Результаты оценки эффективности и безопасности голимумаба — нового ингибитора фактора некроза опухоли альфа в лечении псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2012;51(Прил. 3):17–22. [Korotayeva TV. The results of evaluation of the effectiveness and safety of golimumab — new inhibitor of tumor necrosis factor Alfa treatment of psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(Прил. 3):17–22. (In Russ.)].
- Beevor CP, Hull R, Thomas A, et al. Anti TNFa therapy reduce emergency health services usage. *Ann Rheum Dis*. 2006;65 Suppl II:176.
- Gomez-Reino JJ, Dasgupta B, Haugeberg G, et al. Mortality rate is reduced in RA patients treated with TNF antagonists. Data from Biobadaser. *Ann Rheum Dis*. 2006;65 Suppl II:318.
- Abbott Laboratories. Humira (adalimumab) [highlights of prescribing information]. Last revised September 2012. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125057s232lbl.pdf (accessed 17 Apr 2013).
- UCB Inc. Cimzia (certolizumab) [highlights of prescribing information]. Last revised November 2012. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125160s189lbl.pdf (accessed 17 Apr 2013).
- Amgen Wyeth, manufactured by Immunex. Enbrel (etanercept) [highlights of prescribing information]. Last revised December 2012. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103795s5507lbl.pdf (accessed 17 Apr 2013).
- Janssen Biotech, Inc. Remicade (infliximab) [highlights of prescribing information]. Last revised March 2013. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103772s5345lbl.pdf (accessed 17 Apr 2013).
- Zhou H, Xu Z, Rahman MU, et al. Exposure–efficacy assessment of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:514.
- Smolen J, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab, a new human anti-TNF-alpha monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis*. 2008;67 Suppl II:50–1.
- Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a new human anti-TNF-alpha monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:789–96. doi: 10.1136/ard.2008.099010
- Kay J, Fleischmann R, Keystone E, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. Published Online First: doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204195
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122–7. doi: 10.1002/art.11137
- Насонов ЕЛ, Козлов РС, Якушин СБ. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит вооружен. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006;(4):1–11. [Nasonov EL, Kozlov RS, Yakushin SB. Infectious complications of therapy of tumor necrosis factor blockers: forewarned — is forearmed. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2006;(4):1–11. (In Russ.)].
- Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 Suppl:i2–29. doi: 10.1136/ard.2009.123885
- Cellestis. QuantiFERON-TB Gold clinicians guide and QuantiFERON-TB Gold In-Tube method package insert. Available from: www.cellestis.com
- Oxford Immunotec. T-SPOT.TB. Available from: http://www.oxfordimmunotec.com/T-SPOT_International
- Hsia E, Cush J, Eric L, et al. Comprehensive tuberculosis screening program in patients with inflammatory arthritides treated with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in phase III clinical trials. *Arthritis Care Res*. 2013 Feb;65(2):309–13. doi: 10.1002/acr.21788
- Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, et al.; on behalf of the BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1766–72. doi: 10.1002/art.21043
- Available from: www.who.int/tb/country/data/download/en/index.html
- Janssen Biotech, Inc. Simponi (golimumab) [highlights of prescribing information]. Last revised November 2012. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125289s070lbl.pdf (accessed 17 Apr 2013).
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2
- Kay J, Rahman MU. Golimumab: A novel human anti-TNF-alpha monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. *Core Evid*. 2010;4:159–70.

Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике

Каледа М.И., Никишина И.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: Мария Игоревна Каледа;
kaleda-mi@yandex.ru

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

Поступила 12.12.14

Представлены результаты проспективного исследования эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) системного ювенильного артрита. Проанализировано влияние на эффективность терапии таких факторов, как возраст дебюта заболевания, длительность заболевания на момент начала терапии ТЦЗ, число системных проявлений и активность суставного синдрома, предшествующий опыт применения других генно-инженерных биологических препаратов. Кроме того, проведен анализ безопасности длительного применения ТЦЗ, причин отмены и возможности возобновления терапии, путей повышения эффективности лечения.

Ключевые слова: системный вариант ювенильного артрита; тоцилизумаб; эффективность; безопасность.

Для ссылки: Каледа МИ, Никишина ИП. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):204–213.

EFFICACY AND SAFETY OF TOCILIZUMAB IN CHILDREN WITH SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS IN CLINICAL PRACTICE

Kaleda M.I., Nikishina I.P.

The paper presents the results of a prospective trial of the efficiency and safety of tocilizumab (TCZ) therapy for systemic juvenile arthritis. It analyzes the impact of factors, such as age at onset of the disease, its duration at the time of TCZ therapy initiation, the number of systemic manifestations, activity of arthritis, and previous experience in using other biological agents, on the efficiency of the therapy. Moreover, the safety of long-term TCZ usage, reasons for discontinuation of the therapy, its resumption possibilities, and ways of enhancing therapeutic effectiveness are analyzed.

Key words: systemic juvenile arthritis; tocilizumab; efficacy; safety.

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP. Efficacy and safety of tocilizumab in children with systemic juvenile arthritis in clinical practice. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):204–213

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-204-213>

Системный вариант ювенильного артрита (сЮА) является самым сложным по патогенезу, тяжелым по течению и неблагоприятным по прогнозу из всех вариантов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Сложность ведения пациентов с сЮА обусловлена тяжелыми системными проявлениями заболевания – полисерозитами, фебрильной лихорадкой, быстрым прогрессированием деструктивного артрита и развитием опасных для жизни осложнений – синдрома активации макрофагов (САМ), амилоидоза внутренних органов [1–3]. Несмотря на то что увеличение арсенала препаратов для лечения сЮА позволило улучшить его прогноз, в целом результаты терапии до недавнего времени не внушали оптимизма. Возможности терапии сЮА существенно расширились благодаря выявлению ведущей роли интерлейкина 6 (ИЛ6) в развитии лихорадки, стимуляции выработки острофазовых белков гепатоцитами, конкурентной ингибиции синтеза альбумина и трансферрина, генезе анемии и тромбоцитоза, снижении выработки адренокортикотропного гормона, кортизола и гормона роста, развитии амилоидоза [4–6]. Эти данные позволяют предположить, что подавление активности ИЛ6 может стать перспективным методом лечения [7], что подтверждается результатами международных клинических исследований эффективности и безопасности

тоцилизумаба (ТЦЗ), послуживших доказательной базой для регистрации этого препарата при сЮА [8–13].

В детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой ТЦЗ при сЮА начал применяться с ноября 2009 г., т. е. с момента появления этого препарата на фармацевтическом рынке в Российской Федерации и за 3 года до официального одобрения использования ТЦЗ по педиатрическим показаниям. К этому времени в клинической практике был накоплен обширный опыт вторичной неэффективности при сЮА генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α , назначение которых может даже индуцировать парадоксальное развитие тяжелых полисерозитов. Это требовало внесения принципиальных коррективов в схемы лечения сЮА и послужило обоснованием для применения ТЦЗ в рамках научного исследования, одобренного локальным этическим комитетом и ученым советом института. В статье представлены результаты проспективного исследования эффективности и безопасности ТЦЗ при сЮА, проведенного на базе детского отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Материал и методы

Включены 49 пациентов с диагнозом сЮА, верифицированным согласно критери-

ям Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) [14], которым был назначен ТЦЗ в связи с неэффективностью «стандартной» противоревматической терапии (табл. 1).

В исследуемой группе пациентов преобладали девочки. Почти половина пациентов заболели до 3-летнего возраста, при этом в 71,1% случаев возраст начала терапии ТЦЗ составил >6 лет. 44,4% больных на момент начала терапии ТЦЗ имели продолжительность заболевания <3 лет. 41 из 49 пациентов имел системные проявления заболевания перед первой инфузией ТЦЗ, в среднем их число составило 2,96, варьируя от 1 до 6 (рис. 1).

62,2% больных имели 3-ю степень активности, остальные – 2-ю. У 2/3 пациентов была I или II рентгенологическая стадия, у двоих на момент начала терапии

сформировались тяжелые деструктивные изменения тазобедренных и мелких суставов кистей, соответствующие IV рентгенологической стадии. Большинство пациентов (61,2%) относились ко II функциональному классу.

Все пациенты до начала терапии ТЦЗ получали «традиционную» противоревматическую терапию, включающую различные НПВП – 100%, ГК – 75,5% и БПВП – 97,9%, из них 13 имели опыт применения только одного, 27 – двух, 6 – трех, 2 – четырех БПВП. 47 больных получали метотрексат, 31 – циклоспорин А, 7 – сульфасалазин, 4 – лефлуномид, 3 – циклофосфан, 3 – аминохинолиновые препараты, 1 – мофетила микофенолат.

На момент начала терапии 45 пациентов получали метотрексат в средней дозе 14,75 мг/м² поверхности тела в неделю, один – комбинированную базисную терапию метотрексатом и циклоспорином А, одному пациенту метотрексат был назначен одновременно с ТЦЗ, один принимал лефлуномид. НПВП на момент начала терапии получали 45 (91,8%) пациентов, пероральную терапию ГК в средней дозе 0,46±0,08 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон – 37 (75,6%) пациентов, при этом 8 из них получали >0,5 мг/кг в сутки, двое – 1,0 мг/кг в сутки.

Предшествующий опыт применения других ГИБП имели 18 (36,7%) пациентов – суммарное количество назначений составило 23 (инфликсимаб – 10, адалимумаб – 3, этанерцепт – 5, абатацепт – 2, ритуксимаб – 3), 13 больных получали ранее по одному ГИБП, 5 – по два ГИБП.

ТЦЗ используется с ноября 2009 г. по протоколу, одобренному локальным этическим комитетом и ученым советом Института от 17.11.2009 г. с соблюдением необходимой процедуры подписания информированного согласия. На начальных этапах ТЦЗ вводился в дозе 8 мг/кг с интервалом 4 нед в соответствии с утвержденными схемами применения препарата у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, основанными на его фармакокинетике. При недостаточном эффекте проводилось увеличение дозы препарата и/или сокращение интервала между инфузиями. С ноября 2012 г., после регистрации ТЦЗ по показанию сЮА в Российской Федерации, препарат применялся в дозе 10–12 мг/кг на инфузию у пациентов с массой тела <30 кг, 8 мг/кг на инфузию при массе тела >30 кг с интервалом в 2 нед, который пролонгировался до 3–4 нед по мере достижения устойчивого терапевтического эффекта.

Таблица 1 Демографическая и клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Пол, n (%):	
мужской	21 (42,9)
женский	28 (57,1)
Возраст дебюта, мес*	41 [23; 62]
Продолжительность заболевания, мес*	45 [15; 97]
Возраст на момент начала терапии ТЦЗ, мес*	76 [24; 207]
Системный счет*	2,96 [1,5; 4,0]
Число активных суставов*	12,0 [5,0; 25,0]
Число суставов с ограничением функции*	12,0 [4,0; 30,0]
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	15 (30,6)
II	19 (38,8)
III	13 (26,5)
IV	2 (4,1)
СОЭ, мм/ч*	40 [25; 54]
СРБ, мг/л*	96,4 [61,5; 158,0]
Ферритин, нг/мл*	230,0 [156,75; 567,5]
Общая оценка активности болезни врачом, мм ВАШ*	65 [52; 80]
Предшествующая терапия, n (%):	
НПВП	45 (91,8)
ГК	37 (75,5)
БПВП	48 (98,0)
ГИБП	18 (36,7)

Примечание.* – данные представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. ВАШ – визуальная аналоговая шкала, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды, БПВП – базисные противовоспалительные препараты.

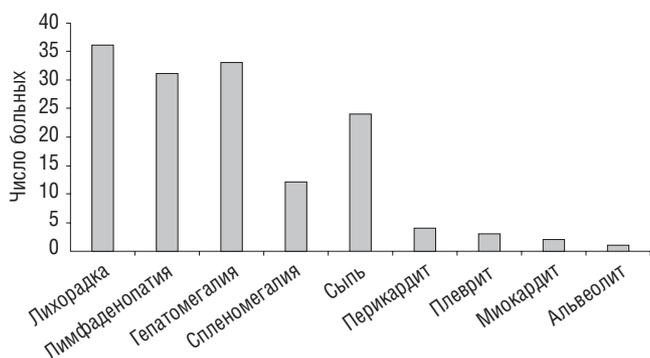


Рис. 1. Структура системных проявлений на момент начала терапии ТЦЗ

Результаты

Уже после первой инфузии лихорадка купировалась у 35 из 36 пациентов, через 1 мес существенно уменьшилось число системных проявлений и были купированы полисерозиты; число пациентов, имевших сыпь, уменьшилось с 24 (48,9%) до 5 (10,2%). Размеры печени и селезенки нормализовались практически в половине случаев. В дальнейшем из системных проявлений чаще всего наблюдались гепатомегалия, лимфаденопатия и сыпь, не определяющие тяжесть состояния пациентов (рис. 2). На 6-м месяце терапии у одного пациента зафиксирован инструментально подтвержденный эпизод перикардита, хронологически совпавший с увеличением интервала между инфузиями. Следует отметить, что при длительном наблюдении (>1 года) эпизоды сыпи носили спонтанный характер, не имели четкой связи с интервалом между инфузиями, не сопровождалась иными признаками активности заболевания.

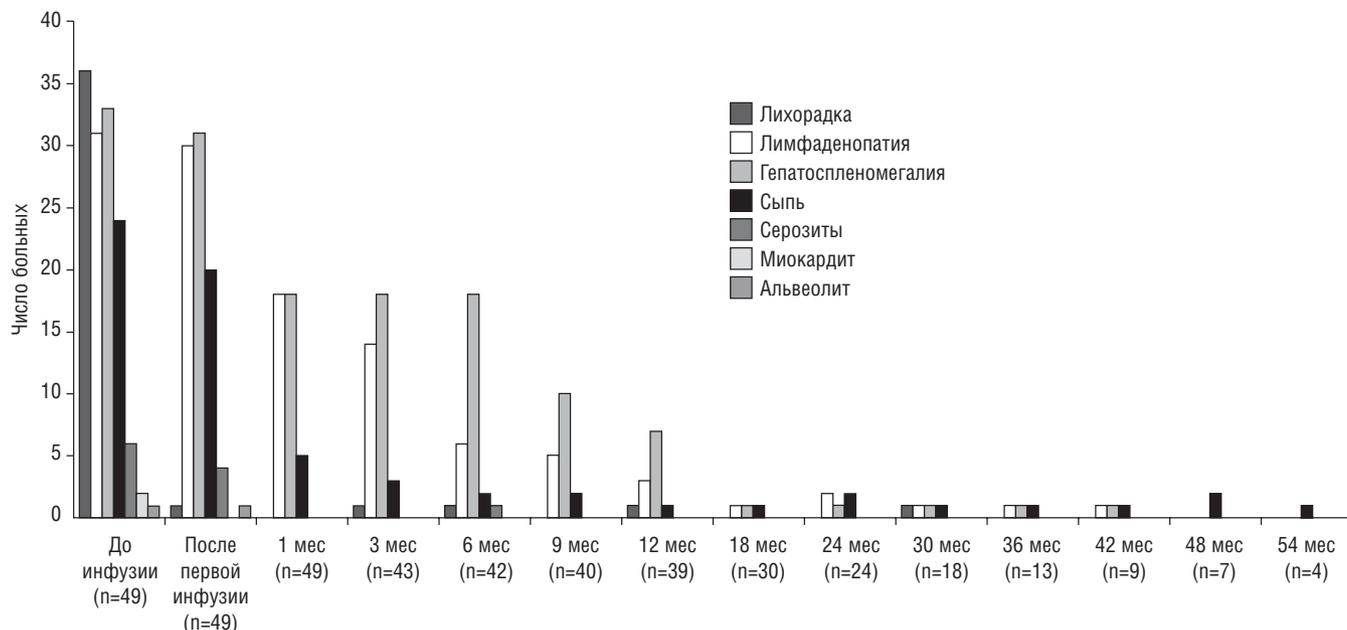


Рис. 2. Динамика системных проявлений сЮА на фоне терапии ТЦЗ

Через 1 мес от начала терапии число больных без активного артрита составляло 6 (14,3%), медиана числа активных суставов (ЧАС) – 8,0 [2,0; 15,0], числа суставов с ограничением функции (ЧСОФ) – 10,5 [4,0; 19,0]; через 6 мес – 15 (35,7%), 2,0 [0; 6,0] и 5,0 [2,0; 12,0]; к 12 мес терапии – 18 (46,2%), 0,5 [0; 2,5] и 2,0 [0,5; 7,0]; к 24 мес – 18 (75%), 0 [0; 1,0] и 2,0 [1,5; 7,5] соответственно (рис. 3). Следует отметить, что быстрее всего на фоне терапии ТЦЗ купировался артрит мелких суставов кистей и стоп, локтевых, коленных, голеностопных суставов. Медленнее всего развивался ответ при вовлечении в патологический процесс лучезапястных, межзапястных, тазобедренных суставов и шейного отдела позвоночника. Обращено внимание на более длительное развитие положительной динамики у пациентов с синовиальными кистами (12 человек). Четверо из них прекратили терапию в первые 3 мес в связи с инфузионными реакциями, из оставшихся 8 только у троих сформировалась ремиссия

к 12 мес терапии. Интересно, что при наличии межмышечных синовиальных кист отсутствовала лабораторная активность заболевания и в большинстве случаев существенно не страдала функция суставов, а также не было болевого компонента.

При динамическом рентгенологическом исследовании у 10 пациентов выявлено прогрессирование эрозивного артрита в запястьях с уменьшением их высоты, у 10 – прогрессирование деструкции тазобедренных суставов, у 8 пациентов дошкольного возраста отмечался ускоренный рост костей запястий. В большинстве случаев отсутствовала корреляция между прогрессированием рентгенологических изменений и клинической активностью артрита.

За период наблюдения отмечена положительная динамика функционального статуса пациентов. На момент начала терапии 2 из 49 (4,1%) пациентов имели I функциональный класс, 30 (61,2%) – II функциональный класс,

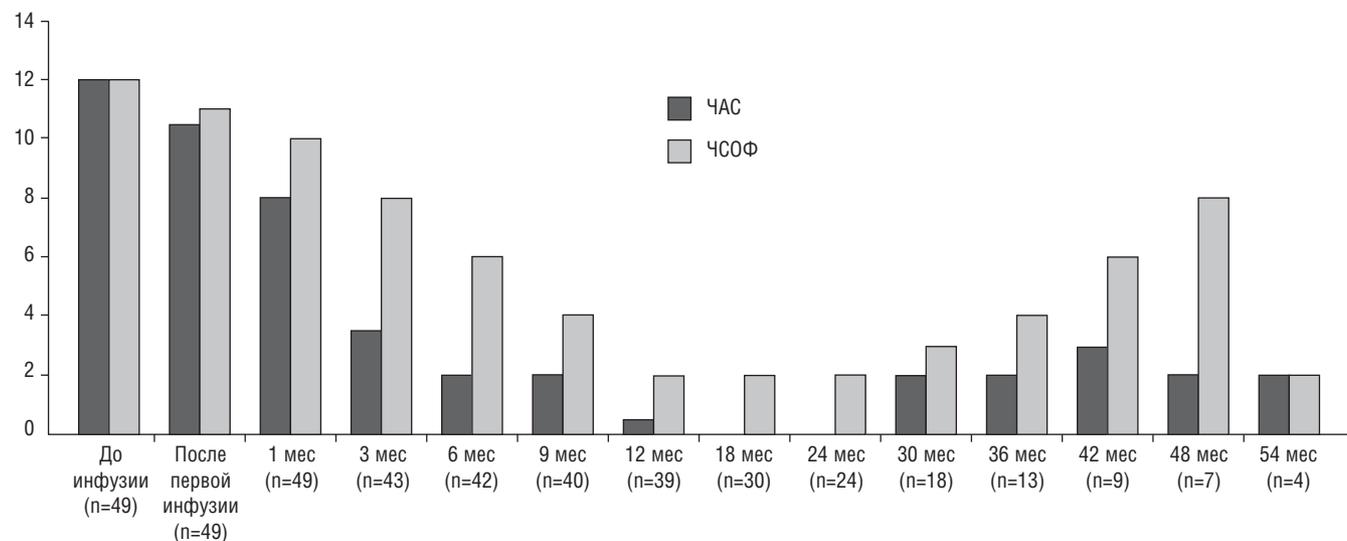


Рис. 3. Динамика суставного статуса на фоне лечения ТЦЗ

17 (34,7%) – III. Через 12 мес – 18 (46,2%), 12 (30,8%) и 9 (23,1%), через 24 мес – 18 (75%), 4 (16,7%) и 2 (8,3%), через 36 мес – 6 (46,2%), 5 (38,5%) и 2 (15,4%) соответственно. Следует отметить, что зафиксированная у ряда пациентов отрицательная динамика по функциональному статусу обусловлена прогрессированием деструкции тазобедренных и лучезапястных суставов.

Поскольку в исследовании не ставилась задача оценить влияние ТЦЗ на состояние минеральной плотности кости (МПК), то динамику денситометрических показателей удалось оценить только у 15 пациентов из 38 продолжающих терапию. У 8 из них на момент начала терапии был выявлен остеопороз (Z-критерий в интервале от -3,0 до -6,8 SD), у 5 – остеопения (Z-критерий

в интервале от -1,5 до -2,5 SD), у двоих МПК соответствовала возрастной норме. За период наблюдения нарастание остеопении зарегистрировано у 4, нарастание остеопороза – у двух пациентов (-3,0 и -3,5 SD исходно, -5,3 и -5,6 SD на 4-м году терапии). У трех пациентов развились компрессионные переломы позвоночника. У двоих, напротив, выявлено повышение МПК после 2 лет терапии (-6,8 и -5,3 SD на начало терапии; -0,9 и -3,0 SD через 24 мес соответственно). При этом не было корреляции между нарастанием деструкции суставов и МПК (прогрессирование деструкции при нормальной МПК у 4 детей).

На фоне терапии ТЦЗ наблюдалась значительная положительная динамика СОЭ, уровней гемоглобина,

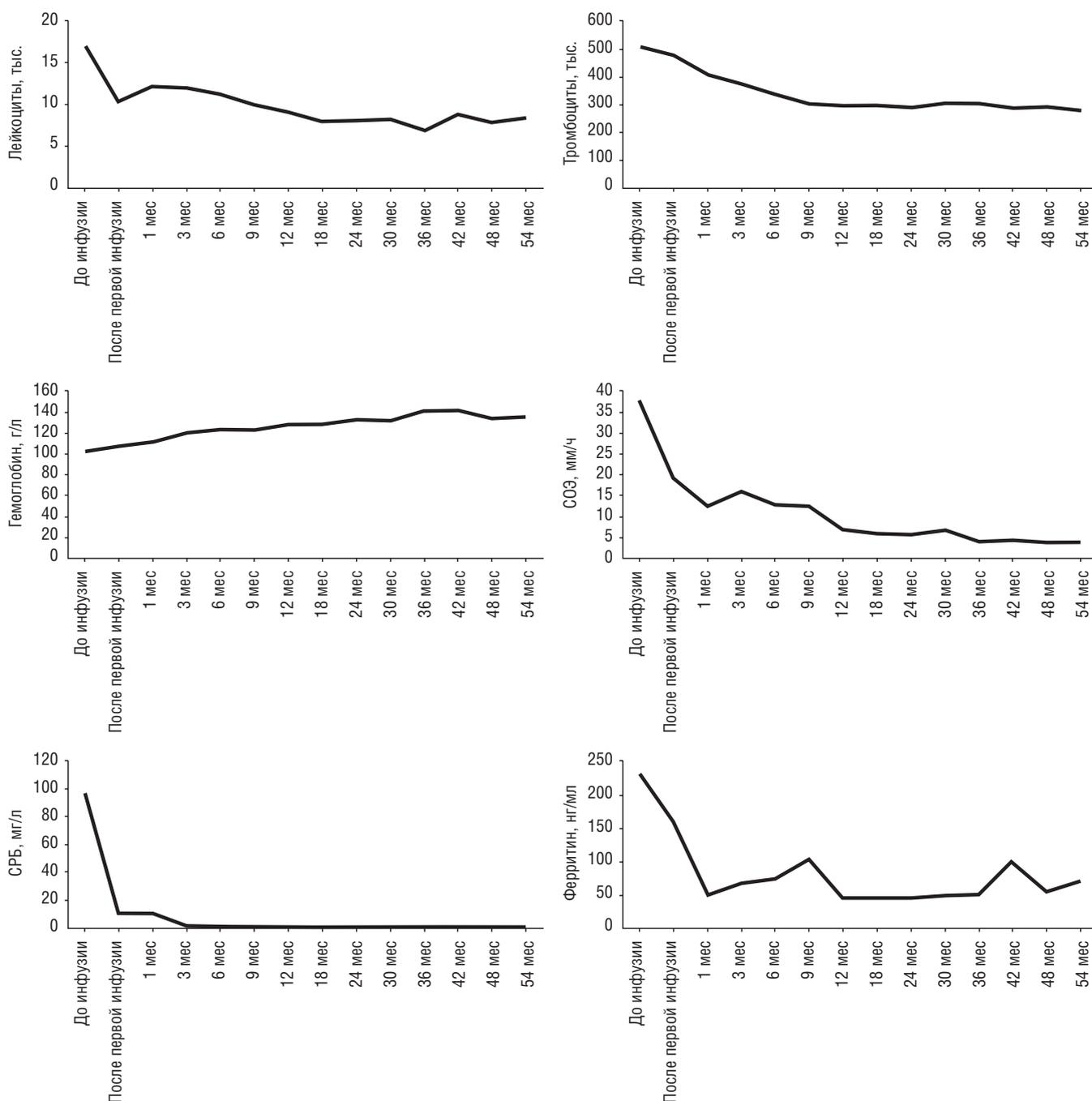


Рис. 4. Динамика основных лабораторных показателей на фоне терапии ТЦЗ

лейкоцитов, тромбоцитов, С-реактивного белка (СРБ), ферритина (рис. 4). Уровни СРБ и ферритина снижались драматически и нормализовались к исходу 1-го месяца терапии у большинства пациентов, за исключением тех, которые по организационным причинам получали ТЦЗ с нестабильным интервалом, превышающим 4 нед (15 больных). Снижение СОЭ, уровней лейкоцитов и тромбоцитов, повышение уровня гемоглобина происходило более медленно с нормализацией у большинства пациентов к 3-му месяцу терапии. При развитии обострений из лабораторных показателей в первую очередь значительным повышением реагировал уровень ферритина, в меньшей степени – СРБ, тогда как СОЭ повышалась незначительно.

С учетом неоднородности исследуемой выборки нами была предпринята попытка исследовать влияние на эффективность проводимой терапии различных факторов, включая:

- 1) возраст дебюта заболевания;
- 2) длительность заболевания на момент начала терапии ТЦЗ;
- 3) предшествующий опыт применения других ГИБП;
- 4) число системных проявлений;
- 5) активность суставного синдрома на момент начала терапии ТЦЗ;
- 6) интервал между инфузиями.

При оценке динамики основных показателей активности заболевания внутри каждой из групп, составленных по указанным признакам, полученные результаты позволили отклонить нулевую гипотезу об отсутствии различий сравниваемых параметров на фоне терапии ТЦЗ ($p < 0,05$). Сравнительный анализ между группами по исследуемым параметрам не продемонстрировал статистически достоверных различий по ответу на терапию ($p > 0,05$), хотя отмечалась тенденция к нарастанию активности артрита в интервале от 24 до 36 мес терапии у детей, заболевших до 3-летнего возраста, у больных с полиартритом и у пациентов с минимальными системными проявлениями на момент начала терапии. Важным

аспектом является более медленное нарастание эффекта по суставному статусу у пациентов с полисерозитами, что следует учитывать при решении вопроса об эффективности и необходимости продолжения терапии у подобных больных. Уровень СРБ был достоверно выше в группе пациентов, получавших другие ГИБП до включения в исследование, на момент начала терапии и в течение 1-го года ($p < 0,05$). В целом, ТЦЗ оказал положительное влияние на течение заболевания вне зависимости от исследуемых факторов.

У 100% пациентов, которым была начата терапия, было получено улучшение после первой инфузии ТЦЗ. 30% улучшение по критериям ACRpedi (педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов) через 1 мес после начала терапии было зафиксировано у 89,8% пациентов, продолжение терапии сопровождалось дальнейшей положительной динамикой (рис. 5). Через 12 мес 30%, 50%, 70% и 90% улучшение по критериям ACRpedi зарегистрировано у 97,4; 92,3; 69,2 и 41,0% из 39 пациентов, через 24 мес ($n=24$) – у 100; 95,8; 75,0 и 50%, через 36 мес ($n=13$) – у 100; 100; 84,6 и 53,8%, через 48 мес ($n=9$) – у 100; 100; 66,7 и 44,4%. Стадия неактивной болезни зафиксирована к 12 мес у 8 (20,5%) больных. В настоящее время терапию ТЦЗ продолжают 38 пациентов, 30%, 50%, 70% и 90% улучшение по критериям ACRpedi отмечается соответственно у 100; 97,4; 73,7 и 44,7% из них, 10 (26,3%) находятся в стадии неактивной болезни, из них у 8 зарегистрирована медикаментозная ремиссия. Медиана индукции неактивной фазы болезни составила 10 [1; 18] мес.

Всего за период наблюдения произошло 46 обострений (0,49 на 100 пациенто-лет; табл. 2). Большинство из них (41,3%) было связано с нарушением сроков введения препарата. У этих больных отмечались значительно более высокие значения СОЭ и СРБ ($p < 0,05$), однако не было существенных различий в динамике артрита по сравнению с остальными пациентами, хотя системный счет существенно различался в двух группах ($p < 0,05$). При нормализации сроков введения ТЦЗ в дальнейшем разница между группами постепенно нивелировалась.

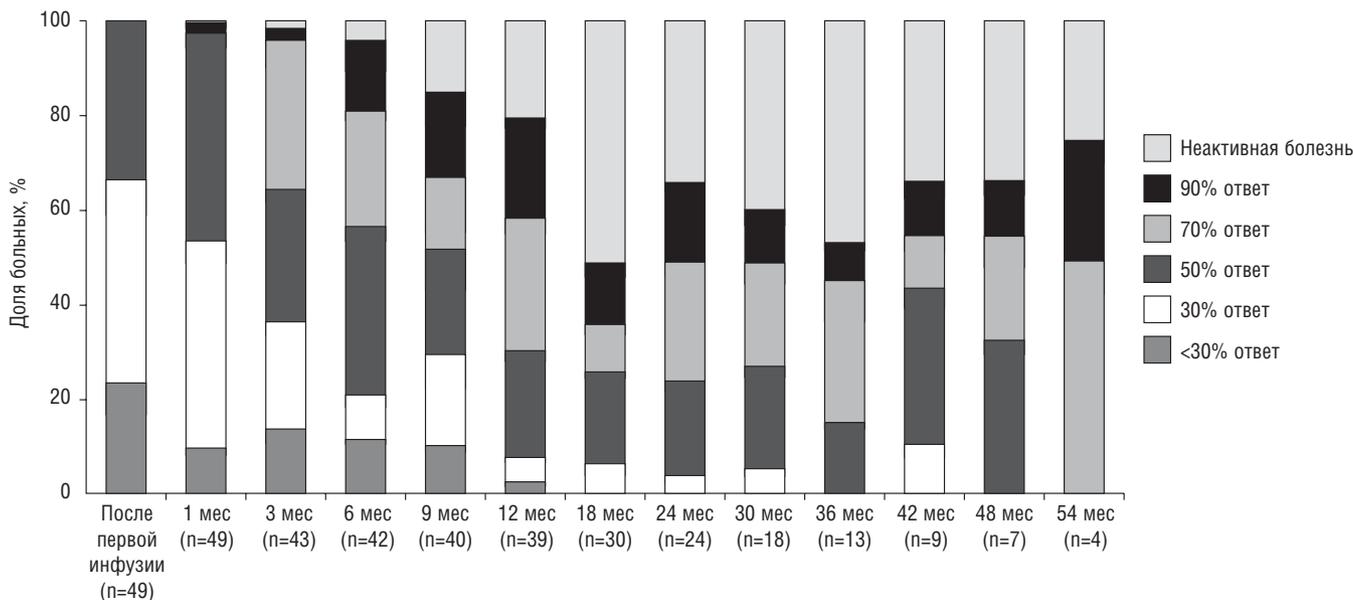


Рис. 5. Эффективность терапии согласно критериям ACRpedi

Таблица 2 Причины обострений сЮА на фоне терапии ТЦЗ

Причины обострений	1-й год (n=39)	2-й год (n=30)	3-й год (n=18)	4-й год (n=9)	5-й год (n=4)
Нарушение сроков введения препарата	13	2	3	1	–
Уменьшение расчетной дозы при увеличении массы тела	–	–	2	–	–
Инфекционные заболевания	3	1	4	–	1
Уменьшение дозы ГК	1	2	4	1	–
Отмена БПВП	–	2	1	1	–
Нарушение методики выполнения инфузии	1	2	–	–	–
Оперативные вмешательства	–	1	–	1	–
Всего	18	9	14	4	1

В некоторых случаях обострения могли быть связаны с нарушением методики выполнения инфузий: струйное введение препарата либо медленное введение в течение 6–8 ч. У 4 пациентов перед введением ТЦЗ по месту жительства выполнялась необоснованная премедикация дексаметазоном, что, с одной стороны, не позволяет оценить реальную эффективность терапии, а с другой – может спо-

собствовать возникновению гормонозависимости и гормонорезистентности.

В процессе лечения проводилась коррекция сопутствующей терапии. Из 38 пациентов, продолжающих терапию ТЦЗ, потребность в приеме НПВП сохраняется у 17 (44,7%). Доля больных, получающих ГК, уменьшилась до 60,5%, а средняя доза ГК – до 0,15±0,11 мг/кг в сутки на пересчете на преднизолон (p<0,01). Терапию метотрексатом в средней дозе 13,6 мг/м² поверхности тела в неделю продолжают 33 (86,8%) пациента. При обострении артрита 6 больным вводились ГК в наиболее активные суставы. Внутривенное введение ГК в период терапии ТЦЗ выполнялось у 5 пациентов в связи с возникновением инфузионной реакции на ТЦЗ, у 4 – при развитии САМ.

Анализ безопасности и переносимости терапии тоцилизумабом. Оценка безопасности лечения ТЦЗ проводилась у всех пациентов, включенных в исследование и получивших как минимум одну инфузию препарата.

Зарегистрированные неблагоприятные реакции (НР) условно можно разделить на 4 группы: постинфузионные реакции (14%), отклонения лабораторных показателей (42%), инфекции (33%), метаболические нарушения (11%).

К числу постинфузионных реакций отнесены все изменения в клиническом статусе, развившиеся в течение первых 3 сут после инфузии. Они зарегистрированы у 9 (18,4%) пациентов (табл. 3), носили кратковременный характер, не потребовали коррекции дозы и сроков введения препарата.

Отклонения лабораторных показателей в ходе динамического наблюдения зафиксированы у 24 (49%) пациентов (см. табл. 3).

Нейтропения отмечалась почти у половины больных (44,9%). Всего за период наблюдения зарегистрировано 60 эпизодов нейтропении, 24 из них (40,0%) – I, 26 (43,3%) – II, 10 (16,7%) – III степени. 34 эпизода максимального снижения уровня нейтрофилов зарегистрированы в 1-е сутки после инфузии (55,9%), 26 – на 3-и сутки. 58 из 60 эпизодов разрешились самостоятельно, два пациента при развитии нейтропении II степени в территориальных центрах по месту жительства получили колониестимулирующий фактор в виде однократной инъекции. Только у 4 пациентов выявлена нейтропения после первой инфузии. В одном случае при развитии нейтропении III степени на 5-м месяце терапии ТЦЗ был отменен, что через 6 нед вызвало обострение сЮА, потребовавшее возобновления терапии с увеличением интервала между инфузиями до 4 нед и уменьшением дозы препарата.

Таблица 3 НР, развившиеся при терапии ТЦЗ

НР	Число больных, n (%)
Инфузионные реакции*	6 (12,2)
Постинфузионные реакции:	9 (18,4)
головная боль, головокружения	2 (4,1)
боль в горле	4 (8,2)
боль в грудной клетке	5 (10,2)
боль в животе	3 (6,1)
рвота	1 (2,0)
повышение артериального давления	1 (2,0)
локальная реакция	1 (2,0)
дисгидротическая экзема	2 (4,1)
фотодерматит	1 (2,0)
Отклонения лабораторных показателей:	24 (49,0)
нейтропения	22 (44,9)
тромбоцитопения	8 (16,3)
лейкоцитоз	8 (16,3)
гипербилирубинемия	3 (6,1)
повышение уровней трансаминаз	7 (14,3)
микрогематурия	1 (2,0)
снижение уровня IgG	10 (20,4)
гипофибриногенемия	8 (16,3)
Инфекционные заболевания:	31 (63,3)
ОРВИ	29 (59,2)
катаральный отит	3 (6,1)
синусит	1 (2,0)
бронхит	1 (2,0)
пневмония	2 (4,1)
паронихий	1 (2,0)
конъюнктивит	2 (4,1)
хлалязион	1 (2,0)
острая кишечная инфекция	1 (2,0)
грибковая инфекция	2 (4,1)
периодонтит	2 (4,1)
фурункулез	1 (2,0)
вирусные бородавки	4 (8,2)
ветряная оспа*	2 (4,1)
туберкулез*	1 (2,0)
остеомиелит*	1 (2,0)
панникулит	1 (2,0)
Метаболические нарушения	6 (12,2)
САМ*	4 (8,2)

Примечание. * – серьезные НР.

У 8 (16,3%) пациентов был зафиксирован 21 эпизод тромбоцитопении с минимальным снижением числа тромбоцитов до $108 \cdot 10^9/\text{л}$. Указанные изменения не потребовали коррекции терапии и не были связаны с развитием САМ. У 8 (16,3%) больных в течение 1 сут после инфузии выявлен лейкоцитоз, максимально до $36,1 \cdot 10^9/\text{л}$. При дополнительном обследовании инфекция исключена. В 6 случаях указанные эпизоды отмечены после первой инфузии, в двух – через 1,5 и 6 мес после начала терапии ТЦЗ соответственно, на фоне выраженного обострения сЮА, спровоцированного нарушением сроков введения препарата. У 3 (6,1%) больных развилась гипербилирубинемия с максимальным увеличением концентрации билирубина в 1,5 раза выше нормы, синдром Жильбера был исключен.

У 8 пациентов при длительной терапии зарегистрированы эпизоды снижения уровня фибриногена до 1,4–1,8 г/л при исходно нормальном или повышенном его содержании. Эти изменения не были связаны с развитием САМ. Для оценки важности этого феномена необходимы дальнейшее наблюдение и контроль коагулограммы.

У 9 (18,4%) больных после 6 мес лечения было зафиксировано снижение уровня IgG до 5,0–7,8 г/л (норма – 8,0–17,0 г/л), у одной пациентки на момент включения уровень IgG составил 2,9 г/л и в дальнейшем колебался в диапазоне 3,7–5,3 г/л. Она получала ТЦЗ в качестве второго ГИБП после прекращения терапии ритуксимабом, осложнившейся бактериальным сепсисом.

Различные инфекции в течение всего периода наблюдения выявлены у 31 (63,3%) больного (см. табл. 3). У 29 из них зарегистрировано 52 эпизода острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Частота ОРВИ не превышала среднестатистическую среди детей в целом, носила сезонный характер и только у одной пациентки ОРВИ сочеталась с нейтропенией II–III степени и снижением уровня IgG до 5,9–5,6 г/л. ОРВИ имели легкую и среднюю степень тяжести, не потребовали коррекции доз ТЦЗ, но у 6 пациентов послужили основанием для отсрочки проведения очередной инфузии на 3–7 дней. В одном случае отит и еще в одном – пневмония протекали асимптомно и были выявлены при дополнительном углубленном обследовании. Следует отметить, что практически все инфекции не сопровождались повышением острофазовых показателей, за исключением ветряной оспы, имевшей тяжелое течение, что потребовало госпитализации и было расценено как серьезная НР (СНР).

У 6 больных отмечалось увеличение массы тела (метаболические нарушения): умеренное (от +16% до +31%) – у трех, средней степени выраженности (+66%) – у одного и существенное (от +84% до +110%), с развитием ожирения II степени, – у двух пациентов.

Отдельно следует выделить СНР, которые были зарегистрированы у 11 (22,5%) пациентов, – состояния и/или отклонения лабораторных показателей, потребовавшие отмены терапии либо госпитализации (см. табл. 3).

У 6 (12,2%) из них терапия была прекращена, у остальных она прерывалась и была возобновлена после купирования СНР. Инфузионные реакции расценивались как СНР, наблюдались у 6 пациентов, что составило 0,063 на 100 пациенто-лет. Следует подчеркнуть, что ни в одном случае они не возникали в ответ на первое введение пре-

парата. В двух случаях имелось достоверное нарушение правил проведения инфузии (в первом ТЦЗ вводился струйно, во втором был нарушен температурный режим его хранения).

Туберкулез был выявлен у одного пациента (первичный туберкулезный комплекс по данным мультиспиральной компьютерной томографии – МСКТ – органов грудной клетки без клинических признаков, подозрительных на инфекционный процесс), что послужило основанием для перерыва в терапии ТЦЗ и проведения комплексного противотуберкулезного лечения на протяжении 3 мес, в дальнейшем применение ТЦЗ было возобновлено.

За период наблюдения у 4 пациентов развился САМ. Связь с инфузией ТЦЗ при развитии САМ ни в одном случае не установлена. Предполагаемыми провоцирующими факторами стали нарушение сроков введения препарата, плановое оперативное вмешательство, нарушение приема ГК, ОРВИ. У всех пациентов терапия ТЦЗ в дальнейшем была продолжена.

В целом, у 10 (20,4%) больных переносимость ТЦЗ была хорошей (НР отсутствовали), у 33 (67,4%) – удовлетворительной (НР быстро купировались и не требовали отмены терапии) и у 6 (12,2%) – неудовлетворительной (ТЦЗ отменен из-за СНР).

В процессе динамического наблюдения нами проводилась оценка выживаемости терапии ТЦЗ. Ее продолжают 38 пациентов из исследуемой когорты. Максимальный срок наблюдения составил 54 мес. В течение первых 3 мес терапия была прекращена у 6 пациентов в связи с развитием инфузионных реакций ($n=4$), значительным повышением уровней трансаминаз ($n=1$), по организационным причинам ($n=1$). Через 6 мес ТЦЗ был отменен у одного пациента в связи с недостаточной эффективностью (сохранение активности артрита), однако следует отметить нечеткое соблюдение интервала между инфузиями по месту жительства и недостаточную дозу препарата (400 мг с интервалом, превышающим 4 нед, при массе тела 60 кг). У трех пациентов терапия была прекращена через 12 мес (один – инфузионная реакция, двое – организационные причины). 6 из 11 пациентов, прекративших терапию ТЦЗ, в дальнейшем получали другие ГИБП.

Обсуждение

В ноябре 2014 г. исполнилось 5 лет с того момента, когда ТЦЗ впервые был назначен при сЮА в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Если у первых пациентов мы ориентировались на информацию, почерпнутую из литературных источников и ограниченного использования ТЦЗ у взрослых с РА, то теперь мы можем подвести итоги его применения в реальной педиатрической практике, основываясь на собственном опыте.

ТЦЗ назначался наиболее тяжелым пациентам с сЮА, у которых предшествующая «стандартная» противоревматическая терапия не давала желаемого эффекта. Три четверти из них получали ГК, и у них отмечались осложнения стероидной терапии, более трети имели опыт применения других ГИБП, которые отменялись из-за недостаточной эффективности или НР.

Эффект от применения ТЦЗ развивался быстро, температура в 98% случаев нормализовалась уже после первой инфузии, в течение 1-го месяца терапии полностью купи-

рован полисерозит, отмечена значительная положительная динамика со стороны суставного синдрома и лабораторных показателей со стойкой нормализацией уровня СРБ и СОЭ к исходу 3-го месяца у 75% пациентов. Положительный результат применения ТЦЗ, полученный в нашем исследовании, подтверждает данные литературы о ведущей роли ИЛ6 в патогенезе сЮА в течение значительного периода болезни [15].

Анализ доступной в настоящее время литературы показал, что наши данные по эффективности терапии согласуются с сообщениями других авторов. Наиболее значительный материал по эффективности и безопасности ТЦЗ при сЮА был получен в международном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании TENDER [12, 13]. В нашей группе дети оказались сопоставимы по возрасту и продолжительности заболевания с больными, которые наблюдались в этой работе (средний возраст 8,8 и 9,0 года, средняя продолжительность сЮА 4,8 и 5,0 года соответственно). Однако следует отметить, что в исследовании TENDER фебрильная лихорадка отмечалась реже, чем у наших больных (в 58 и 73,5% случаев), а сыпь – в 36 и 49% соответственно. Кроме того, в отличие от настоящего исследования, в TENDER не включались пациенты с инфузионными реакциями в анамнезе и тяжелой сопутствующей патологией, тогда как в нашей группе были зафиксированы сепсис в анамнезе, бронхиальная астма и мочекаменная болезнь с острой почечной недостаточностью в анамнезе, у одного пациента на момент начала терапии подтвержден амилоидоз с нефротическим синдромом в анамнезе, двое перенесли САМ. Тем не менее к концу 3-го месяца терапии 86,1% наших пациентов достигли 30% улучшения по критериям ACRpedi, что сопоставимо с результатами исследования TENDER (85%). К концу 1-го года 30% улучшение отмечалось соответственно в 97,3 и 88% случаев. В то же время 70% и 90% ответ по ACRpedi в нашей группе наблюдался несколько реже (69 и 41%), чем в TENDER (80 и 59%). Вероятно, данное различие можно объяснить стабильностью интервалов между инфузиями в этом исследовании, тогда как часть наших пациентов (15 человек) получали ТЦЗ с увеличенным интервалом по организационным причинам; кроме того, число пациентов с системными проявлениями на момент начала терапии в нашей группе было больше. Тем не менее к концу 1-го года терапии динамика суставного синдрома была сопоставима. В нашей группе признаки активного артрита отсутствовали у 46,2%, в TENDER – у 48% больных. К концу 2-го года 90% улучшения по ACRpedi и неактивной стадии болезни достигли 50 и 33,3% наших пациентов (в TENDER – 46 и 33% соответственно). По данным исследования TENDER, эффективность ТЦЗ не зависела от предшествующего использования ГИБП, что подтверждают и наши результаты. Частота обострений также оказалась сопоставимой (0,4 и 0,49 на 100 пациенто-лет соответственно).

В Российской Федерации крупное исследование эффективности и безопасности терапии ТЦЗ при сЮА выполнено в Научном центре здоровья детей (НЦЗД) Е.И. Алексеевой и соавт. [16, 17], которые наблюдали 75 пациентов с сЮА. Их средний возраст (9 лет) сопоставим с нашим исследованием, тогда как медиана возраста дебюта составила 6 лет (3,4 года в нашем исследовании), средняя длительность болезни – 3,0 и 4,8 года

соответственно. На момент начала терапии, по данным Е.И. Алексеевой и соавт., лихорадку имели 91% пациентов, сыпь – 40%, кардит – 3%, в нашей группе лихорадка присутствовала у 73,5%, сыпь – у 49%, 8,2% имели перикардит, 4,0% – миокардит, 6,0% – плеврит, 2,0% – альвеолит. При этом средние показатели системного счета были сопоставимы (2,96 и 3,0 соответственно). Пациенты также различались по суставному статусу: медиана ЧАС 8,0 [4,0; 17,0] по сравнению с 12,0 [5,0; 25,0] в нашем исследовании, ЧСОФ – 9,0 [3,0; 17,0] и 12,0 [4,0; 30,0] соответственно. Активный артрит имели 56 из 75 (75%) пациентов НЦЗД и 98% наших больных. В исследовании Е.И. Алексеевой и соавт. преобладали дети с I и II классами функциональной недостаточности (38,7 и 50,7%), в нашем исследовании больше представлены II и III классы (61,2 и 34,7%). К 3-му месяцу терапии 30% улучшение по ACRpedi в нашей группе отмечалось в 86,0%, в НЦЗД – в 100% случаев. К концу 1-го года частота 30% улучшения составляла 97 и 100%, 50% улучшения – 92 и 98%, 70% улучшения – 69 и 95%, 90% улучшения – 41 и 75% соответственно. Наблюдавшиеся различия могут быть обусловлены большей активностью артрита, нестабильностью интервала между инфузиями ТЦЗ и, соответственно, реактивацией заболевания у ряда наших больных, а также более медленным ответом на терапию у пациентов, исходно имевших полисерозит и большее ЧАС. Следует отметить, что сопоставление результатов терапии у наших пациентов и больных НЦЗД позволяет говорить о возможной зависимости эффекта лечения от длительности болезни, возраста дебюта и степени активности артрита, и хотя статистический анализ наших данных не подтверждает это предположение, отсутствие достоверных различий может объясняться значительной неоднородностью популяции пациентов с сЮА в целом.

Согласно данным литературы, терапия ТЦЗ хорошо переносилась, зарегистрированные НР в основном были легкой и средней степени тяжести. В исследовании TENDER их частота составила 8,0 на 100 пациенто-лет, наиболее распространенными НР были инфекции (чаще верхних дыхательных путей, суммарно 3,0 на 100 пациенто-лет), головная боль и диарея. Следует отметить, что, поскольку ТЦЗ блокирует синтез СРБ, последний не может быть использован в качестве маркера инфекции (или активности заболевания). В начале исследования были зарегистрированы инфузионные реакции у 16% пациентов, получавших ТЦЗ. Всего зарегистрировано 0,25 СНР на 100 пациенто-лет. Наблюдались три эпизода САМ, однако только один из них, вероятно, связан с препаратом. Среди других НР, зафиксированных в исследовании TENDER, следует отметить нейтропению III степени у 17, IV степени (агранулоцитоз) – у 2 пациентов, ни один случай нейтропении не был ассоциирован с присоединением инфекции. У 21 пациента наблюдалось повышение уровней трансаминаз более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы. О случаях туберкулеза не сообщалось.

В исследовании, выполненном Е.И. Алексеевой и соавт., число инфекционных и неинфекционных НР составило 2,4 и 5,0 на 100 пациенто-лет соответственно, СНР – 0,6 на 100 пациенто-лет. Инфузионные реакции наблюдались у двоих больных (0,1 на 100 пациенто-лет) и послужили основанием для отмены терапии. Нейтро-

пения отмечалась у 40% пациентов, у 10% из них она соответствовала IV степени. Всем больным с нейтропенией III–IV степени вводился колониестимулирующий фактор.

В нашем исследовании частота НР оказалась меньше и составила 2,55 на 100 пациенто-лет, зарегистрировано значительно меньше инфекций – 0,84 на 100 пациенто-лет. Частота СНР составила 0,17 на 100 пациенто-лет, инфузионных реакций – 0,06 на 100 пациенто-лет. Как и в предыдущих исследованиях, развитие большинства инфекций протекало со скудной клинической симптоматикой и без повышения острофазовых показателей. Нейтропения наблюдалась у 44,9% пациентов, снижения числа нейтрофилов ниже $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ не отмечалось. За исключением двух случаев нейтропения разрешалась самостоятельно и не ассоциировалась с развитием инфекционных осложнений. В связи с этим нужно отметить, что последние исследования также подтверждают: нейтропения у больных сЮА, получающих ТЦЗ, не ассоциируется с повышением риска инфекций [18].

Согласно данным исследования TENDER, рентгенологические изменения с течением времени возникали у многих пациентов, однако значительного прогрессирования таких нарушений в течение 2 лет лечения ТЦЗ не отмечалось [19]. В исследовании С. Аоки и соавт. [20] при хорошей клинической динамике суставного статуса отмечено рентгенологическое прогрессирование по кистям и крупным суставам при средней продолжительности терапии ТЦЗ 4,5 года, что соответствует нашим данным о нарастании ЧСОФ на 2–4-м году терапии, которое ассоциировалось с рентгенологически подтвержденным прогрессированием деструкции лучезапястных и тазобедренных суставов. Все эти пациенты имели поражение лучезапястных и тазобедренных суставов на момент начала терапии. Следует отметить, что аналогичная картина наблюдалась при исследовании рекомбинантного гормона роста (рГР) у детей с ЮИА, что позволяет предположить сходный механизм воздействия на костную систему рГР и блокады ИЛ6 [21].

На сегодняшний день отсутствует единое мнение о возможности взаимосвязи между терапией ТЦЗ (как и другими ГИБП) и САМ. С одной стороны, при назначении ТЦЗ описаны случаи развития САМ, что служит фактором, ограничивающим применение этого препарата у данной категории пациентов [22]. С другой стороны, имеются публикации об отсутствии повышенного риска развития САМ при использовании ГИБП, в частности

ТЦЗ [23]. Отдельные публикации свидетельствуют об эффективном применении ТЦЗ при САМ [24]. В нашем исследовании двое пациентов начали терапию ТЦЗ с хорошей переносимостью и эффективностью после положительной динамики симптомов САМ на фоне введения ГК и внутривенного иммуноглобулина. В то же время 4 пациента перенесли САМ на различных сроках терапии ТЦЗ. Во всех случаях достоверная связь с инфузией препарата маловероятна, все пациенты в дальнейшем продолжили терапию, что подтверждает данные литературы о том, что применение ТЦЗ не повышает риск развития САМ, но и не предотвращает его возникновение [15, 23].

Применение ТЦЗ при сЮА подтвердило его стероидосберегающий эффект, позволив существенно снизить дозу ГК у всех пациентов как по данным литературы [12, 13, 16, 17], так и в нашем исследовании. Однако следует отметить, что, по нашим наблюдениям, 26% обострений было связано с необоснованными попытками отмены ГК и метотрексата, и это свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к коррекции сопутствующей терапии.

Таким образом, наше исследование продемонстрировало высокую эффективность терапии сЮА ТЦЗ, приемлемый профиль безопасности при условии тщательного мониторинга состояния пациентов и взвешенного подхода к коррекции сопутствующей терапии. При наличии таких неблагоприятных факторов, как возраст дебюта заболевания до 3 лет, быстрое формирование полиартрита, особенно с начальными признаками поражения тазобедренных и лучезапястных суставов, формирование синовиальных кист, полисерозит, вопрос о подключении ТЦЗ должен решаться в более ранние сроки. Назначение ТЦЗ требует безотлагательного обеспечения преемственности терапии с четким соблюдением сроков, доз и правил проведения инфузий, а также регулярного обследования больных.

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

- Cassidy JT. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, editors. Textbook of pediatric rheumatology. 4th edition. 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 общей редакцией А.А. Баранова. Москва: ВЕДИ; 2007. 368 с. [Alekseeva EI, Litvitskii PF. *Juvenil'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
- 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
- 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.
- De Benedetti F, Martini A. Is systemic juvenile rheumatoid arthritis an interleukin 6 mediated disease? *J Rheumatol*. 1998;25(2):203–7.
- Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not

- by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *Int Immunopharmacol.* 2005;5:1731–40. doi: 10.1016/j.intimp.2005.05.010
8. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;28:231–8. doi: 10.1385/CRIAI:28:3:231
 9. 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;371:998–1006. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7
 10. 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.
 11. 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:R1281–8. doi: 10.1186/ar1826
 12. De Benedetti F, Brunner H, Allen R, et al. Tocilizumab is efficacious in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis across baseline demographic and disease characteristics and prior/baseline treatments: 52-week data from a phase 3 clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63 Suppl:S1029–30.
 13. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:2385–95. doi: 10.1056/NEJMoa1112802.
 14. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):390–2.
 15. 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. eCollection 2012. doi: 10.1007/s13554-012-0001-6
 16. Баранов АА, Алексеева ЕИ, Денисова РВ и др. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(2):26–34. [Baranov AA, Alekseeva EI, Denisova RV, et al. Retrospective analysis of efficacy and safety of tocilizumab in patients with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: 12 months follow-up. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2013;12(2):26–34. (In Russ.)].
 17. Alexeeva EI, Baranov AA, Valieva SI, 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 Volume.* 2013(2013), Article ID 548312, 8 p. doi: 10.1155/2013/548312
 18. 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:S23–4. doi: 10.1002/art.38430
 19. Malattia C, Ruperto N, Palmisani E, et al. Assessment of radiographic progression in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab: 2-year results from the TENDER Trial. *Arthritis Rheum.* 2014 Mar;66 Suppl 11:S96–7. doi: 10.1002/art.38482
 20. Aoki C, Inaba Y, Choe H, et al. Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:1171–7. doi: 10.3899/jrheum.130924
 21. Шаповаленко АН, Никишина ИП, Шарова АА. Проблема нарушения роста у больных ювенильными артритами. Научно-практическая ревматология. 2007;(5):74–82. [Shapovalenko AN, Nikishina IP, Sharova AA. The problem of dysplasia in patients with juvenile arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2007;(5):74–82. (In Russ.)].
 22. 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
 23. Ravelli A, Schneider R, Weitzman S, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Mar;66 Suppl 11:S83–4. doi: 10.1002/art.38472
 24. 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.)].

Вопросы классификации, клиническая картина и базисная терапия ювенильной склеродермии

Осминина М.К., Геппе Н.А.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Контакты:
Мария Кирилловна Осминина;
mk_osminina@mail.ru

Contact:
Maria Osminina;
mk_osminina@mail.ru

Поступила 17.10.14

Представлены современные сведения о классификации, клинической картине, диагностике и лечении склеродермии у детей по данным литературы и собственных исследований.

Ключевые слова: ювенильная склеродермия; определение; классификация; клиническая картина; лечение.
Для ссылки: Осминина МК, Геппе НА. Вопросы классификации, клиническая картина и базисная терапия ювенильной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):214–219.

CLASSIFICATION, CLINICAL PICTURE, AND THERAPY OF JUVENILE SCLERODERMA Osminina M.K., Geppe N.A.

The paper gives current information on the classification, clinical picture, diagnosis, and treatment of scleroderma in children according to the data of the literature and the authors' investigations.

Key words: juvenile scleroderma; determination; classification; clinical picture; treatment.

For reference: Osminina MK, Geppe NA. Classification, clinical picture, and therapy of juvenile scleroderma. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):214–219.
DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-214-219>

Ювенильная (юношеская) склеродермия (ЮСД) – хроническое аутоиммунное заболевание с дебютом болезни до 16-летнего возраста, которое проявляется характерным фиброзно-склеротическим поражением кожи, опорно-двигательного аппарата с возможным вовлечением в процесс внутренних органов и синдромом Рейно, в основе которого лежит генерализованное поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и облитерирующего эндартериита.

ЮСД подразделяют на ювенильную системную склеродермию (ЮССД) и ювенильную ограниченную склеродермию (ЮОСД). ЮССД характеризуется обязательным поражением внутренних органов и/или вазоспастическими реакциями по типу синдрома Рейно. ЮОСД – заболевание с хроническим воспалением соединительной ткани, кожи и подлежащих структур, но без поражения внутренних органов.

ЮСД выделяют в отдельную форму только клинически, она не является самостоятельной нозологической единицей по Международной классификации болезней. До настоящего времени в литературе нет единого мнения по вопросу о взаимоотношении системной склеродермии (ССД) и ограниченной склеродермии (ОСД). Патоморфологические исследования кожи и подлежащих тканей при ОСД у детей указывают на сходство морфологических изменений при ССД и ОСД [1]. Детский ревматолог F. Zulian [2] в последние годы выделяет в самостоятельную «третью форму» ЮОСД с внешнежными проявлениями, отличая ее от ЮССД и ЮОСД.

Склеродермия (СД) – редкое заболевание. Истинная частота болезни неизвестна

ввиду объективных трудностей проведения эпидемиологических исследований, различий в используемых классификационных критериях. Согласно исследованию, проведенному в Финляндии [3], заболеваемость ЮССД составляет 0,05 на 100 тыс. населения, в то время как по результатам, полученным в Англии [4], – 0,27 на 100 тыс. Известно, что ЮОСД встречается в 5–10 раз чаще, чем ЮССД. Заболеваемость ЮОСД у детей колеблется, по данным разных авторов, от 1 случая на 100 тыс. населения [5] до 4,7–20 на 100 тыс. [6].

ЮСД чаще начинается в дошкольном и младшем школьном возрасте. В возрасте до 8 лет она встречается одинаково часто у мальчиков и у девочек, а среди старших детей преобладают девочки (3 : 1) [7, 8].

Общепринятая клиническая классификация ЮССД отсутствует. В руководстве по детской ревматологии J.T. Cassidy и R.E. Petty [9] авторы приводят классификацию, в которой ССД у детей подразделяют на клинический вариант с диффузным поражением кожи и лимитированным поражением кожи, а также к системной форме болезни относят перекрестные (оверлап-) синдромы (ПРС; склеродерматомиозит) и смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ).

Н.Н. Уварова [10] в 1989 г. на основании многолетнего наблюдения 173 больных предложила рабочую классификацию ССД у детей, в которой выделяет 4 формы болезни:

1. Диффузная.
2. Распространенная: а) проксимальная; б) гемисклеродермия.
3. Акросклеротическая.
4. Атипичная: а) очаговая; б) стертые поражения кожи.

В отечественной классификации склеродермической группы болезней у взрослых Н.Г. Гусева [11] выделяет три формы ССД: диффузную СД, лимитированную СД и ПРС. Нозологическая самостоятельность СЗСТ в настоящее время признается большинством ревматологов. Вероятно, именно редкая встречаемость ССД, ПРС и СЗСТ в детском возрасте, схожесть клинических проявлений, трансформация симптомов болезни на фоне лечения создают диагностические трудности для педиатров, что приводит к объединению этих заболеваний под диагнозом ССД и, подчас, к смешению терминов и номенклатуры в публикациях. Разнообразие клинической картины дебюта ССД в разные периоды детства, по-видимому, позволило ряду исследователей [12, 13] трактовать проявления СЗСТ и оверлап-синдромов как удовлетворяющие критериям ЮССД. В последние годы детские ревматологи чаще всего используют классификацию для взрослых пациентов с ССД, различая следующие клинические формы: ЮССД с диффузным поражением кожи (диффузная форма); ЮССД с лимитированным поражением кожи; перекрестные формы – оверлап-синдром (ПРС) [14–16].

В результате ретроспективного многоцентрового международного исследования, проведенного Европейской педиатрической ревматологической ассоциацией, разработаны предварительные диагностические критерии ЮССД (2007)

Предварительные диагностические критерии ЮССД (2007)

Критерии	Проявления
«Большой» критерий – обязательный	Проксимальный склероз кожи/ индурация кожи
«Малые» критерии:	
кожные	Склеродактилия
сосудистые	Синдром Рейно
	Типичные изменения капилляров ногтевого ложа по данным капилляроскопии
	Дигитальные язвы
гастроинтестинальные	Дисфагия
	Гастроэзофагальный рефлюкс
кардиальные	Аритмия
	Сердечная недостаточность
почечные	Почечный склеродермический криз
	Появление (дебют) артериальной гипертензии
легочные	Легочный фиброз
	(по данным КТ/рентгенографии)
	Снижение диффузионной способности легких
	Легочная гипертензия
скелетно-мышечные	Крепитация сухожилий
	Артрит
	Миозит
неврологические	Невропатии
	Синдром карпального канала
серологические	АНА
	Специфичные для СД аутоантитела (АЦА, антипоизомеразные – СКЛ-70, антифибриллиновые, анти-РНК-полимеразные I и II)

Примечание. Для установления диагноза необходимы один большой и как минимум два малых критерия, возраст пациента до 16 лет. КТ – компьютерная томография, АНА – антинуклеарные антитела, АЦА – антицентромерные антитела.

рии ЮССД (см. таблицу), которые также были приняты Американской коллегией ревматологов [13].

Согласно предварительным классификационным критериям, ЮССД разделяют на пять групп [15]:

1. Ограниченная бляшечная СД – поверхностная и глубокая форма.
2. Линейная СД:
 - линейная СД туловища и конечностей,
 - линейная СД головы.
3. Распространенная бляшечная СД.
4. Пансклеротическая форма СД.
5. Смешанная форма ограниченной СД.

Течение ЮССД может быть острым, подострым и хроническим.

В Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова за 5-летний период (2006–2011) наблюдались 274 ребенка с ЮССД в возрасте от 2,5 года до 18 лет, из них 62 мальчика и 212 девочек (соотношение м : ж – 1 : 3,4). Клинические формы заболевания представлены следующими вариантами: ЮССД – 54 ребенка (в том числе 19 с ПРС), ЮССД – 220 детей (среди них: очаговая бляшечная СД – 41, распространенная бляшечная СД – 77, линейная СД – 89, пансклеротическая форма СД – 5, смешанная форма – 8 больных).

Клиническая картина ЮССД разворачивается постепенно, с появления характерных изменений на коже, которые редко сопровождаются болевыми ощущениями. Общие симптомы – лихорадка, утомляемость – встречаются у больных ЮССД. На поздних сроках болезни при ЮССД у пациента развивается характерный внешний вид: гипомимия, маскообразность лица, «кисетный рот», истончение кончика носа, ушных раковин, блеск кожи лица и конечностей, вынужденная поза при ходьбе (рис. 1).

«Лицо» болезни определяет поражение кожи. Кожный процесс последовательно проходит в своем развитии три стадии: эритема и отек, индурация (плотный отек; рис. 2), атрофия и фиброз (рис. 3). Имеет место атрофия подкожной жировой клетчатки и мышц соответственно участку поражения кожи. Кожный процесс при ЮССД отличается распространенностью, при этом диффузный характер поражения преобладает (80% больных) над акросклеротическим вариантом [15]. У детей значительно чаще, чем у взрослых, встречается гемисклеродермия, при которой развивается одностороннее поражение туловища и одноименных конечностей, иногда с распространением области поражения на кожу шеи и половины лица [2, 5, 10]. При этой форме глубокие трофические нарушения являются причиной уменьшения объема пораженных конечностей и туловища, нарушения роста всех тканей, включая костную, что приводит к инвалидизации ребенка (рис. 4).

Поражение суставов при ЮССД – второй по частоте симптом. Встречается он у 19% больных ЮССД по данным международного многоцентрового исследования [8] и у 22% детей по нашим данным, чаще – при линейной СД. Характерными являются псевдоартриты, реже развиваются экссудативные артриты. Псевдоартриты представляют собой видимую деформацию суставов за счет фиброзно-склеротических изменений периартикулярных тканей с развитием контрактур без поражения собственно ткани сустава (рис. 5).



Рис. 1. Характерный вид больного ССД: маскообразность лица, уменьшенная апертура рта, выпадение ресниц, бровей, телеангиэктазии



Рис. 2. Поражение кожи в виде бляшки, лиловый венчик по периферии, в центре – индурация цвета слоновой кости



Рис. 3. Очаг склеродермии в фазе фиброза, с признаками атрофии, блеска; по периферии – лиловый венчик, фаза эритемы, отека

Изменения мышц наблюдаются у 5–10% детей, носят характер локальной атрофии и фиброза мышц, подлежащих локусу кожного поражения. При ЮССД возможен истинный полимиозит [8, 10].

Глубокая и линейная формы ЮССД могут сопровождаться истончением костной ткани, развитием аваскулярных некрозов соответственно участку пораженной кожи. Наиболее выраженные изменения костной ткани выявляются в области кистей и стоп, где может развиваться остеолит дистальных фаланг. В случае локализации склеродермического очага на лице и голове по типу «удара саблей» формируются костные деформации лицевого черепа, происходит западение, истончение кости, атрофия зубочелюстного аппарата, языка, развитие грубых функциональных и косметических дефектов (рис. 6).

Синдром Рейно (рис. 7), являясь одним из критериев системности болезни, наблюдается у 75% больных ЮССД [7].

Поражение внутренних органов при ЮССД клинически мало выражено и встречается реже, чем у взрослых больных. По частоте вовлечения лидируют желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и легкие, тяжелое поражение сердца и почек встречается значительно реже [7, 10, 16]. Клинически изменения ЖКТ проявляются затруднением проглатывания пищи, диспептическими расстройствами, потерей массы тела. Вовлекаются в процесс все отделы ЖКТ. Поражение легких представлено интерстициальным пульмонитом с исходом в диффузный фиброз, проявляется наличием сухого кашля, одышки. Легочная гипертензия встречается лишь у 7% больных детей, прогностически неблагоприятна. Поражение сердца развивается у детей не часто, на начальных стадиях заболевания у 8% больных, возрастая при увеличении длительности болезни до 15% [7]. Хроническая склеродермическая нефропатия выявляется у 5% больных, характеризуется следовой протеинурией или минимальным мочевым синдромом. Иногда отмечаются нефритоподобные изменения. Истинная «склеродермическая почка» развивается менее чем у 1% детей [7, 9]. Встречается склеродермическое поражение периферической (полиневритический синдром, тригеминальная невропатия) и центральной нервной системы (судорожный синдром), органа зрения (увеит).

С целью диагностики висцеральных поражений при ЮССД используют эзофагогастродуоденоскопию, КТ легких, магнитно-резонансную томографию головного мозга. Лабораторные сдвиги в виде лейкоцитоза, эозинофилии, увеличения СОЭ, диспротеинемии, повышения уровней иммуноглобулинов встречаются редко, в основном при ЮССД. АНА при ЮССД обнаруживают у 81–97% пациентов, СКЛ-70-антитела – у 28–34% детей, что совпадает с частотой выявления у взрослых. Выявляемость АЦА у детей ниже (8%), чем у взрослых (21–23%). У 1/3 АНА-позитивных детей с ЮССД не выявляются АЦА и СКЛ-70-антитела [7].

Таким образом, особенностями СД детского возраста являются преобладание ограниченных форм болезни над системными, часто встречающиеся поражения суставов и мышц, кожные изменения по «гемитипу». ЮССД отличается доброкачественным течением, реже наблюдаются акросклеротический вариант заболевания, синдром Рейно, медленно прогрессирует висцеральная патология.



Рис. 4. Гемисклеродермия



Рис. 5. Периартикулярное поражение левого коленного сустава за счет фиброзно-склеротического поражения кожи



Рис. 6. Линейный очаг на лице в виде «удара саблей», гемиатрофия лица слева



Рис. 7. Склеродактилия, синдром Рейно

Лечение ЮОСД представляет собой длительный процесс использования медикаментозных и немедикаментозных средств. Фундаментом лечения является патогенетическая терапия, которая воздействует на основные звенья развития болезни: усиленное коллагено- и фиброобразование, нарушения микроциркуляции, выработку аутоантител к компонентам соединительной ткани. Сложные механизмы развития СД до конца не ясны, тем не менее использование глюкокортикоидов (ГК), антифиброзного препарата пеницилламин (ПА), цитостатиков (метотрексат – МТ, циклофосфамид – ЦФ, микофенолата мофетил – ММФ – и др.) позволяет добиться существенного регресса клинических проявлений болезни. Перечисленные препараты в литературе принято называть болезнью-модифицирующей, или базисной, терапией (БТ) СД.

В зарубежной литературе нам не встретилось описаний курсового применения препаратов из групп вазодилататоров и антиагрегантов при ЮОСД, как это предлагается в отечественных руководствах по детской ревматологии. В лечении ЮОСД с синдромом Рейно, дистальными язвами все специалисты единодушно используют блокаторы кальциевых каналов, алпростадил. Фармакологические препараты, влияющие непосредственно на сосудистое звено патогенеза, к средствам БТ не относят. Одновременно с БТ применяют местное воздействие на кожу лекарств с антифиброзным, противовоспалительным, регенерирующим действием в виде мазей, кремов, спектр которых меняется в зависимости от стадии поражения кожи, по показаниям назначают органоспецифические препараты (посиндромное лечение висцеритов). Комплекс восстановительных мероприятий (лечебная физкультура, массаж, бальнеолечение и др.) включают в программу лечения после купирования активности СД.

По данным международных исследований [7, 8], частота применения препаратов БТ при ЮОСД составляет 96%, при ЮОСД – 83%.

До настоящего времени нет единой принятой тактики назначения БТ. Считается, что при ЮОСД в период активного заболевания стартовая БТ обязательно должна включать ГК и второй препарат – ПА или цитостатик. Большинство авторов при диффузной и лимитированной формах ЮОСД с висцеритами в виде поражения ЖКТ, сердца применяют комбинацию ГК и ПА [7]. ГК подавляют иммунное воспаление, замедляют синтез коллагена, быстро вшиваются в патологический процесс, однако при длительном применении могут усугуб-

лять фиброзные процессы в рамках естественного течения СД. Как правило, ГК назначают по 0,3–1 мг/кг в сутки на 6–12 нед, затем дозу постепенно снижают до поддерживающей, которую используют до 12–15 мес, с последующей полной отменой препарата. ПА применяют в дозе 5–10 мг/кг в сутки в течение 2–5 лет. Основанием для назначения ПА служит его способность разрушать и выводить из организма молекулы коллагена, подавлять функцию фибробластов [18]. Опыт применения МТ при ЮОСД нам не встретился. В плацебоконтролируемых исследованиях МТ при ССД у взрослых препарат оказался эффективен по данным кожного счета, при этом число наблюдений и длительность исследований невелики [19, 20].

При интерстициальном поражении легких принято назначать пульс-терапию ЦФ в сочетании с оральным приемом ГК [15]. ЦФ используют в дозе 15–20 мг/кг внутривенно капельно ежемесячно в течение 6 мес, при положительной динамике пульс-терапии ЦФ продолжают один раз в 2–3 мес еще в течение 18–24 мес. ГК применяют в дозе 0,5–0,8 мг/кг массы тела в сутки перорально на протяжении 8 нед, затем дозу уменьшают до 0,3 мг/кг, используют в течение 12–18 мес. В последние 10 лет появились работы по успешному применению генно-инженерных биологических препаратов при торпидных вариантах ССД у взрослых и детей. Этот положительный опыт лечения открывает новые возможности в терапии СД [21].

Представленные в литературе сведения по лечению ЮОСД разноречивы, что отчасти отражает многообразие форм болезни с различной распространенностью и глубиной поражения тканей. Долгие годы лечение ЮОСД проводили только путем местного воздействия на кожный процесс, в 60–90-е годы XX в. стали широко применять ПА, гидроксихлорохин с хорошим эффектом, по данным неконтролируемых исследований. Вместе с тем, несмотря на уже имеющиеся сведения о схожести гистологических изменений в коже, спектра аутоантител при ОСД и ССД, практически до сих пор у дерматологов и ревматологов встречаются разные подходы к лечению ЮОСД. Действительно, существуют поверхностные, медленно прогрессирующие формы ЮОСД, которые не требуют назначения БТ. Однако после первого успешного применения МТ при СД у взрослых в 1998 г. [22] стали накапливаться положительные результаты воздействия препарата на кожный, суставно-мышечный компоненты заболевания, что позже было подтверждено в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [23]. Благодаря

этому среди детских ревматологов прочно укоренилось мнение о возможности и необходимости влиять на тяжело протекающие ограниченные формы болезни средствами БТ. По данным опроса детских ревматологов Северной Америки (2010), для лечения ЮОСД чаще назначают МТ в дозе 10–12 мг/м² в неделю совместно с ГК или в виде монотерапии, реже – ММФ, в торпидных случаях – сочетание МТ и ММФ [24]. Известно, что в указанных дозах МТ обладает антипролиферативной активностью, угнетает иммунное воспаление, достаточно хорошо переносится детьми. Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями [25–27] доказано, что при парентеральном способе введения МТ обладает большей эффективностью, по сравнению с пероральным его приемом, за счет высокой биодоступности, которая при пероральном приеме препарата зависит, помимо прочего, от характера пищи. Последнее обстоятельство вынуждает рекомендовать прием МТ внутрь за 1 ч до еды либо на ночь, что часто вызывает усиление свойственных МТ желудочно-кишечных расстройств. Использование МТ в предзаполненных шприцах для подкожного введения (методжект) во многом помогает повысить эффективность лечения и снизить частоту неблагоприятных лекарственных реакций. Длительность терапии МТ, по данным литературы, составляет 1–3 года. При инициации лечения МТ может назначаться совместно с ГК. Нет единства во мнении о дозе ГК, разные специалисты используют дозы от 0,5 до 1 мг/кг в сутки, чаще на 8–12 нед, с полной отменой через 1–6–12 мес. Имеется описание назначения ГК в стартовой дозе 2 мг/кг в сутки на 2 нед, с последующим медленным снижением и отменой к 12 мес [28].

Доказанная эффективность МТ в лечении ЮОСД, по нашему мнению, не должна исключать ПА из арсенала средств БТ. Наш опыт применения монотерапии ПА при очаговой бляшечной ЮОСД в фазе индуцированного отека свидетельствует о способности препарата ликвидировать индукцию и поверхностный фиброз в очаге, при этом эффект лечения развивается медленно, к 12-му месяцу терапии. Общая длительность монотерапии ПА составляет не менее 3 лет [29]. Возможность успешного

лечения некоторых форм ЮОСД без использования ГК и цитостатиков мы считаем принципиально важной. При наличии противопоказаний к назначению либо непереносимости МТ у детей с распространенными бляшечными, линейными очагами, гемисклеродермией комбинация ПА и ГК также проявила себя как достаточно эффективная. По-видимому, специфика лечения ЮОСД в Российской Федерации, в условиях холодного климата и высокой заболеваемости детей интеркуррентными инфекциями, такова, что ограничивает применение цитостатиков, поэтому использование ПА сохраняет свою актуальность. Некоторые детские ревматологи за рубежом [30] в настоящее время тоже широко используют ПА.

Таким образом, вопрос формулировки четких рекомендаций к выбору варианта БТ при конкретной клинической форме ЮОСД остается открытым. Ведется международное исследование по стандартизации плана лечения ЮОСД в первые 12 мес терапии, в соответствии с опубликованным в 2012 г. [28] консенсус-планом, предусматривающим использование ГК, МТ, ММФ.

Показанием для назначения препаратов БТ является активный период ЮОСД, а также ЮОСД с быстрым прогрессированием кожного процесса, поражением мышц, суставов, гемисклеродермия туловища и лица, особенно в сочетании с эписиндромом и/или увеитом. Проводимые в настоящее время в мире исследования по стандартизации БТ ЮОСД, вероятно, позволят выявить оптимальный вариант и длительность лечения для каждой формы болезни, улучшить прогноз заболевания.

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. Никитина МН. Ограниченная склеродермия у детей. Вопросы клиники, патогенеза и лечения. Автореф. дисс. ... д-ра мед.наук. Москва;1980 [Nikitina MN. *Ogranichennaya sklerodermiya u detei. Voprosy kliniki, patogeneza i lecheniya. Avtoref. diss. ... d-ra med.nauk* [Limited scleroderma in children. Questions clinic, pathogenesis and treatment: Dr. Diss. (Med. Sci.)]. Moscow; 1980].
2. Zulian F. New developments in localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(5):601–7. doi: 10.1097/BOR.0b013e328309a5eb
3. Pelkonen PM, Jalanco HJ, Lantto RK, et al. Incidence of systemic connective tissue disease in children: a nationwide prospective study in Finland. *J Rheumatol.* 1994;21(11):2143–6.
4. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, et al. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(2):213–8. doi: 10.1002/acr.20070
5. Atzeni F, Bardoni A, Cutolo M, et al. Localized and systemic forms of scleroderma in adults and children. *Clin Exper Rheumatol.* 2006;24(1 Suppl 40):36–45.
6. Foeldvari I. Juvenile systemic sclerosis. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM, editors. *Scleroderma: from pathogenesis to comprehensive management.* New York: Springer Science+Business Media, LLC; 2012. 93 p.
7. Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3971–8. doi: 10.1002/art.22207
8. Zulian F, Athreya B, Laxer R, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *J Rheumatol.* 2006;45(5):614–20. doi: 10.1093/rheumatology/kei251
9. Cassidy TJ, Petty RE. *Text book of Pediatric Rheumatology.* Toronto: Elsevier Saunders Company; 2002. 505 p.
10. Уварова НН. Клиническая картина и течение системной склеродермии у детей. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Москва; 1989 [Uvarova NN. *Klinicheskaya kartina i techenie sistemoj sklerodermii u detei. Avtoref. diss. ... d-ra med. nauk* [The clinical picture and course of systemic sclerosis in children: Dr. Diss. (Med. Sci.)]. Moscow; 1989].
11. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993. С.25. [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodermicheskie sindromy.* Moscow: Medicina; 1993. С.25.]

- dosklerodermicheskie sindromy* [System sklerodermiya and psevdosklerodermichesky syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993. P. 25.]
12. Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, et al. Childhood-onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult-onset disease. *J Rheumatol*. 2006;33(5):1004–13.
 13. Zulian F, Woo P, Athrea B, et al. The Pediatric European Society American College of Rheumatology European League Against Rheumatism Provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(2):203–12. doi: 10.1002/art.22551
 14. Athrea B. Juvenile scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(5):553–61. doi: 10.1097/00002281-200209000-00013
 15. Zulian F. Systemic sclerosis and localized scleroderma in childhood. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(1):239–55. doi: 10.1016/j.rdc.2007.11.004
 16. Школьников МА, Алексеева ЕА, редакторы. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. Москва: ООО «М-Арт»; 2011. 397 с. [Shkol'nikova MA, Alekseeva EA, editors. *Klinicheskie rekomendatsii po detskoj kardiologii i revmatologii* [Clinical guidelines on pediatric cardiology and rheumatology]. Moscow: ООО «М-Арт»; 2011. 397 p.]
 17. Каргашева ВИ. Нефропатии при ревматических заболеваниях у детей. Вопросы современной педиатрии. 2004;(5):65–9. [Kartasheva VI. Nefropatii pri revmaticheskikh zabolevaniyakh u detei. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2004;(5):65–9. (In Russ.)].
 18. Shapiro LS, Prince RK, Buckingham RB, et al. D-penicillamine treatment of progressive systemic sclerosis (scleroderma): a comparison of clinical and in vitro effects. *J Rheumatol*. 1983;10(2):316–8.
 19. Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observation trial. *Br J Rheumatol*. 1996;35(4):364–72. doi: 10.1093/rheumatology/35.4.364
 20. Pope JE, Bellamy N, Seilbord JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1351–8. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1351::AID-ART227>3.0.CO;2-1
 21. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1217–20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202657
 22. Seyger MM, van den Hoogen FH, de Boo T, et al. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:220–5. doi: 10.1016/S0190-9622(98)70079-9
 23. Zulian F, Martini G, Vallongo C, et al. Methotrexate in juvenile localized scleroderma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):1998–2006. doi: 10.1002/art.30264
 24. Li SC, Feldman BM, Higgins GC, et al. Treatment of pediatric localized scleroderma: results of a survey of North American pediatric rheumatologists. *J Rheumatol*. 2010;37(1):254–7.
 25. Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, et al. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(1):91–4. doi: 10.1002/art.1780330112
 26. Tukova J, Chadek J, Nemkova D, et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exper Rheumatol*. 2009;27(6):1047–53.
 27. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res*. 2012;64(9):1349–56. doi: 10.1002/acr.21697
 28. Li SC, Torok KS, Pope E, et al. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: A road map toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res*. 2012;64(8):1175–85. doi: 10.1002/acr.21687
 29. Осминина МК, Лыскина ГА, Амосова ЕП и др. Д-пеницилламин в лечении ограниченных форм ювенильной склеродермии. Педиатрия. 2008;(4):97–9. [Osmimina MK, Lyskina GA, Amosova EP, et al. D-penitsillamin v lechenii ogranichennykh form yuvenil'noi sklerodermii. *Pediatriya*. 2008;(4):97–9. (In Russ.)].
 30. Lo CY, Shyr SD, Chu SH, et al. Juvenile scleroderma: experience in one institution. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010;28(4):279–86.

Паллиативная помощь при спондилоартритах – есть ли в ней потребность?

Ребров А.П., Акулова А.И., Гайдукова И.З.

ГБОУ ВПО
«Саратовский
государственный
медицинский
университет
им. В.И. Разумовского»
Минздрава России,
Саратов, Россия
410012, Саратов,
ул. Большая Казачья,
112

V.I. Razumovsky Saratov
State Medical University,
Ministry of Health of
Russia, Saratov, Russia
112, Bolshaya Kazachia
St., Saratov 410012

Контакты:
Андрей Петрович
Ребров;
andreyrebrov@yandex.ru

Contact:
Andrei Rebrov;
andreyrebrov@yandex.ru

Поступила 05.06.14

Цель исследования – оценить потребность пациентов со спондилоартритами (SpA) в реабилитационной или паллиативной помощи, определить особенности паллиативной помощи у пациентов данной категории. **Материал и методы.** Проанализирована литература по изучаемой проблеме с применением электронных ресурсов Pubmed, Medline, E-library. Получены собственные данные, основанные на проспективном наблюдении 182 пациентов со SpA с января 2010 г. по март 2014 г. (исследование ПРОГРЕСС). Оценивали степень нарушения подвижности аксиального скелета (индекс BASMI), уточняли наличие необратимых изменений органов (потеря зрения вследствие увеита, хроническая почечная недостаточность вследствие амилоидоза и др.) и рентгенографическую стадию изменений суставов и позвоночника. Учитывали число лиц с разной степенью потери трудоспособности, число лиц, нуждающихся в оперативном лечении.

Результаты. Показана возможность быстрого прогрессирования изменений опорно-двигательного аппарата и потери трудоспособности у пациентов со SpA: с 2010 по 2014 г. число больных, имеющих инвалидность, увеличилось с 20,5 до 48,9%. В 2014 г. более трети (37,8%) пациентов нуждались в реабилитации и ортопедической коррекции, 5 (2,74%) пациентов имели инвалидность I группы и нуждались в постороннем уходе и паллиативной помощи.

Заключение. SpA являются хроническими заболеваниями, способными привести к быстрой потере функции органов и систем пациента. Хроническая боль, потеря двигательной функции, снижение зрения, амилоидоз и другие причины обуславливают потребность в паллиативной помощи у некоторых пациентов со SpA. Необходимо разработка специальных инструментов оценки состояния здоровья пациентов со SpA для определения потребности пациента в реабилитационной или паллиативной помощи.

Ключевые слова: спондилоартриты; анкилозирующий спондилит; псориатический артрит; паллиативная помощь; реабилитационная помощь; качество жизни.

Для ссылки: Ребров АП, Акулова АИ, Гайдукова ИЗ. Паллиативная помощь при спондилоартритах – есть ли в ней потребность? Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):220–224.

PALLIATIVE CARE IN SPONDYLOARTHRITIS: IS THERE A NEED FOR THIS?

Rebrov A.P., Akulova A.I., Gaidukova I.Z.

Objective: to estimate the rehabilitation or palliative care needs of patients with spondyloarthritis (SpA) and to determine the specific features of palliative care in them.

Subjects and methods. The literature on the investigated problem was analyzed using the electronic resources of Pubmed, Medline, and E-library. The authors obtained data based on the prospective follow-up of 182 patients with SpA in January 2010 to March 2014 (PROGRESS study). The degree of axial skeletal immobility (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)) was estimated; the presence of irreversible organ changes (uveitis-induced visual loss, chronic renal failure due to amyloidosis, etc.), and X-ray changes of the joints and spine were specified. The number of people with varying degrees of disability and that of those needing surgery were taken into account.

Results. The investigation showed that mobility changes and disability might progress rapidly in patients with SpA: in 2010 to 2014, the number of disable patients with SpA increased from 20.5 to 48.9%. In 2014, more than one third (37.8%) of the patients needed rehabilitation and orthopedic correction; 5 (2.74%) patients had IV functional class and required nursing and palliative care.

Conclusion. SpA is a chronic disease that can lead to a rapid functional impairment. Chronic pain, loss of mobility, vision deterioration, amyloidosis, and other causes show the need for palliative care in some patients with SpA. Special tools for evaluating the health status of patients with SpA should be elaborated to determine whether the patient needs rehabilitation and palliative care.

Key words: spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; palliative care; rehabilitation care; quality of life.

For reference: Rebrov AP, Akulova AI, Gaidukova IZ. Palliative care in spondyloarthritis: Is there a need for this? Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):220–224.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-220-224>

В настоящее время в лечении многих заболеваний, в том числе и ревматических, включая спондилоартриты (SpA), используется стратегия лечения до достижения цели [1]. Безусловно, при различных заболеваниях цели могут быть разными. Одним из несомненных достоинств этой стратегии является возможность достижения ремиссии при условии ранней диагностики заболевания и реализации в полном объеме совре-

менных возможностей терапии. Однако в реальной клинической практике есть три особых момента, требующих специального обсуждения. Во-первых, это проблема ранней диагностики SpA, которая включает в себя не только медицинские аспекты, но и особенности поведения пациентов. Во-вторых, это проблема своевременной терапии, которая, к сожалению, не всегда бывает эффективной. В-третьих, это лечение па-

пациентов, уже имеющих поражение органов с нарушением их функции.

В 2011 г. в России впервые законодательно было закреплено новое направление медицинской помощи населению – паллиативная помощь [2]. В 2012 г. опубликован приказ Минздрава России о порядке оказания реабилитационной помощи населению [3]. Данные направления здравоохранения являются новыми в российской клинической практике и поэтому недостаточно изучены, несмотря на высокую потребность в их внедрении и развитии.

Паллиативная помощь ассоциируется в общественном сознании в основном с терминальными стадиями злокачественных заболеваний, реже – с перенесенным инфарктом мозга, поздними стадиями ВИЧ-инфекции и др. [2, 4, 5]. В последние годы обсуждается вопрос о необходимости оказания паллиативной помощи пациентам терапевтического профиля с формированием необратимых изменений внутренних органов и развитием полиорганной недостаточности, не поддающейся лекарственной коррекции (терминальная стадия хронической сердечной недостаточности – ХСН – и дыхательной недостаточности, цирроз печени с декомпенсированными portalной гипертензией и печеночно-клеточной недостаточностью; неоперабельный перелом шейки бедра; рассеянный энцефаломиелит и др.) [2, 4, 5]. Необходимость паллиативной помощи больным с метастатическим раком, ХСН, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и глубокой деменцией описана в литературе [6]. Реабилитационная помощь ассоциируется в сознании врачей с послеоперационными, травматологическими и неврологическими заболеваниями.

СпА (анкилозирующий спондилит – АС, псориатический артрит – ПсА, реактивные артриты, артриты, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника) не считаются заболеваниями, при которых возникает необходимость в паллиативной помощи. В то же время они дебютируют в возрасте до 40 лет, склонны к непрерывно прогрессирующему течению с нарастающим поражением опорно-двигательного аппарата и ряда других систем (органа зрения, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы). На поздних (необратимых) стадиях изменений опорно-двигательного аппарата у части пациентов со СпА формируется тяжелая функциональная недостаточность жизненно важных органов и систем (хроническая почечная недостаточность, ХСН и др.) и хронический, часто интенсивный, болевой синдром. Это может определять потребность пациентов и членов их семей в оказании паллиативной помощи.

Цели исследования – оценить потребность пациентов со СпА в реабилитационной или паллиативной помощи, уточнить особенности паллиативной помощи у данной категории пациентов.

Материал и методы

На первом этапе исследования с помощью электронных ресурсов PubMed, MedLine, e-library был выполнен поиск статей, соответствующих теме исследования (включены статьи по май 2014 г.). Ключевыми словами, применявшимися при поиске, были «паллиативная помощь», «спондилоартриты», «анкилозирующий спондилит», «псориатический артрит», «реабилитационная помощь».

На втором этапе были проанализированы собственные данные проспективного наблюдения за 182 пациентами за период 2010–2014 гг. (исследование ПРОГРЕСС). Все пациенты соответствовали критериям Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS) 2011 г. для СпА [7]. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Определяли число лиц с различными степенями постоянной утраты трудоспособности. Анализировали показатели подвижности осевого скелета пациентов со СпА (рассчитывали индекс BASMI – Bath AS Metrology Index, 0–10 баллов) [8], учитывали характер рентгенографических изменений плечевых, коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей/стоп, наличие тотального анкилоза позвоночника, протезирования суставов в анамнезе.

Исследование было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты

По запросу «паллиативная помощь» найдено 50 121 статья, 18 из которых отвечали запросу «паллиативная помощь при спондилоартритах», из них 12 посвящены применению ингибиторов фактора некроза опухоли α и 6 статей описывали анальгетическую терапию при СпА. Статей по проблемам паллиативной помощи при СпА нами не выявлено.

При анализе данных собственного проспективного наблюдения получены следующие результаты: средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $43,1 \pm 12,1$ года (от 17 до 73 лет; $n=182$), обследованы 77 (42,3%) женщин и 105 (57,7%) мужчин. 104 пациента имели диагноз ПсА [8], 76 – АС [9], двое – недифференцированного СпА. Средняя продолжительность заболевания составила $14,2 \pm 11,9$ года.

У больных со СпА отмечено уменьшение подвижности осевого скелета при увеличении продолжительности болезни: индекс BASMI среди лиц, болеющих <10 лет, составил $3,16 \pm 1,35$ у женщин и $3,46 \pm 1,88$ у мужчин, при длительности заболевания >10 лет – $5,07 \pm 2,25$ и $5,72 \pm 2,17$ балла соответственно ($n=66$; $p<0,05$).

Факт протезирования коленных или тазобедренных суставов в анамнезе установлен у 16 (8,79%) пациентов. Артроз тазобедренных или коленных суставов III–IV стадии по данным медицинской документации имелся у 16 (8,79%), артроз суставов кистей или стоп III–IV стадии – у 14 (7,67%); асептические некрозы костей – у 15 (8,24%) больных СпА. У 3 (1,64%) пациентов выявлено наличие асептического некроза головки плеча. Суммарно 67 пациентов (37,2%) нуждались в реабилитационной помощи или реконструктивном ортопедическом пособии ($n=180$).

На момент включения в исследование у 37 (20,55%) пациентов были установлены разные степени потери трудоспособности: 3 (1,67%) пациента являлись инвалидами I группы; 14 (7,78%) – II; 20 (11,1%) – III группы. Средний возраст больных, имеющих инвалидность, составил $43,9 \pm 10,0$ года, инвалидов I группы – $47,0 \pm 11,2$ года. Средняя длительность заболевания в группе пациентов, имеющих инвалидность, составила $18,8 \pm 11,6$ года. У пациентов с I группой инвалидности продолжительность заболевания составила в среднем $23,0 \pm 12,1$ года.

К 2014 г. число инвалидов I группы увеличилось до 5 (2,74%), II — до 52 (28,57%), III — до 32 (17,58%). Суммарное число инвалидов увеличилось до 89 (48,9%) человек. Причиной стойкой утраты трудоспособности явилось поражение суставов и позвоночника. Инвалидность I группы установлена у двух пациентов (33 и 32 года, см. рисунок) с сочетанными асептическими некрозами головок плечевых и бедренных костей с формированием контрактур конечностей и тотальным анкилозом позвоночника; у пациентов 33 и 48 лет — с потерей зрения вследствие увеита, остеоартрозом тазобедренных и коленных суставов II–III стадии, тотальным анкилозом позвоночника; у пациента 54 лет с тотальным поражением позвоночника, III стадией остеоартроза коленных и тазобедренных суставов, анкилозом позвоночника и генерализованной амиотрофией.

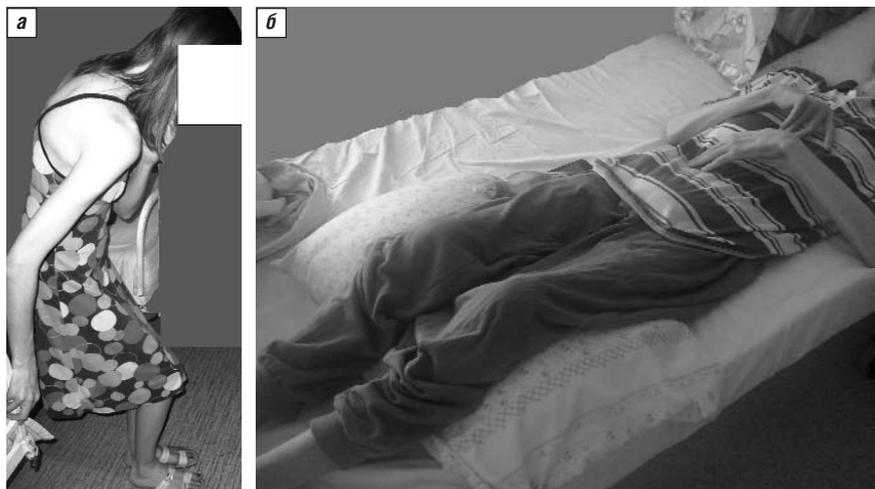
Данные пациенты и их родственники, с нашей точки зрения, нуждаются в оказании паллиативной помощи с интеграцией врачей разных специальностей — терапевтов, психологов, хирургов, ортопедов, диетологов, реабилитологов и др. [11].

Обсуждение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) трактует паллиативную помощь как «активную всеобъемлющую помощь пациентам с прогрессирующими заболеваниями в терминальных стадиях развития» [4]. «Главной задачей паллиативной помощи является купирование боли и других симптомов, а также решение психологических, социальных и духовных проблем. Целью паллиативной помощи является достижение возможно наилучшего качества жизни пациентов и членов их семей» [12]. Медицинская реабилитация, согласно приказу Минздрава России «О порядке организации медицинской реабилитации» от 29.12.2012 №1705н, «осуществляется... при условии стабильности клинического состояния пациента и наличия перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала), когда риск развития осложнений не превышает перспективу восстановления функций (реабилитационный потенциал), при отсутствии противопоказаний к проведению отдельных методов медицинской реабилитации на основании установленного реабилитационного диагноза» [3]. Вместе с тем в данном приказе указано, что «для пациентов, имеющих выраженное нарушение функции, полностью зависящих от посторонней помощи в осуществлении самообслуживания, перемещения и общения и не имеющих перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала), реабилитация... заключается в поддержании достигнутого или имеющегося уровня функций и приспособления окружающей среды под уровень возможного функционирования пациента» [3]. Таким образом, имеется некоторое «пересечение» понятий

реабилитационной и паллиативной помощи, что затрудняет принятие решения относительно наличия у пациента потребности в том или другом виде медицинской помощи. Традиционно принято говорить о паллиативной помощи в том случае, если реабилитация не может привести к улучшению состояния пациента, т. е. речь идет о терминальном состоянии больного, чаще — с постоянным болевым синдромом. Вместе с тем в настоящее время понятие паллиативной помощи расширяется, данный раздел медицины уже предполагает помощь не только онкологическим больным, но и пациентам, страдающим хроническими заболеваниями на поздних стадиях их развития [12–15]. В литературе активно обсуждаются вопросы паллиативной помощи пациентам с ХСН, ХОБЛ с продвинутыми стадиями [12, 13]. Отмечается, что, несмотря на рекомендации и достаточно большое число нуждающихся в паллиативной помощи, число больных, получающих ее, остается небольшим [8]. Все исследователи подтверждают необходимость раннего внедрения паллиативной помощи, в том числе и на амбулаторном этапе, для повышения качества жизни пациентов и их семей [5, 12, 14]. Изучаются различные стратегии ведения пациентов, экономическая эффективность внедрения ранней паллиативной помощи больным [15].

Как показало настоящее исследование, Спа характеризуются нарастающим ограничением подвижности осевого скелета, тяжелым поражением суставов и способны привести к стойкой утрате трудоспособности, причем нередко — в молодом возрасте. Вместе с тем исследований по организации паллиативной помощи для данной категории больных не проводилось, о чем свидетельствует практически полное отсутствие информации по данной проблеме в ведущих отечественных и зарубежных литературных базах. В нашем исследовании показано, что пациенты ревматологического профиля, а именно — больные Спа (2,7%), — нуждаются в паллиативной медицинской



Больные АС: а — пациентка 33 лет, продолжительность АС — 5 лет, тотальный анкилоз позвоночника, сгибательные контрактуры коленных, тазобедренных и плечевых суставов. Пациентка не способна стоять без опоры, самостоятельно вставать и садиться. Инвалид I группы; б — пациент 32 лет, продолжительность АС — 12 лет, с 2008 по 2014 г. находится в вынужденном положении, обусловленном тотальным анкилозом позвоночника и анкилозом тазобедренных суставов, генерализованной мышечной атрофией. Пациент не способен стоять без опоры, самостоятельно вставать и садиться. Инвалид I группы

помощи, еще большему числу пациентов (37,2%) требуется реабилитация, включающая помощь врачей разных специальностей (ревматологов, физиотерапевтов, ортопедов, психологов и др.).

Нам понятно, что функциональная недостаточность, хронический болевой синдром, потребность в реконструктивных операциях и приеме анальгетиков не могут быть показателями потребности пациента в паллиативной помощи. Хронической болью страдают все пациенты со СПА, и все они принимают те или иные обезболивающие препараты, в большинстве случаев эффективная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, часть больных испытывают потребность в применении анальгетиков [15, 16]. Для некоторых из них прием анальгетиков является подготовкой к хирургическому лечению, после которого они не нуждаются в продолжении анальгетической терапии [15]. У других она проводится неопределенно долго. Согласно нашим наблюдениям, паллиативная помощь была показана при наличии постоянного болевого синдрома в сочетании с потребностью в анальгетической терапии, тяжелой функциональной недостаточности вплоть до потери способности к самообслуживанию, генерализованной амиотрофии, трудностей анестезиологического пособия из-за поражения шейного отдела позвоночника и височно-нижнечелюстных суставов, необратимых изменений внутренних органов [18] с полиорганной недостаточностью, в ряде случаев – с потерей зрения. При этом все указанные пациенты имели противопоказания к медикаментозному или оперативному лечению, способному исправить имеющиеся нарушения.

Большее число больных, по нашим наблюдениям, нуждалось в реабилитации, способной частично компенсировать или восстановить утраченные функции. Вместе с тем объективных инструментов оценки, позволяющих определить состояние пациента и решить, в каком виде помощи (реабилитационной или паллиативной) он нуждается, в настоящий момент не существует. Это может привести как к недооценке тяжести состояния пациента и не оказанию ему должной паллиативной помощи, так и к переоценке степени необратимости имеющихся изменений, а следовательно, к подмене реабилитационной помощи паллиативным пособием с лишением пациента шанса на восстановление утраченных функций. Одним из альтернативных инструментов оценки здоровья пациентов со СПА может стать индекс здоровья ASAS (ASAS Health index – ASAS HI) – комплексный инструмент количественной оценки здоровья пациентов с аксиальными СПА, включая АС [19]. ASAS HI разработан на основе международной системы ICF (the International Classification of Functioning, Disability and Health), содержит 17 вопросов, каждый из которых связан со специфическим пулом ICF (боль, эмоции, сон, половая функция,

способность к передвижению, самообслуживание и общение). В настоящий момент выполнен перевод опросника на 23 языка, включая русский, продолжается международная валидация индекса [19].

Паллиативная помощь пациентам со СПА может иметь ряд особенностей, среди которых наиболее важной является большая продолжительность периода, в течение которого пациент со СПА может нуждаться в паллиативном медицинском пособии. Эта особенность обусловлена, во-первых, ранним дебютом болезни с достижением терминальной стадии в трудоспособном возрасте, а во-вторых – тем, что потеря функции поражаемых при СПА органов и систем (опорно-двигательный аппарат, орган зрения и др.) приводит к значительному снижению качества жизни пациента, в меньшей степени влияя на ее продолжительность [2].

В то же время следует еще раз отметить, что основные усилия должны быть направлены на профилактику формирования терминальных состояний. Причины формирования необратимых изменений органов и систем при СПА в каждом случае должны анализироваться для предупреждения их повторения. Следует отметить, что причиной возникновения таких нарушений зачастую является не ошибочная тактика ведения, а поздняя обращаемость пациентов к врачу или несоблюдение ими рекомендаций [21], что делает необходимым проведение просветительной работы среди населения и врачей, эффективность которой показана в ряде регионов нашей страны [22].

Заключение

Таким образом, СПА являются хроническими заболеваниями, способными привести к быстрой потере функции органов и систем пациента. Хронический болевой синдром, функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата, потеря зрения, амилоидоз и другие причины могут обуславливать потребность некоторых пациентов со СПА в паллиативной помощи с участием врачей разных специальностей. Необходима разработка специальных инструментов оценки состояния здоровья больных со СПА для более точного определения потребности пациентов в реабилитационной или паллиативной помощи, определения показаний к ним.

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. Schoels MM, Braun J, Dougados M, et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):238–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203860
2. Кузнецов СИ, Буклешева СМ, Кашаева СГ. Паллиативная медицинская помощь: современное состояние и перспективы развития в России. Управление качеством

- медицинской помощи. 2012;(2):59. [Kuznetsov SI, Buklesheva SM, Kashaeva SG. Palliativnaya meditsinskaya pomoshch': sovremennoe sostoyanie i perspektivy razvitiya v Rossii. *Upravlenie kachestvom meditsinskoi pomoshchi.* 2012;(2):591. (In Russ.)].
3. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1705н «О порядке организации медицинской реабилитации». Зарегистрировано в Минюсте России 22.02.2013 № 27276 [Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1705н «О порядке

- organizatsii meditsinskoi reabilitatsii». Zaregistrovano v Minyuste Rossii 22.02.2013 N 27276].
4. Davies E, Higginson IE, редакторы. Совершенствование паллиативной помощи пожилым людям. Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро. Копенгаген: TAIS; 2005. 40 с. [Davies E, Higginson IE, editors. *Sovershenstvovanie palliativnoi pomoshchi pozhilym lyudyam* [Better palliative care for older people]. World Health Organization, Regional Office for Europe. Kopenhagen: TAIS; 2005. 40 p. (In Russ.)].
 5. Введенская ЕС. Паллиативная помощь – инновационное направление отечественного здравоохранения. Медицинский альманах. 2012;(4):18–21. [Vvedenskaya ES. Palliativnaya pomoshch' – innovatsionnoe napravlenie otechestvennogo zdravookhraneniya. *Meditsinskii al'manakh*. 2012;(4):18–21. (In Russ.)].
 6. Evans N, Pasman HR, Donker GA, et al. End-of-life care in general practice: a cross-sectional, retrospective survey of 'cancer', 'organ failure' and 'old-age/dementia' patients. *Palliat Med*. 2014 Mar 18;28(7):965–75 [Epub ahead of print].
 7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25–31. doi: 10.1136/ard.2010.13364
 8. 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 2:1–44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
 9. Flynn S, Ellery S, Mason L. Living with chronic heart failure. *Support Palliat Care*. 2014;4(1):111. doi: 10.1136/bmjspcare-2014-000653.20
 10. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665–73. doi: 10.1002/art.21972
 11. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–8. doi: 10.1002/art.1780270401
 12. Dalgaard KM, Bergenholtz H, Nielsen ME, Timm H Early integration of palliative care in hospitals: A systematic review on methods, barriers, and outcome. *Support Palliat Care*. 2014 Mar 13:1–19. [Epub ahead of print].
 13. Pattenden JF, Mason AR, Lewin RJ. Collaborative palliative care for advanced heart failure: outcomes and costs from the 'Better Together' pilot study. *Support Palliat Care*. 2013;3(1):69–76. doi: 10.1136/bmjspcare-2012-000251
 14. Новиков ГА, Рудой СВ, Вайсман МА и др. Паллиативная помощь в Российской Федерации: современное состояние и перспективы развития. Практическая медицина. 2009;(3):5–11. [Novikov GA, Rudoi SV, Vaisman MA, et al. Palliativnaya pomoshch' v Rossiiskoi Federatsii: sovremennoe sostoyanie i perspektivy razvitiya. *Prakticheskaya meditsina*. 2009;(3):5–11. (In Russ.)].
 15. Эккерт НВ. Современные проблемы паллиативной помощи. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2007;(5):25–8. [Ekkert NV. Sovremennye problemy palliativnoi pomoshchi. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2007;(5):25–8. (In Russ.)].
 16. Гайдукова ИЗ, Ребров АП. Анальгетическая терапия в лечении аксиального спондилоартрита. Русский медицинский журнал. 2013;21(32):1636–50. [Gaidukova IZ, Rebrov AP. Anal'geticheskaya terapiya v lechenii aksial'nogo spondiloartrita. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;21(32):1636–50. (In Russ.)].
 17. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Полянская ОГ, Спицина МЮ. Длительное применение нимесулида в реальной клинической практике: вопросы безопасности. Русский медицинский журнал. 2013;21(9):433–8. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Polyanskaya OG, Spitsina MYu. Dlitel'noe primenenie nimesulida v real'noi klinicheskoi praktike: voprosy bezopasnosti. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;21(9):433–8. (In Russ.)].
 18. Ребров АП, Поддубный ДА, Гайдукова ИЗ. Кардиоваскулярная патология у больных спондилоартритами. Саратов: Изд-во СГМУ; 2013. 234 с. [Rebrov AP, Poddubnyi DA, Gaidukova IZ. *Kardiovaskulyarnaya patologiya u bol'nykh spondiloartritami* [Cardiovascular disease in patients with spondyloarthritis]. Saratov: Izd-vo SGMU; 2013. 234 p.]
 19. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann Rheum Dis*. 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203967 [Epub ahead of print].
 20. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 678-703 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskije rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. P. 678–703].
 21. Дубинина ТВ, Подряднова МВ, Красненко СО, Эрлес ШФ. Лечебная физкультура при анкилозирующем спондилите: рекомендации и реальность. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):187–91. [Dubinina TV, Podryadnova MV, Krasnenko SO, Erdes ShF. Therapeutic exercise for patients with ankylosing spondylitis: recommendations and reality. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):187–91. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-187-191
 22. Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Мухина РГ, Салихов ИГ. Результативность образовательных программ по раннему выявлению анкилозирующего спондилита для врачей первичного звена в г. Казани. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):183–6. [Lapshina SA, Myasoutova LI, Mukhina RG, Salikhov IG. Effectiveness of educational programs on early diagnosis of ankylosing spondylitis for primary care physicians in Kazan. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):183–6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-183-186

Список мероприятий по ревматологии на 2015 г.

- 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