

# научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2015 (53) 3

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

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

## Главный редактор

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

## Заместитель главного редактора

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

## Ответственный секретарь

**В.Н. Амирджанова** — д.м.н., Москва, Россия

## Научный редактор

**Ю.А. Олюнин** — д.м.н., Москва, Россия

## Editor-in-Chief

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

## Deputy Editor-in-Chief

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

## Executive secretary

**V.N. Amirdzhanova** — DM, Moscow, Russia

## Science Editor

**Yu.A. Olyunin** — DM, Moscow, Russia

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

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

**Б.С. Белов** — д.м.н., Москва, Россия

**Е.А. Галушко** — д.м.н., Москва, Россия

**Л.Н. Денисов** — д.м.н., Москва, Россия

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

**Н.Н. Кузьмина** — д.м.н., профессор, Москва, Россия

**Ю.В. Муравьев** — д.м.н., профессор, Москва, Россия

**И.П. Никишина** — к.м.н., Москва, Россия

**Т.В. Попкова** — д.м.н., Москва, Россия

**Т.М. Решетняк** — д.м.н., профессор, Москва, Россия

**А.В. Смирнов** — д.м.н., Москва, Россия

**Н.А. Шостак** — д.м.н., профессор, Москва, Россия

**Ш.Ф. Эрдес** — д.м.н., профессор, Москва, Россия

## Иностранные члены редколлегии:

**Т. Бардин** — профессор, Париж, Франция

**Р.Ф. ван Волленховен** — профессор, Стокгольм, Швеция

**А. Гаспарян** — профессор, Бирмингем, Великобритания

**Н. Дамьянов** — профессор, Белград, Сербия

**М. Кутоло** — профессор, Генуя, Италия

**Дж.С. 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:**

Логинова Е.Ю.,  
Коротаева Т.В.,  
Каратеев Д.Е.,  
Насонов Е.Л.

«Опыт клинического применения устекинумаба в лечении раннего псориатического артрита в рамках стратегии лечения до достижения цели».

Большая М.

Длительность ПСА — 6 мес. Комбинированная терапия: УСТ + МТ. Клинический осмотр до лечения. Умеренная активность

**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. Zborovsky, Volgograd, Russia

I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia

A.E. Karateev, Moscow, Russia

V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine

V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia

N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia

A.M. Lila, St. Petersburg, Russia

G.V. Lukina, Moscow, Russia

V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia

L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia

E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia

V.P. Pavlov, Moscow, Russia

S.G. Radenska-Lopovok, 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(3):226–354  
© 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

- Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований ..... 230  
*Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А.*

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов ..... 238  
*Насонов Е.Л.*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Заболеваемость псориатическим артритом в России: тенденции на современном этапе и перспективы ..... 251  
*Мишина О.С., Кортаева Т.В., Стародубов В.И., Насонов Е.Л.*
- Влияние подкожной формы метотрексата на структурно-функциональное состояние  
сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом ..... 258  
*Князева Л.А., Мещерина Н.С., Князева Л.И., Горайнов И.И., Степченко М.А., Понкратов В.И.*
- Влияние беременности на активность ревматоидного артрита и его терапию по данным проспективного наблюдения ..... 266  
*Матьянова Е.В., Кошелева Н.М., Алекберова З.С., Александрова Е.Н.*
- Рентгенологическое прогрессирование и его влияние на функциональный статус  
у пациентов с ранним ревматоидным артритом при 5-летнем наблюдении ..... 274  
*Ермакова Ю.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Смирнов А.В.*
- Эффективность динамической электронейростимуляции при остеоартрозе коленных суставов  
(результаты многоцентрового рандомизированного исследования) ..... 281  
*Лесняк О.М., Кадочникова Е.Ю., Алексеева Л.И., Дыдыкина И.Г., Ершова О.Б., Зайцева Е.М., Короткова Т.А.,  
Попова Т.А., Сухарева М.Л., Таскина Е.А., Ходырев В.Н., Шарапова Е.П., Солодовников А.Г., Власов А.А.*

## ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

- Инфекционный эндокардит в практике ревматолога: вопросы клинической картины и диагностики ..... 289  
*Белов Б.С., Тарасова Г.*

## ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Современный взгляд на патогенез спондилоартритов — молекулярные механизмы. .... 299  
*Галушко Е.А., Гордеев А.В.*

## ОБЗОР

- Новые возможности контроля эффективности метотрексата при ревматоидном артритом ..... 308  
*Муравьев Ю.В.*

## ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

- Болезнь Бехчета у детей (российский опыт) ..... 312  
*Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С., Салугина С.О., Алекберова З.С.*
- Пахидермодактилия в практике ревматолога ..... 319  
*Чикова И.А., Костик М.М., Синельникова Е.В., Дубко М.Ф., Красногорская О.Л., Имельбаев А.И.,  
Полозов Р.Н., Бучинская Н.В., Исупова Е.А., Гайдар Е.В., Калашикова О.В., Насыров Р.А., Часнык В.Г.*

## РЕВМООРТОПЕДИЯ

- Эндопротезирование тазобедренного сустава у больных ювенильным артритом ..... 323  
*Иванов Д.В., Макаров С.А., Каратеев Д.Е., Павлов В.П.,  
Макаров М.А., Логунов А.Л., Никишина И.П., Шелепина Т.А., Амирджанова В.Н.*

## НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- Опыт применения белимуаба у больных системной красной волчанкой ..... 329  
*Асеева Е.А., Соловьев С.К., Меснянкина А.А., Цанян М.Э., Насонов Е.Л.*
- Опыт клинического применения устекинумаба в лечении раннего псориатического артрита  
в рамках стратегии лечения до достижения цели. .... 336  
*Логинова Е.Ю., Кортаева Т.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.*

## ИСТОРИЯ РЕВМАТОЛОГИИ

- Анкилозирующий спондилит в Волжской Булгарии. .... 342  
*Абдулганиева Д.И., Спиридонов В.А., Ситдииков А.Г., Жолобов А.И., Газимзянов И.Р.,  
Баранов В.С., Эрдес Ш.Ф., Протопопов М.С., Афанасьева Т.Ю., Гарифуллина А.Г.*

## ДИСКУССИЯ

- Освещение данных о безопасности лекарственных препаратов в медицинской литературе ..... 346  
*Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А.*

## ИНФОРМАЦИЯ

- Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации  
по специальности «Ревматология» №12 от 21 марта 2015 г. .... 350

# C O N T E N T S

## EDITORIAL

- Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for researches. . . . . 230  
*Nasonov E.L., Aleksandrova E.N., Novikov A.A.*

## INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids . . . . . 238  
*Nasonov E.L.*

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Incidence of psoriatic arthritis in Russia: Trends at the present stage and prospects . . . . . 251  
*Mishina O.S., Korotaeva T.V., Starodubov V.I., Nasonov E.L.*
- Effect of subcutaneous methotrexate on the structure and function of the vascular wall in patients with rheumatoid arthritis . . . . . 258  
*Knyazeva L.A., Meshcherina N.S., Knyazeva L.I., Goryainov I.I., Stepchenko M.A., Ponkratov V.I.*
- Impact of pregnancy on the activity of rheumatoid arthritis and its therapy according to prospective follow-up data. . . . . 266  
*Matyanova E.V., Kosheleva N.M., Alekberova Z.S., Aleksandrova E.N.*
- X-ray progression and its impact on the functional status of patients with early rheumatoid arthritis during a 5-year follow-up. . . . . 274  
*Ermakova Yu.A., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Demidova N.V., Smirnov A.V.*
- Efficiency of dynamic electrostimulation in knee osteoarthritis: Results of a multicenter randomized study . . . . . 281  
*Lesnyak O.M., Kadochnikova E.Yu., Alekseeva L.I., Dydykina I.G., Ershova O.B., Zaitseva E.M., Korotkova T.A., Popova T.A., Sukhareva M.L., Taskina E.A., Khodyrev V.N., Sharapova E.P., Solodovnikov A.G., Vlasov A.A.*

## CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Infective endocarditis in a rheumatologist's practice: Issues of its clinical presentation and diagnosis . . . . . 289  
*Belov B.S., Tarasova G.M.*

## PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21<sup>st</sup> CENTURY

- Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: Molecular mechanisms. . . . . 299  
*Galushko E.A., Gordeev A.V.*

## REVIEW

- New possibilities for monitoring methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis . . . . . 308  
*Muravyev Yu.V.*

## PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- Behcet's disease in children: Russian experience . . . . . 312  
*Kuzmina N.N., Fedorov E.S., Salugina S.O., Alekberova Z.S.*
- Pachydermodactyly in a rheumatologist's practice . . . . . 319  
*Chikova I.A., Kostik M.M., Sinelnikova E.V., Dubko M.F., Krasnogorskaya O.L., Imelbaev A.I., Polozov R.N., Buchinskaya N.V., Isupova E.A., Gaidar E.V., Kalashnikova O.V., Nasyrov R.A., Chasnyk V.G.*

## ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY

- Total hip arthroplasty in patients with juvenile arthritis . . . . . 323  
*Ivanov D.V., Makarov S.A., Karateev D.E., Pavlov V.P., Makarov M.A., Logunov A.L., Nikishina I.P., Shelepina T.A., Amirdzhanova V.N.*

## PRACTICE CASES

- Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus . . . . . 329  
*Aseeva E.A., Soloviev S.K., Mesnyankina A.A., Tsanyan M.E., Nasonov E.L.*
- Clinical experience with ustekinumab in the treatment of early psoriatic arthritis using treat-to-target strategy . . . . . 336  
*Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Karateev D.E., Nasonov E.L.*

## HISTORY OF RHEUMATOLOGY

- Ankylosing spondylitis in the Volga Bulgaria . . . . . 342  
*Abdulganieva D.I., Spiridonov V.A., Sitdikov A.G., Zholobov A.I., Gazimzyanov I.R., Baranov V.S., Erdes Sh.F., Protopopov M.S., Afanasyeva T.Yu., Garifullina A.G.*

## DISCUSSION

- Drug safety data coverage in medical literature . . . . . 346  
*Muravyev Yu.V., Muravyeva L.A.*

## INFORMATION

- Minutes of the Meeting of the Task Force of the Expert Council of the Ministry of Health of the Russian Federation on Rheumatology under No. 12 dated 21 March 2015. . . . . 350

# Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований

Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А.

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

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

**Контакты:** Евгений Львович Насонов;  
sokrat@irramn.ru

**Contact:**  
Evgeny Nasonov;  
sokrat@irramn.ru

Поступила 02.06.15

По современным представлениям, аутоиммунитет – это комплексный патологический процесс, суть которого составляет нарушение толерантности и, как следствие, патологический иммунный ответ в отношении компонентов собственных тканей (аутоантигенов), лежащий в основе патогенеза широкого спектра аутоиммунных заболеваний человека. В последние годы были расшифрованы многообразные нарушения иммунитета, лежащие в основе аутоиммунных ревматических заболеваний (АРЗ), выявлена связь между развитием АРЗ и аутовоспалительных заболеваний и синдромов, разработана классификация иммуновоспалительных заболеваний человека. В статье рассматриваются результаты собственных исследований, касающихся лечения АРЗ с использованием инновационных генно-инженерных биологических препаратов, изучения патогенетических механизмов и диагностики АРЗ на основе иммунологических и молекулярно-биологических методов исследования широкого спектра молекулярных и клеточных биомаркеров (аутоантитела, острофазовые белки воспаления, цитокины, хемокины, маркеры активации сосудистого эндотелия, компоненты системы комплемента, субпопуляции лимфоцитов, продукты метаболизма костной и хрящевой ткани, генетические, эпигенетические, транскриптомные маркеры), подходов к персонализированной терапии АРЗ.

**Ключевые слова:** аутоиммунные ревматические заболевания; биомаркеры; аутоантитела; цитокины; генно-инженерные биологические препараты.

**Для ссылки:** Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):230–237.

## AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES: RESULTS AND PROSPECTS FOR RESEARCHES Nasonov E.L., Aleksandrova E.N., Novikov A.A.

According to the present-day views, autoimmunity is a complex pathological process, the essence of which is intolerance and hence a pathological immune response to intrinsic tissue components (autoantigens), which underlies the pathogenesis of a broad spectrum of human autoimmune diseases. Recently, diverse immune disorders underlying autoimmune rheumatic diseases (ARD) and syndromes have been revealed; an association has been found between the development of ARD and autoinflammatory diseases and syndromes; a classification of human immunoinflammatory diseases has been elaborated. The paper considers the results of the authors' investigations of ARD treatment with innovative biologics, the pathogenetic mechanisms and diagnosis of ARD, by conducting immunological and molecular biological studies of a wide range of molecular and cellular biomarkers (autoantibodies, acute phase proteins, cytokines, chemokines, vascular endothelial activation markers, complement system components, lymphocyte subpopulations, bone and cartilage tissue metabolic products, genetic, epigenetic, transcriptomic markers), and approaches to personalized treatment of ARD.

**Keywords:** autoimmune rheumatic diseases; biomarkers; autoantibodies; cytokines; biological agents.

**For reference:** Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for researches. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(3):230–237 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-230-237>

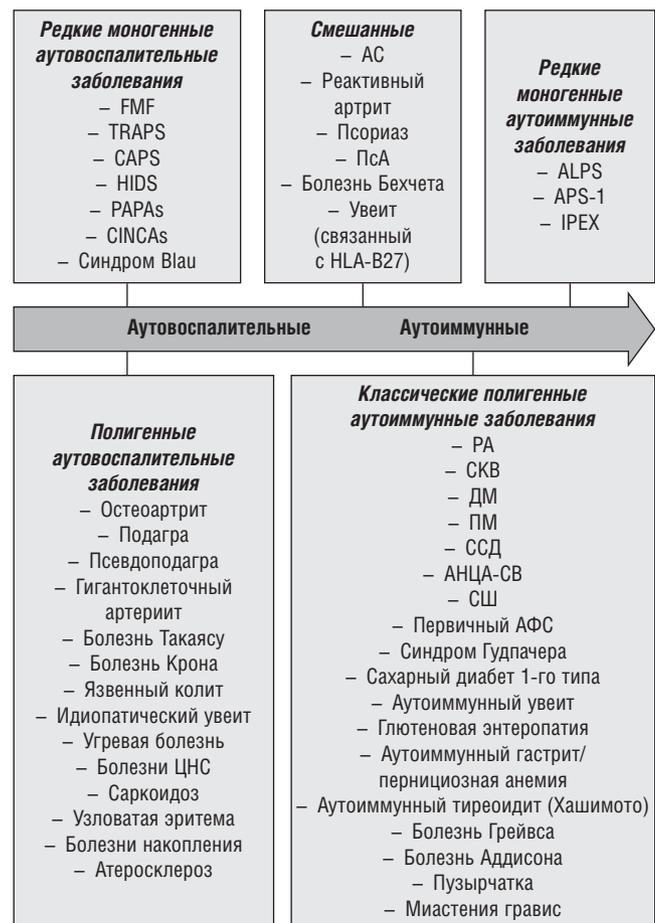
Аутоиммунитет – комплексный патологический процесс, суть которого составляет нарушение толерантности и, как следствие, патологический иммунный ответ в отношении компонентов собственных тканей (аутоантигенов). В целом аутоиммунные заболевания включают более 100 нозологических форм и весьма распространены в популяции, ими страдают около 8% населения земного шара. Они условно подразделяются на органоспецифические и органонеспецифические (системные), наиболее яркими примерами которых являются иммуновоспалительные ревматические заболевания. В процессе изучения аутоиммунных заболеваний стало очевидным, что патогенез многих из них не укладывается в рамки классических представлений о механизмах развития этой патологии, которую связывают в первую очередь с активацией приобретен-

ного иммунитета и гиперпродукцией патогенных аутоантител. Это позволило сформировать концепцию «аутовоспаления», которая лежит в основе как ряда редких наследственных синдромов, так и весьма распространенных воспалительных заболеваний человека. Формирование концепции об аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях имеет фундаментальное значение для формирования научно обоснованных подходов к профилактике, ранней диагностике и лечению широкого спектра распространенных потенциально смертельных болезней. Она положена в основу современной классификации иммуновоспалительных заболеваний человека [1] (рис. 1). Системные аутоиммунные ревматические заболевания (АРЗ) – гетерогенная группа классических иммуновоспалительных болезней человека, включающая ревматоидный артрит (РА), системную

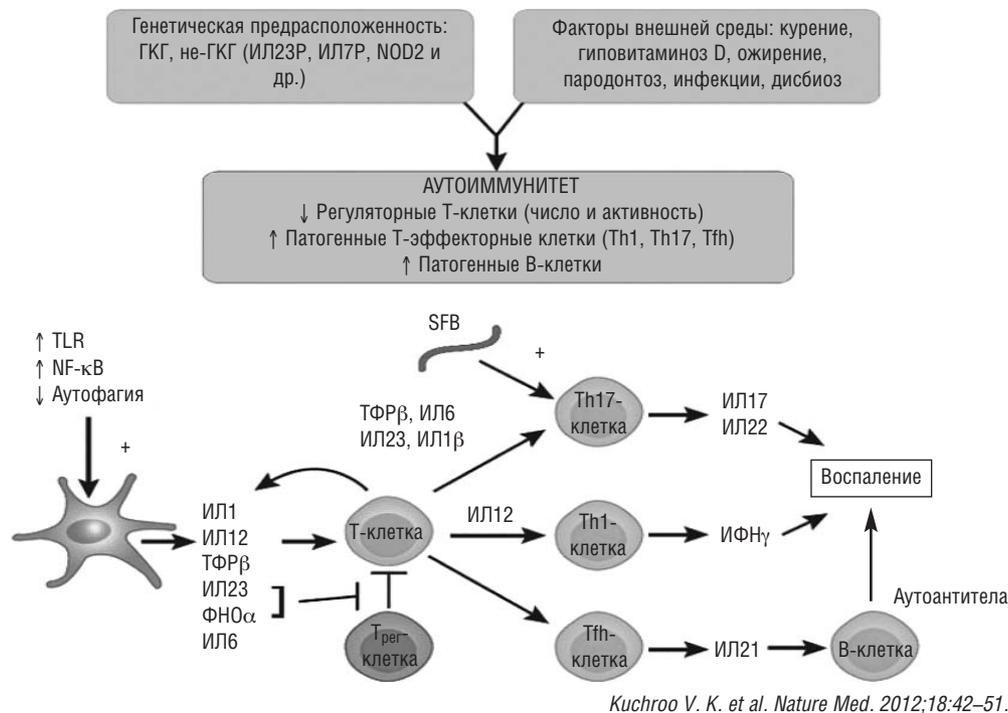
красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (полимиозит/дерматомиозит – ПМ/ДМ), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) [2, 3]. Изучение проблем иммунопатологии АРЗ традиционно находится в центре внимания ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и в последние годы проводится в рамках двух основных направлений научных исследований: «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний взрослых и детей» (№ 0514-2014-0002) и «Разработка концепции персонализированной медицины на основе инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний» (№ 0514-2014-0031), входящих в программу фундаментальных исследований государственных академий наук (2013–2020).

По современным представлениям, в основе патогенеза АРЗ лежит сложное сочетание генетически детерминированных (система HLA, полиморфизм генов цитокинов и др.) и приобретенных (включая эпигенетические) дефектов, «дисбаланс» иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды (инфекции, нарушение микробиоты кишечника, курение, пародонтит, ожирение, гиповитаминоз D и др.) [4–6]. Особое внимание привлечено к основным «провоспалительным» цитокинам: фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкину 6 (ИЛ6), ИЛ1, ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17 и др., относительное преобладание синтеза которых над «антивоспалительными» цитокинами (ИЛ4, ИЛ10, трансформирующий фактор роста  $\beta$  и др.) ассоциируется с развитием разнообразных локальных (поражение суставов) и системных (поражение почек, сердца, сосудов и др.) клинических проявлений, характерных для этих заболеваний. Фундаментальное значение в нарушении иммунной толерантности к собственным белкам при АРЗ играют дефекты T-регуляторных (T<sub>рег</sub>) клеток [7] (рис. 2). Это определило внимание к этим цитокинам как к перспективным терапевтическим «мишеням» для лечения АРЗ. В последние годы специально разработано более 10 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП; моноклональные антитела и рекомбинантные белки), ингибирующих активность перечисленных выше цитокинов и патологическую активацию T- и B-клеток, их биоэквивалентные формы, которые с успехом применяются в клинической практике для лечения АРЗ во всем мире, в том числе в России [8–10] (см. таблицу). К ГИБП относят класс препаратов, получивших название ингибиторов ФНО $\alpha$  (этанерцепт – ЭТЦ, инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА, голимумаб – ГЛМ и цертолизумаба пэгол – ЦЗП); ингибитор рецепторов ИЛ6 тоцилизумаб (ТЦЗ); анти-B-клеточные препараты ритуксимаб (РТМ) и белимумаб; блокатор активации T-лимфоцитов абатацепт (АБЦ) и др. (см. таблицу). Наряду с ГИБП разрабатываются группы химически синтезированных пероральных противовоспалительных лекарственных препаратов нового поколения (так называемые малые молекулы – small molecules), модулирующие внутриклеточную сигнализацию в иммунокомпетентных клетках (в первую очередь ингибиторы JAK-киназы и SYK-киназы).

Для углубленного изучения эффективности и безопасности терапии РТМ на международном уровне проводится активное сотрудничество с Регистрами ряда стран Европы в рамках глобального международного проекта CERERRA (The European Collaborative REgistry for the Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis) [11, 12]. Представляют несомненный интерес данные российских исследований, свидетельствующих о высокой эффективности моноклональных антител к рецепторам ИЛ6 – ТЦЗ (исследование ЛОРНЕТ – Локальное Открытое многоцентровое исследование оценки качества жизни пациентов с умеренной и высокой активностью Ревматоидного артрита и Неадекватным ответом на базисные противовоспалительные препараты при добавлении к терапии Тоцилизумаба) [13], ингибитора ФНО $\alpha$  ЭТЦ (исследование ЭТАЛОН – Локальное открытое многоцентровое наблюдательное исследование качества жизни на фоне лечения ЭТАнерцептом больных с активным ревматоидным артритом с Неэффективностью базисных



**Рис. 1.** Классификация иммуновоспалительных заболеваний. FMF – семейная Средиземноморская лихорадка; TRAPS – ассоциированный с ФНО-рецептором периодический синдром; CAPS – криопирин-ассоциированный периодический синдром; HIDS – гипер-IgD-синдром; PAPA's – пиогенный стерильный артрит в сочетании с гангренозной пиодермией и акне; ALPS – аутоиммунный лимфопролиферативный синдром; APS-1 – синдром аутоиммунной полиэндокринопатии; IPEX – синдром дисрегуляции иммунитета, полиэндокринопатии и энтеропатии, сцепленный с X-хромосомой; AC – анкилозирующий спондилит; ПсА – псориазический артрит



**Рис. 2.** Аутоиммунитет: основные механизмы. SFB (segmented filamentous bacteria) – сегментоядерная бактерия, TLR – TOLL-подобный рецептор, Tfh – фолликулярные Т-клетки-хелперы

противовоспалительных препаратов) [14], часть международного исследования PRESERVE [15, 16], а также пегилированных моноклональных антител к ФНОα – ЦЗП [17] и АДА [18] при РА. Результаты, полученные в этих и других исследованиях, свидетельствуют о высокой эффективности ГИБП у больных РА, резистентных к терапии «стандартными» базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [19]. Заслуживают внимания

наши результаты, касающиеся эффективности и безопасности РТМ при широком круге АРЗ, включая СКВ, ССД, болезнь Шегрена (БШ), СВ-АНЦА и ПМ/ДМ [20]. Необходимо также подчеркнуть большой вклад ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в разработку новых противовоспалительных препаратов для лечения РА, таких как ТЦЗ [21], АБЦ [22, 23], и для лечения СКВ – белимуаб [24] в рамках международных исследований, послужив-

Общая характеристика ГИБП, зарегистрированных для лечения АРЗ и других иммуновоспалительных заболеваний

Препарат	Характеристика	Механизм действия	Путь введения	Показания
ИНФ	Химерные МАТ к ФНОα	Ингибция связывания ФНОα с рецептором	в/в	РА, болезнь Крона, язвенный колит, АС, ПсА, бляшечный псориаз
АДА	Человеческие МАТ к ФНОα	То же	п/к	РА, болезнь Крона, язвенный колит, АС, ПсА, ЮИА, бляшечный псориаз
ГЛМ	То же	« «	п/к	РА, АС, ПсА
ЦЗП	Пегилированный Fab`-фрагмент гуманизированных МАТ к ФНОα	« «	п/к	РА, болезнь Крона, АС
ЭТЦ	Рекомбинантный человеческий ФНОα-рецептор типа 2, соединенный с Fc-фрагментом IgG человека	« «	п/к	РА, ЮИА, ПсА, АС
АБЦ	Рекомбинантный внеклеточный домен CTLA4 человека, соединенный с CH2- и CH3-доменами IgG1	Ингибция активации Т-клеток	в/в	РА, ЮИА
ТЦЗ	Гуманизированные МАТ к ИЛ6Р	Блокирование сигнализации ИЛ6	в/в	РА, полиартикулярный и системный ЮИА
РТМ	Химерные МАТ к CD20-антигену В-клеток	Истощение CD20 В-клеток	в/в	РА, АНЦА-ассоциированный васкулит; СКВ и другие АРЗ (по незарегистрированным показаниям)
Белимуаб	Человеческие МАТ к BlyS	Блокада активации В-клеток	в/в	СКВ
Устекинумаб	Человеческие МАТ к ИЛ12/23	Ингибция связывания ИЛ12 и ИЛ23 с рецептором	п/к	Псориаз, ПсА
Канакинумаб	Человеческие МАТ к ИЛ1β	Ингибция связывания ИЛ1β с рецептором	п/к	Криопирин-ассоциированный периодический синдром, системный ЮИА, острый подагрический артрит

**Примечание.** п/к – подкожно, в/в – внутривенно, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, ПсА – псориатический артрит, МАТ – моноклональные антитела.

ших основанием для официальной регистрации этих препаратов.

Современная концепция ведения пациентов с РА представлена в международной программе «Treat to target» (T2T) – «Лечение до достижения цели», согласно которой стратегической целью лечения РА является достижение ремиссии [25, 26], в реализации которой активное участие принимают российские ревматологи [27]. Следует напомнить, что в рамках этой стратегии именно метотрексат (MT) следует рассматривать как основной препарат «первой линии» лечения активного РА [28, 29]. Нами инициировано исследование РЕМАРКА (Российское Исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрит), предварительные результаты которого свидетельствуют о том, что раннее, интенсивное, контролируемое лечение подкожной формой MT (Методжект) в виде монотерапии или в комбинации с ГИБП позволяет добиться ремиссии более чем у половины пациентов и снизить стоимость терапии [30, 31]. Все это вместе взятое послужило основанием для разработки российских рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» по лечению РА [32].

Поскольку APЗ характеризуются быстрым прогрессированием заболевания, именно активная противовоспалительная терапия в дебюте болезни увеличивает вероятность достижения ремиссии и снижает риск развития необратимого повреждения внутренних органов и коморбидной патологии. Однако ранняя диагностика APЗ с использованием только клинических и инструментальных методов нередко затруднена. Исследование молекулярных и клеточных биомаркеров позволяет существенно улучшить раннюю диагностику APЗ, оценку активности патологического процесса, прогноз заболевания, а также предсказать эффективность проводимого лечения, что особенно важно в случае фармакотерапии с применением ГИБП [33–38]. Универсальным признаком всех APЗ является гиперпродукция органонеспецифических аутоантител. К основным серологическим маркерам APЗ относятся антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидные факторы (РФ), антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ), включающие антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) и другим цитруллинированным белкам, антифосфолипидные антитела (АФЛА) и антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Положительные результаты определения этих аутоантител входят в число диагностических и классификационных критериев APЗ, применяются для оценки активности, прогноза и идентификации отдельных клинико-лабораторных субтипов APЗ, служат предикторами развития APЗ на бессимптомной стадии болезни (предболезнь). По нашим данным, серологические тесты, связанные с определением аутоантител, составляют основную долю иммунологических исследований в ревматологии (63,6%), при этом наиболее часто производится определение АНА (30%), количество исследований АЦЦП, РФ и АФЛ составляет около 9%, АНЦА – около 3%, других аутоантител – около 5% [34]. Диагностическими маркерами РА служат IgM/IgA РФ, АЦЦП и АМЦВ. По нашим данным, АМЦВ обладает наилучшей диагностической чувствительностью (ДЧ),

а АЦП – диагностической специфичностью (ДС) и отношением правдоподобия положительных результатов. Одновременная оценка концентраций IgM/IgA РФ, АЦЦП и АМЦВ повышает ДЧ до 90% на ранней и до 92% в развернутой стадии РА. При этом базальное увеличение концентрации АМЦВ коррелирует с прогрессированием деструкции суставов [38]. В последние годы внимание исследователей привлекает поиск новых чувствительных и специфичных лабораторных биомаркеров РА, среди которых наиболее перспективными для диагностики данного заболевания считаются антитела к карбамилированным белкам (анти-CarP) [39] и белок 14-3-3η [40], который играет важную роль в иммунопатогенезе РА.

Серия исследований посвящена анализу синтеза цитокинов при различных субтипах и на разных стадиях РА (ранней и развернутой). В настоящее время IgM РФ и АЦБ рассматривают как различные системы аутоантител, что позволяет выделить два основных клинико-лабораторных субтипа РА (АЦБ-положительный и АЦБ-негативный), различающихся молекулярными механизмами патогенеза, тяжестью течения и подходами к проводимой терапии. По нашим данным, при раннем РА по сравнению с развернутой стадией заболевания обнаружено достоверное повышение уровней Th1(интерферон  $\gamma$  – ИФН $\gamma$ ) и Th17(ИЛ17) цитокинов, хемокинов (ИЛ10, МИФ1), колониестимулирующих факторов (ИЛ7, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – Г-КСФ). У АЦБ-положительных больных отмечено более значительное увеличение концентрации «провоспалительных» (ФНО $\alpha$ , ИЛ6), Th1 (ИФН $\gamma$ , ИЛ2, эотаксин) и Th2 (ИЛ9, ИЛ10) цитокинов, чем при АЦБ-негативном субтипе болезни. Развитие протеомных технологий и накопление информации об особенностях белкового профиля при РА стали предпосылками для создания комплексных лабораторных индексов, основанных на многопараметрическом анализе лабораторных биомаркеров, – так называемые многопараметрические диагностические индексы (МДИ) [41]. Нами проводился комплекс иммунологических исследований, который включал определение в сыворотке крови уровня 36 биомаркеров: IgM и IgA РФ, АЦЦП, АМЦВ, антикератиновых антител, СРБ, кальпротектина, растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции  $\kappa$ B (pRANKL), олигомерного матриксного белка хряща (COMP) и матриксной металлопротеиназы 3 (ММП3), 27 цитокинов, хемокинов и факторов роста методами иммуноферментного анализа, иммунофлуоресценции, непрямой иммунофлуоресценции, мультиплексной технологией X-MAP [42]. В результате проведенных исследований создан оригинальный МДА – МИРРА (Многопараметрический Индекс Раннего Ревматоидного Артрит), компоненты которого отражают воспалительную активность РА (СРБ, ИЛ6), аутоиммунные нарушения (АЦЦП), иммунный ответ по Th1-типу (ИФН $\gamma$ ), активацию процессов гемопоэза (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор – ГМ-КСФ) и хемотаксиса (ИБ10). При диагностике раннего РА МИРРА обладает высокими ДЧ и ДС (97 и 94% соответственно), превосходя IgM РФ (59 и 79%) по обоим параметрам, а АЦЦП (71 и 97%) – по ДЧ. Таким образом, после валидации МИРРА сможет рассматриваться как высокоточный серологический тест для ранней диагностики РА. Очевидно, что мультипараметриче-

ский анализ протеомных биомаркеров позволяет более объективно охарактеризовать сложность и многообразие молекулярных механизмов патогенеза РА. Применение МДИ, обладающих более высокой клинической информативностью по сравнению с классическими методами иммунологических исследований, является качественно новым уровнем в ранней диагностике, определении активности и прогнозировании эффективности терапии ГИБП при РА.

Достижения молекулярной биологии, фармакогенетики и биоинформатики создали предпосылки для индивидуализации терапии РА в рамках концепции «персонализированной» (personalized) медицины [43]. Снижение стоимости определения биомаркеров воспаления, деструкции суставов и особенно генетических/геномных исследований создает предпосылки к внедрению персонализированного подхода к лечению пациентов в реальной клинической практике. Термин «персонализированная (personalized) медицина» подразумевает своевременный выбор наиболее эффективного и безопасного препарата для каждого пациента с учетом преобладающих механизмов патогенеза, стадии (ранняя, развернутая, поздняя) и характера течения (быстро прогрессирующий или медленно прогрессирующий) заболевания, особенностей коморбидной патологии, потенциальных лекарственных взаимодействий и др. Биомаркеры, изучающиеся в рамках проблемы персонализированной медицины, включают характеристику генов-кандидатов, широкомасштабный скрининг генома, экспрессию генов цитокинов в клетках периферической крови и тканях, уровень цитокинов и других белков (протеомика) в периферической крови, изучение субпопуляций лимфоцитов в крови и биоптатах пораженных тканей. Они подразделяются на три основные категории: диагностические биомаркеры, позволяющие проводить раннюю диагностику заболевания; прогностические биомаркеры, позволяющие оценить прогноз, например скорость прогрессирования деструктивных изменений в суставах; фармакотерапевтические биомаркеры, позволяющие оценить динамику активности заболе-

вания на фоне терапии, а также предсказать «чувствительность» (или резистентность) к данному препарату и риск развития нежелательных реакций. Согласно другой классификации биомаркеры разделяются на две группы: «описательные» (descriptive), которые позволяют оценивать активность воспаления и токсические реакции лекарственных препаратов, и «механистические» (mechanistic), которые могут иметь патогенетическое значение в развитии заболеваний. К последним относятся аутоантитела, «автограф» экспрессии генов (gene-expression signature), цитокины, клетки иммунной системы и маркеры генетической предрасположенности [44] (рис. 3). Однако в настоящее время отсутствуют убедительные данные о возможности использования базального уровня цитокинов (или других биомаркеров) в качестве предикторов эффективности терапии ГИБП при РА. На основании исследования широкого спектра биомаркеров нами выделены некоторые из них, наиболее «тесно» связанные с наличием клинического «ответа» на терапию ГИБП (ИНФ, РТМ и ТЦЗ). Эти данные позволили создать МДИ, позволяющий с достаточной долей вероятности прогнозировать клинический ответ у пациентов с РА на фоне терапии ГИБП, что имеет важное значение для развития персонализированного направления терапии этого заболевания.

При изучении взаимосвязи между уровнем аутоантител и клинической эффективностью терапии РТМ и ТЦЗ при РА установлено, что среди пациентов, достигших ремиссии ( $DAS28 < 2,6$ ), отмечался более высокий базальный уровень IgM РФ по сравнению с больными, у которых сохранялась активность заболевания ( $p < 0,05$ ). При этом у пациентов с негативными/низкопозитивными значениями IgM РФ, базальным уровнем IgM  $< 2,4$  г/л, а также большей длительностью заболевания (свыше 3 лет) ремиссия по DAS28 достигалась реже, чем в группе больных с высокопозитивными титрами IgM РФ ( $p = 0,035$ ), базальным уровнем IgM  $> 2,4$  г/л ( $p = 0,016$ ) и меньшей длительностью заболевания ( $p = 0,001$ ). Кроме того, среди больных РА, достигших ремиссии (индекс CDAI), отмечался более высокий исходный уровень АМЦВ, по сравнению с пациентами, у которых сохранялась активность патологического процесса ( $p = 0,02$ ). Пациенты с высокопозитивными результатами определения АМЦВ в сыворотке крови с большей вероятностью достигали ремиссии заболевания (индекс CDAI) на фоне терапии ТЦЗ, чем АМЦВ-негативные ( $p = 0,03$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что на фоне лечения как РТМ, так и ТЦЗ отмечено снижение концентрации основных классов иммуноглобулинов, что свидетельствует об определенных анти-В-клеточных эффектах терапии не только РТМ, но и ТЦЗ. Это может иметь существенное значение для расшифровки механизмов действия препаратов, ингибирующих активность важного противовоспалительного цитокина – ИЛ6.

Большой интерес представляют наши данные, касающиеся динамики уровня ММП3 (стромелизин), который рассматривается как один из ключевых медиаторов суставной деструкции, вызывает потерю протеогликанов, а также активацию проферментов других ММП. По нашим данным [45], исходный уровень ММП3 в группе пациентов с ранним РА был достоверно выше по сравнению с нормой. Выявлена положительная корреляция базального уровня ММП3 с показателями активно-



**Рис. 3.** Биомаркеры: общая характеристика. МРТ – магнитно-резонансная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, СРБ – С-реактивный белок, SAA – сывороточный амилоид А

сти заболевания (DAS28, SDAI, CDAI), уровнем острофазовых показателей (СОЭ, СРБ), аутоантител (IgM РФ), «провоспалительных» цитокинов и факторов роста (ИЛ6, VEGF). Достоверное снижение уровня ММП3 отмечено на фоне лечения МТ, РТМ и ТЦЗ. Примечательно, что базальный уровень ММП3 ассоциировался с клинической эффективностью подкожной формы МТ при раннем РА. По данным ROC-анализа, исходный уровень ММП3 >54,6 нг/мл, а также сохраняющийся повышенный уровень данного показателя через 12 нед терапии МТ (>25,1 нг/мл) ассоциируется с отсутствием эффекта МТ через 52 нед и необходимостью назначения комбинированной терапии, включающей ГИБП (AUC=0,78; 95% ДИ 0,63–0,93 и AUC=0,96; 95% ДИ 0,54–0,86 соответственно). Определение уровня ММП3 полезно для прогнозирования сохранения ремиссии/низкой активности болезни на фоне терапии ТЦЗ. По данным ROC-анализа, нормализация уровня ММП3 у больных РА через 24 нед терапии («cut off» ≤16,5 нг/мл) ассоциировалась с сохранением ремиссии/низкой активности заболевания (индексы SDAI и CDAI) через 24 нед после прекращения применения препарата (AUC=0,762; 95% ДИ 0,548–0,976).

В других наших исследованиях было показано, что среди пациентов с ранним РА на фоне монотерапии подкожной формой МТ через 12 нед наблюдалось снижение концентрации «провоспалительных» (ИЛ6, ИЛ17, ФНОα), «антивоспалительных» (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ13) цитокинов, хемокинов (ИП10) и факторов роста (ФРФ;  $p < 0,05$ ); к 24-й неделе – снижение уровней ИЛ6, ИЛ9, ИП10, PDGF-bb, а также повышение концентрации ИЛ10 ( $p < 0,05$ ). Среди ответивших на терапию МТ через 12 нед выявлено достоверное снижение ИЛ1РА, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ13, ИП10, ФНОα, VEGF [46]. Таким образом, отсутствие динамики уровня некоторых

цитокинов уже через 12 нед терапии подкожной формой МТ можно рассматривать в качестве возможного предиктора отсутствия эффекта препарата и позволит выявить группу пациентов с тяжелым течением заболевания, нуждающихся в более агрессивной комбинированной терапии с применением ГИБП. В настоящее время проводятся исследования, касающиеся ранних «предикторов» эффективности терапии ГИБП, что имеет существенное значение для разработки подходов к персонализированной терапии РА.

Таким образом, применение комплексных диагностических индексов, основанных на многопараметрическом анализе лабораторных биомаркеров в сыворотке крови, позволяет наиболее полно и объективно оценить сложные молекулярные механизмы патогенеза АРЗ и тем самым радикально улучшить раннюю диагностику, оценку активности и тяжести заболевания, прогнозирование исходов патологического процесса и ответа на проводимое лечение в рамках концепции персонализированной «таргетной» терапии этих 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 статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

**Материалы доложены на Общем собрании Отделения медицинских наук Российской академии наук 23.03.2015 г., Москва.**

## ЛИТЕРАТУРА

- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;(3):1242–8. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
- Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331].
- Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet.* 2013;382:797–808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3
- Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *New Engl J Med.* 2011;365:1612–23. doi: 10.1056/NEJMra1100030
- Wahren-Herlenius M, Dorner T. Immunopathogenetic mechanisms of systemic autoimmune diseases. *Lancet.* 2013;382:819–31. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60954-X
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med.* 2011;365:2205–19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430–7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):430–7 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
- Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС, 2012; 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: a focus on rituximab]. Moscow: IMA-Press; 2013; 344 p.]
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-Пресс; 2013; 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-Press; 2013; 552 p.]
- Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet.* 2013;382:809–18. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60889-2
- Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Highest clinical effectiveness of Rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1575–80. doi: 10.1136/ard.2010.148759
- Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in Rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:374–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200003

13. Панасюк ЕЮ, Амирджанова ВН, Авдеева АС и др. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):104–10 [Panasyuk EYu, Amirdzhanova VN, Avdeeva AS, et al. Experience with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (according to the data of the LORNET multicenter trial). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):104–10 (In Russ.)].
14. Пчелинцева АО, Панасюк ЕЮ, Рябищева ОФ и др. Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):639–45 [Pchelintseva AO, Panasyuk EYu, Ryabitseva OF, et al. Efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis (results of the Russian multicenter ETALON study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):639–45 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-639-45
15. Pavelka K, Szekanecz Z, Damjanov N, et al. Induction of response with etanercept-methotrexate therapy in patients with moderate active rheumatoid arthritis in Central and Eastern Europe in the PRESERVE study. *Clinical Rheumatol*. 2013;32:1275–81. doi: 10.1007/s10067-013-2240-4
16. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction or withdrawal of Etanercept: a randomized controlled trial in moderate rheumatoid arthritis patients achieving low disease activity with etanercept-methotrexate therapy. *Lancet*. 2013;381:918–29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X
17. Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Денисов ЛН и др. Новые возможности терапии ревматоидного артрита: российский опыт применения цертолизумаба пегол. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):14–9 [Karateev DE, Nasonov EL, Denisov LN, et al. New treatment possibilities for rheumatoid arthritis: The Russian experience in using certolizumab pegol. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):14–9 (In Russ.)].
18. Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Лучихина ЕЛ и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. Терапевтический архив. 2012;(8):22–8 [Karateev DE, Nasonov EL, Luchikhina EL, et al. The efficacy and safety of treatment with adalimumab patients with active rheumatoid arthritis resistant to standard therapy: results of the Russian national study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;(8):22–8 (In Russ.)].
19. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Лукина ГВ. Фармакотерапия ревматоидного артрита в начале 21 века: российский и международный опыт. Терапевтический архив. 2013;(8):20–8 [Nasonov EL, Karateev DE, Lukina GV. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis in the early 21st century: Russian and international experience. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;(8):20–8 (In Russ.)].
20. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):495–506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495–506 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
21. Genovese MC, McKay JG, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2968–80. doi: 10.1002/art.23940
22. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept. A phase IIIb non-inferiority study in patients with inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2854–64. doi: 10.1002/art.30463
23. Genovese MC, Pachero Tena C, Covarrubias A, et al. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: longterm Data from the ACQUIRE trial. *J Rheumatol*. 2014;41:629–39. doi: 10.3899/jrheum.130112
24. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721–31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
25. Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JWJ, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
26. 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;73:492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
27. Nasonov EL, Karateev DE. Does Russia need a treat-to-target initiative? Adopting a global strategy to improve outcome locally. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:381–2. doi: 10.1093/rheumatology/keu156
28. 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
29. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
30. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first Russian Strategic Study Of Pharmacotherapy For Rheumatoid Arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25 (In Russ.)].
31. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607–14 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607–14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
32. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis

- developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477–94 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
33. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2010;(5):5–9 [Nasonov EL, Aleksandrova EN. Modern technologies and prospects of laboratory diagnosis of rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;(5):5–9 (In Russ.)].
  34. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний и их применение в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):368–76 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The current standards for laboratory diagnosis of rheumatic diseases and their use in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):368–76 (In Russ.)].
  35. Tozzoli R, Bonaguri C, Melegari A, et al. Current state of diagnostic technologies in the autoimmunology laboratory. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:129–38. doi: 10.1515/cclm-2012-0191
  36. Новиков АА, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Протеомные исследования в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(6):19–24 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Proteomic research in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):19–24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1295
  37. Новиков АА, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Создание и применение диагностического индекса, основанного на многопараметрическом анализе биомаркеров, для определения активности ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):72–8 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Elaboration and application of the diagnostic index based on multivariate analysis of biomarkers to determine the activity of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):72–8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-72-8
  38. Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. The relationship of antibodies to modified citrullinated vimentin and markers of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:464585. doi: 10.1155/2014/464585. Epub 2014 Apr 15.
  39. Shi J, van Veelen PA, Machler M, et al. Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies. *Autoimmune Rev*. 2014;13:225–30. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.008
  40. Maksymowych WP, van der Heijde D, Allaart CF. 14-3-3η is a novel mediator associated with the pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint damage. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R99. doi: 10.1186/ar4547
  41. Centola M, Cavet G, Shen Y, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2013 Apr 9;8(4):e60635. doi: 10.1371/journal.pone.0060635. Print 2013.
  42. Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН и др. Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):111–6 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, et al. Multiparameter analysis of biomarkers in the laboratory diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):111–6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-636
  43. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. *Терапевтический архив*. 2012;(5):5–9 [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: the problem and the importance of personalized medicine. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;(5):5–9 (In Russ.)].
  44. Robinson WH, Lindstrom TM, Cheung RK, Sokolove J. Mechanistic biomarkers for clinical decision making in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:267–76. doi: 10.1038/nrrheum.2013.14
  45. Авдеева АС, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение матричных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):79–84 [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Nasonov EL. The clinical significance of matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis patients (review of the literature and our own data). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):79–84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-79-84
  46. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):254–62 [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. Changes of cytokine levels during therapy with methotrexate and adalimumab in patients with early rheumatoid arthritis (REMARCA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):254–263 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-254-262

# Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов

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:** Евгений Львович Насонов;  
sokrat@irramn.ru

**Contact:** Evgeny Nasonov;  
sokrat@irramn.ru

Поступила 14.05.15

Несмотря на большие достижения в лечении ревматоидного артрита (РА), связанные с разработкой новых методов ранней диагностики, внедрением в клиническую практику широкого спектра инновационных лекарственных препаратов и особенно совершенствованием стратегии их применения, глюкокортикоиды (ГК) по-прежнему остаются важнейшим компонентом фармакотерапии этого заболевания в реальной клинической практике. В данной публикации, которая является продолжением серии статей, посвященных обсуждению основных положений рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2013 г., касающихся лечения раннего РА, речь пойдет о месте ГК. Анализ имеющихся данных свидетельствует о том, что применение ГК при РА следует зарезервировать за пациентами с высокой активностью воспалительного процесса, имеющими факторы, которые ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, но при отсутствии факторов риска нежелательных реакций (НР) и, разумеется, противопоказаний для терапии ГК. В течение всего времени применения ГК необходим тщательный мониторинг НР, который следует проводить согласно рекомендациям EULAR. Предполагается, что более широкое применение комбинированной терапии метотрексатом и ГК на ранней стадии РА позволит улучшить прогноз, по крайней мере у части пациентов, и добиться существенного снижения «стоимости» болезни, за счет как уменьшения риска инвалидности, так и потребности в назначении дорогостоящих генно-инженерных биологических препаратов и протезировании суставов. Все это вместе взятое подтверждает актуальность включения положения о возможности применения ГК в Рекомендации по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (2014).

**Ключевые слова:** базисные противовоспалительные препараты; глюкокортикоиды; метотрексат; генно-инженерные биологические препараты.

**Для ссылки:** Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238–250.

## NEW GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS (EULAR, 2013): THE PLACE OF GLUCOCORTICOIDS Nasonov E.L.

Despite major advances in the management of rheumatoid arthritis (RA), which are associated with the development of new methods for its early diagnosis, the clinical introduction of a wide range of innovative medications and particularly the improvement of a strategy for their use, glucocorticoids (GC) still remain the most important component of pharmacotherapy for this disease in real clinical practice. This publication that is a continuation of a series of papers devoted to the discussion of the main points of the 2013 European League against Rheumatism (EULAR) guidelines for the treatment of early RA, deals with the place of GC. An analysis of available data suggests that GC should be reserved for patients showing a high activity of the inflammatory process and having factors associated with a poor prognosis, but also, in the absence of risk factors for adverse events (AE), of course, contraindications to GC therapy. Throughout the use of GC, their AE should be meticulously monitored in compliance with the EULAR guidelines. It is anticipated that the wider use of combined therapy with methotrexate and a GC in early RA will be able to improve its prognosis in at least some patients and to cause a substantial decrease in the burden of disease, by reducing the risk of disability and the needs for expensive biological agents and joint replacement. All this confirms that it is relevant to include the proposition for using GC into the 2014 Guidelines for the management of rheumatoid arthritis of the All-Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia".

**Keywords:** disease-modifying antirheumatic drugs; glucocorticoids; methotrexate; biological agents.

**For reference:** Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):238–250 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-238-250>

Несмотря на большие достижения в лечении ревматоидного артрита (РА), связанные с разработкой новых методов ранней диагностики, внедрением в клиническую практику широкого спектра инновационных лекарственных препаратов и особенно совершенствованием стратегии их применения, глюкокортикоиды (ГК) по-прежнему остаются важнейшим компонентом фармакотерапии этого заболевания в реальной клинической практике [1, 2]. По данным эпиде-

миологических исследований и национальных регистров, в разные периоды болезни ГК назначались 40–80% пациентов с РА [3–6]. Среди пациентов, включенных в рандомизированные плацебоконтролируемые исследования (РПКИ) современных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), не менее 50% принимали ГК [7]: в исследовании абатацепта (АБЦ) – 74,4%, голимумаба (ГЛМ) – 67,9%, инфликсимаба (ИНФ) – 60,6%, цертолизумаба пэгола

(ЦЗП) – 57,5%, ритуксимаба (РТМ) – 57,5%, этанерцепта (ЭТЦ) – 54,4%, адалимумаба (АДА) – 50,4%, тоцилизумаба (ТЦЗ) – 52,5%.

В данной публикации, которая является продолжением серии статей [8, 9], посвященных обсуждению основных положений рекомендаций EULAR (2013) [10], касающихся лечения раннего РА, речь пойдет о месте ГК. Напомним, что, согласно рекомендации 7, «*В качестве компонента стратегии лечения в течение первых 6 мес болезни следует рассматривать применение низких доз ГК (в комбинации с одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами – БПВП)».* Термин «низкая доза» подразумевает дозировку, эквивалентную  $\leq 7,5$  мг/сут в пересчете на преднизолон, средняя доза – от 7,5 до 30 мг/сут, высокая – от 30 до 100 мг/сут, очень высокая – более 100 мг/сут [11]. Особо подчеркивается, что ГК следует отменить как «*можно быстрее, насколько это возможно с клинической точки зрения*». Монотерапия ГК не рекомендуется и может назначаться только в виде исключения, когда применение БПВП и ГИБП противопоказано. Эта редакция была изменена по сравнению с предыдущей версией рекомендаций (EULAR, 2010; пункт б), в которой констатировалось, что «*добавление ГК в низких или умеренно высоких дозах может быть полезным в комбинации с синтетическими БПВП, применяемыми в виде моно- или комбинированной терапии...*» [12]. Таким образом, в новых рекомендациях EULAR ГК рассматриваются как более важный компонент стратегии «Лечение до достижения цели» при раннем РА, чем в предыдущей версии рекомендаций, опубликованной в 2010 г. Следует подчеркнуть, что эту рекомендацию поддержали только 2/3 членов Комитета экспертов EULAR. Более того, в рекомендациях 2012 г., касающихся лечения РА, Американской коллегией ревматологов (ACR) применение ГК вообще не рассматривается [13, 14]. По мнению американских экспертов, это мотивируется отсутствием научно обоснованных доказательств эффективности и безопасности ГК в лечении РА [15]. В то же время, согласно рекомендациям NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 2009 г., «*у пациентов с ранним и развернутым РА следует использовать короткий курс ГК для подавления обострения заболевания*» [16]. Кроме того, применение ГК при РА включено в рекомендации ряда национальных ассоциаций [17–21].

Возникает закономерный вопрос, с чем же связано расширение показаний для применения ГК при раннем РА, несмотря на доказанную эффективность других схем лечения, в том числе монотерапии высокими дозами метотрексата (МТ), включая его подкожную форму, и/или комбинированной терапии МТ с БПВП или ГИБП? Рассмотрим некоторые аспекты этой проблемы, свидетельствующие как «за», так и «против» рекомендованной EULAR стратегии применения ГК при раннем РА.

### Эффективность

Еще в ранних исследованиях было показано, что ГК в дозе  $< 15$  мг/сут более эффективны, чем плацебо (ПЛ) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в отношении всего спектра проявлений РА: подавление боли и воспаления суставов, уменьшение утренней скованности, недомогания, динамики лабораторных параметров воспаления (СОЭ и уровень С-реактивного белка – СРБ) [22, 23]. Впоследствии в серии РПКИ

[23–30], их метаанализе [32–34] и систематических обзорах [35, 36] было доказано, что применение ГК (в комбинации с БПВП) способствует более выраженному торможению деструкции суставов по сравнению с монотерапией БПВП, по крайней мере при раннем РА. При этом структурно-модифицирующий эффект ГК сохраняется в течение длительного времени после отмены ГК [37–40]. Согласно недавнему метаанализу N. Gaudal и соавт. [34], в которое были включены РПКИ, проведенные в 1989–2012 гг., комбинированная терапия МТ и низкими дозами ГК предотвращает прогрессирование деструкции суставов в такой же степени, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП.

В последние годы было проведено несколько РПКИ и «стратегических» исследований, основанных на принципах «Лечение до достижения цели», результаты которых заслуживают специального обсуждения (табл. 1). Они касаются сравнения эффективности монотерапии МТ с комбинированной терапией МТ и ГК, «двойной» и «тройной» терапии МТ и стандартными БПВП, МТ и ГИБП, а также эффективности и безопасности различных доз и путей введения ГК. Следует напомнить, что, согласно рекомендациям EULAR (пункт 4) [8–10, 12] и Ассоциации ревматологов России [41, 42], именно «*МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии "первой линии" лечения активного РА*».

В «стратегическое» исследование BeSt (BeSt – голландский акроним для Behandel-Strategieën, или «стратегии лечения») было включено 508 пациентов с ранним активным РА [43]. Больные были разделены на 4 группы: последовательная монотерапия МТ, затем сульфасалазин (СУЛЬФ), затем лефлуномид (ЛЕФ) и ИНФ в комбинации с МТ; «step-up» комбинированная терапия МТ, затем СУЛЬФ, гидроксихлорохин (ГХ), преднизолон (ПРЕД) и ИНФ + МТ; комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ и ПРЕД (протокол COBRA); индукционная терапия МТ и ИНФ. Через 1 год число пациентов, у которых достигался адекватный клинический эффект (счет DAS44  $\leq 2,4$ ), было больше в 3-й (71%) и 4-й (74%) группах по сравнению с 1-й (53%) и 2-й (64%) группами (достоверность различий между 1-й и 3-й группами –  $p=0,004$ ; между 1-й и 4-й группами –  $p=0,001$ ). Однако уже через 2 года лечения низкая активность (DAS44  $< 2,4$ ) была достигнута в группах 1–4 с одинаковой частотой, соответственно у 75; 81; 78 и 82% пациентов ( $p>0,05$ ) [44]. Через 10 лет наблюдения у 53% пациентов имела место ремиссия, а у 15% – ремиссия без лекарств. При этом достоверных различий в отношении клинической эффективности лечения в зависимости от первоначальной стратегии фармакотерапии, не отмечено [45].

В двухгодичном РПКИ CAMERA-II (Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis) изучали «вклад» низких доз ГК (10 мг ПРЕД) в эффективность «интенсивной» стратегии терапии МТ при раннем РА [31]. В исследование были включены пациенты с активным РА, которые были разделены на две группы: монотерапия МТ (+ПЛ) и комбинированная терапия ПРЕД и МТ. Длительность исследования составила 2 года. Через год эффект (ACR20/50/70) имел место у 70; 56 и 27% пациентов 1-й группы и у 66; 43 и 26% пациентов 2-й группы ( $p>0,05$ ). Через 2 года различия в эффективности (ACR20/50) в сравниваемых группах отсутствовали, но эффект по ACR70 был выше в группе комбинирован-

Таблица 1 Эффективность комбинированной терапии МТ (и другими БПВП или ГИБП) и ГК при раннем РА

Авторы (исследование)	Группы пациентов	Результаты
Goekoop-Ruiterman Y.P. [30] (BeST)	МТ (последовательная) (n=126) МТ (step-up) (n=121) Протокол COBRA (n=121); МТ + ИНФ (n=121)	Ремиссия (через 12 мес) DAS44 <1,6: 50% vs 46% vs 57% vs 56% (нд) Безлекарственная ремиссия (через 10 лет): 14% vs 15% vs 15% vs 14% (нд)
Bakker M. [31] (CAMERA-II)	ПЛ + МТ (n=119) ПРЕД + МТ 25 (n=117)	Ремиссия (48 мес) DAS28<2,6 61% vs 72% (p=0,089)
Montecucco C. [46]	МТ (n=110) МТ + ПРЕД (n=110)	Ремиссия (12 мес) DAS28<2,6 27,8% vs 44,8% (p=0,02)
De Jong P.H. [53] (tREACH)	МТ + СУЛЬФ + ГХ + в/м ГК (n=91) МТ + СУЛЬФ + ГХ + п/о ПРЕД (n=93) МТ + п/о ПРЕД (n=97)	Ремиссия (3 мес) DAS44<1.6 44% vs 43% vs 31% (нд)
Wevers-de Boer K. [47] (IMPROVED)	n=619 МТ + ПРЕД	Ремиссия (12 мес) DAS28<2,6 61%
Den Uyl D. [51] (COBRA-LIGHT)	МТ + ПРЕД + СУЛЬФ (n=81)	Ремиссия (26 нед) DAS44<1.6: 49% vs 41% (нд)
Verschueren P. [57, 58] (CareRA)	МТ + ПРЕД (n=81) МТ + СУЛЬФ + ПРЕД (n=98) МТ + ПРЕД (n=98) МТ + ЛЕФ + ПРЕД (n=94) Без факторов риска неблагоприятного прогноза	Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 16% vs 20% (нд) Через 16 нед: DAS28-CPB (<2,6): 70,4% vs 73,5% vs 68,1% (нд) DAS28-CPB (<3,2): 84,7% vs 86,7% vs 87,2% (нд)
Vermeer M. [106, 107] (DREAM)	МТ (n=47) МТ + ПРЕД (n=43) n=534 Монотерапия МТ при DAS28≥2,6: МТ+СУЛЬФ при DAS28≥2,6 МТ + ингибиторы ФНОα	DAS28-CPB (<2,6): 46,8% vs 65,1% (p=0,08) DAS28-CPB (<3,2): 72,3% vs 79,1% (нд) Ремиссия (12 мес) DAS28<2,6 59,3% – монотерапия МТ 22,6% – МТ + СУЛЬФ 5,7% – МТ + ингибиторы ФНОα
Nam J.H. [108] (EMPIRE)	МТ + ПРЕД (n=55) МТ + ЭТЦ (n=55)	Ремиссия (DAS28<2,6) 24 нед: 49,3% vs 67,5% (p=0,069, нд) 78 нед: 61,4% vs 58,3% (нд)

Примечание. в/м – внутримышечно, п/о – перорально, нд – различия недостоверны.

ной терапии МТ и ГК (38%), чем МТ и ПЛ (19%; p=0,002). Частота ремиссии составила 72 и 61% (p>0,05), но на фоне МТ и ГК она развивалась быстрее (через 5 мес), чем на фоне монотерапии МТ (через 11 мес; p<0,001). Комбинированная терапия МТ и ГК в большей степени снижала скорость прогрессирования деструкции суставов, чем монотерапия МТ. Потребность в назначении циклоспорина А (ЦсА) и ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) (16% против 42%; p<0,001), а также необходимость в переключении с пероральной на подкожную форму МТ (22% против 50%; p<0,001) была ниже у пациентов, получающих МТ и ГК, чем монотерапию МТ.

В исследование С. Montecucco и соавт. [46] вошли 220 пациентов с ранним РА (длительность <1 года), которые были разделены на две группы: 110 пациентов получали монотерапию МТ и 110 пациентов – МТ (максимально 25 мг/нед) в сочетании с низкими дозами ПРЕД (12,5 мг/сут в течение 2 нед, а затем 6 мг/сут). Через 12 мес низкая активность заболевания в целом по группе имела место у 77,9% пациентов, независимо от применения ПРЕД: у 75,5% пациентов на монотерапии МТ и у 80,2% пациентов на фоне комбинированной терапии МТ и ПРЕД (p=0,44). Однако частота ремиссии (DAS28<2,6) была выше в группе пациентов, получавших МТ и ПРЕД

(44,8%), по сравнению с монотерапией МТ (27,8%; p=0,02). Ремиссия по SDAI имела место в сравниваемых группах у 30,8 и 16% пациентов соответственно (p=0,01).

В исследование IMPROVED (Induction therapy with Methotrexate and Prednisolon in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease) [47] вошли пациенты с ранним РА (<2 лет; критерии ACR 1987 г.) и пациенты с недифференцированным артритом (часть из них соответствовали критериям ACR 2010 г.). Все пациенты получали МТ (25 мг/нед) в сочетании с ГК (стартовая доза 60 мг/сут с быстрой отменой по 7,5 мг/нед в течение 7 нед, а затем по 7,5 мг/нед – 4 мес). Через 4 мес ремиссия (DAS28<2,6) была достигнута у 61% пациентов с ранним РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), у 58% с развернутым РА (критерии ACR 1987 г.) и 65% пациентов с недифференцированным артритом. У 90% пациентов отсутствовали признаки деструкции суставов.

В 78-недельном многоцентровом РПКИ IDEA (The Infliximab as InDuction Therapy in Early Rheumatoid Arthritis) [48] пациенты были рандомизированы на две группы, среди которых 57 пациентов получали МТ и ИНФ (3 мг/кг по стандартной схеме) и 55 пациентов – МТ и одну внутривенную инфузию метилпреднизолона (МП 250 мг). Если через 6 нед эффективность комбинированной терапии МТ и ИНФ была выше, чем МТ и МП (DAS44 ремиссия 18,3%

против 7,1%;  $p=0,09$ ), то уже через 14 нед (31 и 34,8% соответственно;  $p=0,161$ ) и в конце исследования, через 78 нед (50 и 47,7% соответственно;  $p=0,7$ ), эти различия отсутствовали.

В многоцентровом РПКИ NEO-RACo [49, 50] сравнивалась эффективность «тройной» терапии МТ (25 мг/нед), СУЛЬФ (2 г/сут), ГХ (35 мг/кг в день), ПРЕД (7,5 мг/сут) и ИНФ (3 мг/кг) с комбинированной терапией МТ, СУЛЬФ, ГХ, ПРЕД и ПЛ. Через 24 мес частота ремиссии составила в 1-й группе 70%, а во 2-й группе – 54% ( $p=0,08$ ); длительная ремиссия имела место у 31 и 40% пациентов соответственно ( $p=0,4$ ). Прогрессирование деструкции суставов (счет Sharp) было немного ниже в 1-й группе (-0,2), чем во 2-й группе (+1,4;  $p=0,05$ ). Через 5 лет частота ремиссии (по ACR/B) составила в группах 60 и 61%, а по DAS28 (<2,6) – 84 и 89% соответственно. Достоверных различий по рентгенологическому прогрессированию деструкции суставов (счет Шарпа/ван дер Хейде +1,6 и +3,7) не отмечено.

Целью открытого исследования D. den Uyl и соавт. [51] было сравнение двух протоколов лечения пациентов с РА ( $n=146$ ): протокол COBRA [17] (ПРЕД 60 мг/сут с быстрым снижением до 7,5 мг/сут через 6 нед) в комбинации с низкими дозами МТ (7,5 мг/нед) и СУЛЬФ (2 г/сут) и COBRA-light, основанного на применении более низких доз ПРЕД (30 мг/сут с быстрым снижением до 7,5 мг/сут через 9 нед) в комбинации с МТ (25 мг/нед). Как уже отмечалось, интенсивное лечение РА высокими дозами ГК ассоциируется со снижением активности РА и замедлением прогрессирования деструкции суставов, причем этот эффект сохраняется в течение длительного времени после отмены ГК. Однако протокол COBRA имеет очевидные недостатки, связанные с нежелательными реакциями (НР) высоких доз ГК, сложным мониторингом безопасности терапии, неудобством для пациентов, вынужденных принимать много таблеток, и увеличением риска нежелательных лекарственных взаимодействий МТ и СУЛЬФ [52]. Через 6 мес ремиссия ( $DAS44 < 1,6$ ) имела место у 49% пациентов, получивших лечение согласно протоколу COBRA, и у 41% – COBRA-light, а через 52 нед – у 47 и 38% пациентов. Через 52 нед «хороший» эффект по критериям EULAR отмечен у 69 и 60% пациентов, рентгенологическое прогрессирование в обеих группах пациентов было минимальным (+0,49 и +0,59 соответственно).

В исследовании tREACH (Treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort) [53, 54] сравнивали три схемы лечения пациентов с ранним воспалительным артритом: комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ в сочетании с внутримышечным введением ГК, комбинированной терапии этими препаратами и принимаемыми внутрь ГК и монотерапии МТ с ГК внутрь. Через 3 мес отмечена тенденция (статистически не достоверная) к более высокой эффективности комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией МТ. Частота ремиссии ( $DAS < 1,6$ ) составила в сравниваемых группах 44; 41 и 34% ( $p > 0,05$ ). Кроме того, в группах, получивших комбинированную терапию, среднее значение DAS через 3 мес было ниже (1,86 и 1,82), чем в группе монотерапии МТ ( $p=0,021$  и  $p=0,007$  соответственно). Однако через 12 мес достоверных различий по динамике индекса DAS, HAQ и частоте ремиссии в сравниваемых группах отмечено не было ( $p > 0,05$ ) [53]. Через год прогрессирование деструкции суставов по дан-

ным рентгенологическим обследованиям составило в сравниваемых группах 21; 24 и 23%. Эти данные свидетельствуют о том, что монотерапия МТ (25 мг/нед) в сочетании с однократным внутримышечным введением ГК (МП 120 мг или триамсинолон 80 мг) столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ или монотерапия МТ в сочетании с пероральным ГК. В то же время результаты двухлетнего наблюдения свидетельствуют о более низкой потребности в назначении ГИБП у пациентов, получавших комбинированную терапию БПВП, по сравнению с группой монотерапии. В рамках этого исследования получены интересные (хотя и предварительные) данные, свидетельствующие о том, что отсутствие эффекта в течение первых 2 нед терапии ГК позволяет прогнозировать более неблагоприятное течение РА [55]. Также было показано, что прием ГК ассоциируется с более высоким накоплением полиглобулинов МТ в эритроцитах, что, в свою очередь, коррелирует со снижением активности РА [56].

В исследовании CareRA (Care in early RA) [57, 58] вошли 400 пациентов с ранним РА, которые были разделены на три группы: комбинированная терапия согласно протоколу COBRA Classic, включавшая МТ, СУЛЬФ и ПРЕД (60 мг/сут с быстрым снижением до 7,5 мг/сут через 7 нед; COBRA Slim (МТ и ПРЕД 30 мг/сут с быстрым снижением до дозы 5 мг/сут через 6 нед); COBRA Avant-Garde (МТ в комбинации с ЛЕФ 10 мг/сут и ПРЕД 30 мг/сут с быстрым снижением до 5 мг/сут через 6 нед). Через 16 нед частота ремиссии ( $DAS28 < 2,6$ ) в сравниваемых группах не различалась и составила 70,4; 73,6 и 68,1% соответственно ( $p=0,7$ ). Однако НР чаще имели место в группах COBRA Classic (61,2%) и COBRA Avant-Garde (69,1%), чем COBRA Slim – 46,9% ( $p=0,006$ ). В рамках этого исследования были выделены две подгруппы пациентов: с факторами риска неблагоприятного прогноза [серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ), и/или антителам к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), и/или исходная умеренная/высокая активность по DAS28 (>3,2), и/или эрозии в суставах] и без перечисленных выше факторов неблагоприятного прогноза. Пациенты, у которых отсутствовали факторы риска неблагоприятного прогноза, были рандомизированы на две группы, первая из которых получала монотерапию МТ (15 мг/нед), а вторая – терапию согласно протоколу COBRA Slim. Через 16 нед по частоте развития ремиссии (46,8 и 65,1%), низкой активности (72,3 и 79,1%) хорошего ответа на терапию по критериям EULAR (44,7 и 58,1%), клинически значимому изменению HAQ (53,2 и 62,8%) в сравниваемых группах пациентов различий получено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях). Только по показателю полной нормализации HAQ комбинированная терапия МТ и ГК превосходила монотерапию МТ (51,2 и 23,4%;  $p=0,006$ ).

Совсем недавно были опубликованы предварительные данные метаанализа 14 РПКИ [59], посвященных эффективности ГК при раннем РА. В эти исследования было включено 2674 пациента (средний возраст 54 года, 67% женщин, длительность РА составила 5,4 мес). В 10 исследованиях использовались низкие дозы ГК, в 4 – высокие. По данным авторов, применение ГК приводит к быстрому развитию эффекта, индуцирует развитие ремиссии через 6 мес [отношение шансов (ОШ)=2,46; 95% доверительный интервал (ДИ)

1,51–4,0], 12 мес (ОШ=2,14; 95% ДИ 1,4–3,27) и 24 мес (ОШ=3,54; 95% ДИ 2,03–6,19) и замедляет прогрессирование деструкции суставов в большей степени (ОШ=0,65; 95% ДИ 0,23–0,98), чем ПЛ.

### Стероид-сберегающий эффект генно-инженерных биологических препаратов

Согласно рекомендации 12, «У пациентов, находящихся в ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть прекращение лечения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП». Однако данные, касающиеся стероид-сберегающего эффекта ГИБП, крайне немногочисленны [60, 61]. Как уже отмечалось, в подавляющем большинстве РПКИ, касающихся оценки эффективности ГИБП, информация о приеме ГК приводится редко. В одном исследовании упоминается, что на фоне приема ГИБП удалось снизить дозу ГК на 3,1 мг/сут через 6 мес и на 4,1 мг/сут через 12 мес [62], в двух других – о возможности снижения дозы ГК у 2/3 пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО $\alpha$  [63, 64]. L. Naumann и соавт. [65] провели ретроспективный анализ пациентов с РА (n=110), получавших лечение ингибиторами ФНО $\alpha$ , и отметили достоверное снижение дозы ГК с 7,5 (5–12,5) до 2,5 мг/сут (p<0,001). В целом доза ГК была снижена у 81 пациента, а 28 больных полностью прекратили прием ГК. Отмечается, что ГК-сберегающий эффект проявляется уже через 3 мес от начала лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  [64] и может сохраняться в течение 5 лет наблюдения [65]. Имеются данные о стероид-сберегающем эффекте ТЦЗ [66, 67]. В исследовании STREAM было показано, что на фоне лечения ТЦЗ в течение 5 лет средняя доза ГК снизилась с 6,9 до 2,4 мг/сут, причем 31,8% пациентов полностью прекратили прием ГК [66]. Однако пациенты, получавшие ГК в дозе >10 мг/сут, были исключены из этого исследования. Недавно было проведено многоцентровое наблюдательное ретроспективное исследование, в которое вошли 130 пациентов с развернутым (длительность 16,3 года), активным (DAS28=5,1) РА, которые получали ПРЕД в средней дозе 10 мг/сут. На фоне лечения (24 нед) доза ПРЕД снизилась с 6,6 до 3 мг/сут (p<0,0001) [67]. В исследование SPARE-1 [68] были включены 322 пациента с развернутым РА (длительность болезни 10 лет), имеющих высокую активность болезни (средний DAS28=5,1), получавших в прошлом различные ГИБП, которым было инициировано лечение ТЦЗ. 30% пациентов принимали ГК в дозе >10 мг/сут, 44% – 7,5–10 мг/сут и 26% – 5–7,5 мг/сут. Средняя доза ГК составила 12 $\pm$ 7 мг/сут. Через 6 мес «хороший» эффект по критериям EULAR отмечен у 59% пациентов, «умеренный» – у 25%. В этот период только 14% пациентов продолжали принимать ГК в дозе >10 мг/сут, 21% – 7,5–10 мг/сут и 40% – <5 мг/сут, а 9% полностью прекратили прием ГК. Таким образом, оптимизация терапии РА с использованием ГИБП потенциально обладает стероид-сберегающим эффектом и позволяет снизить риск НР, связанных с длительным приемом ГК.

Другой аспект этой проблемы связан с влиянием терапии ГК на возможность достижения «ремиссии без ГИБП» и «безлекарственной ремиссии». По данным исследования RRR (Remission induction by Remicade in RA), прием низких доз ГК (в среднем 2,5 мг/сут) не влиял на развитие и персистирование низкой активности болезни после отмены ИНФ [69]. По данным другого исследова-

ния, пациенты с низкой активностью, которая сохранялась после отмены АДА, чаще получали ГК (75% против 31%) [70]. Согласно материалам исследования ОПТИМА (Optimal Protocol for Treatment Initiation with Methotrexate and Adalimumab), базальный прием ГК не оказывал влияния на возможность отменить АДА после достижения ремиссии (DAS28<2,6) [71].

### Безопасность

Спектр НР терапии ГК хорошо охарактеризован, отражен в очень большом числе публикаций [72–74], и их детальное обсуждение выходит за рамки задач данной статьи. При экстраполяции этих сведений на пациентов с РА, принимающих ГК, необходимо принимать во внимание характер исследований, включенных в соответствующий анализ: это эпидемиологические и открытые наблюдательные исследования, административные базы данных, материалы регистров или РПКИ [75]. Именно НР, а также мнение о том, что применение ГК может ухудшать прогноз у пациентов с РА и даже служить причиной увеличения летальности, лежат в основе отрицательного отношения многих авторитетных ревматологов к ГК-терапии [76, 77]. Не умаляя значение этих опасений, следует подчеркнуть, что «токсичность» терапии ГК при РА может быть преувеличена. Это связано с несколькими субъективными и объективными причинами. Во-первых, нередко данные о «плохом» профиле переносимости высоких доз ГК автоматически переносятся на пациентов с РА, получающих низкие дозы ГК. Во-вторых, в анализе данных регистров и наблюдательных исследований, на которых в подавляющем большинстве случаев и основано мнение о «вреде» ГК-терапии, может присутствовать систематическая ошибка (channeling bias), связанная с тем, что ГК назначаются пациентам с наиболее тяжелым течением РА. В этом случае очень трудно разделить «нежелательные события», связанные с самим заболеванием, от НР терапии ГК. Например, именно плохо контролируемое «ревматоидное» воспаление, с одной стороны, ассоциируется с прогрессированием остеопороза, резистентности к инсулину, риском инфекционных осложнений и сердечно-сосудистых катастроф [78], а с другой – рассматривается как класс-специфические НР терапии ГК.

Следует обратить особое внимание на определенную зависимость частоты и выраженности НР от дозы и длительности приема ГК. При анализе базы данных (German Collaborative Centers database), включавшей 1066 пациентов, получавших различные дозы ГК (<5; 5–7,5 и >7,5 мг/сут), установлено, что частота некоторых НР не зависит от дозы ГК (эксхимоз, катаракта, бессонница), в то время как другие развиваются только на фоне приема более высоких доз ГК (синдром Кушинга, увеличение массы тела, глаукома и др.) [79]. В другом исследовании, основанном на данных регистра RABBIT (n=5044), отмечено нарастание риска инфекций с 2,1 до 4,7 при увеличении дозы ГК с 7,5–14 до >15 мг/сут, но на фоне приема ГК в дозе <7,5 мг/сут риска инфекционных осложнений не отмечено (ОШ=1,1; 95% ДИ 0,8–1,7) [80]. Весьма показательны данные, представленные в систематическом обзоре W.G. Dixon и соавт. [81], которые обобщили материалы 21 РПКИ и 42 наблюдательных исследований. По данным РПКИ, риск инфекционных осложнений у пациентов, получавших ГК, не отличался от такового в группе ПЛ (ОШ=0,97; 95% ДИ 0,69–1,36). В то же время, по данным

наблюдательных исследований, на фоне применения ГК отмечено 67% увеличение риска инфекций (ОШ=1,67; 95% ДИ 1,49–1,87). Авторы обращают внимание на значительную гетерогенность результатов наблюдательных исследований, которые могут быть связаны с суточной и кумулятивной дозами ГК, сопутствующей терапией, коморбидностью и др. S. Taqr и соавт. [82] провели метаанализ 59 РПКИ, в которые вошли 4831 пациент с РА (средняя продолжительность исследования 24 нед, средняя доза ГК – 6,2 мг/сут), и не обнаружили увеличения относительного риска (ОР) НР, которые обычно связывают с терапией ГК, включая сахарный диабет (СД; ОР=1,26; 95% ДИ 0,58–2,73), остеопороз (ОР=1,41; 95% ДИ 0,79–2,53), сердечно-сосудистую патологию (ОР=0,92; 95% ДИ 0,6–1,38), артериальную гипертензию (ОР=1,24; 95% ДИ 0,83–1,86), инфекционные осложнения (ОР=0,9; 95% ДИ 0,78–1,04), увеличение массы тела (ОР=1,21; 95% ДИ 0,98–1,48), кушингоид (ОР=1,09; 95% ДИ 0,73–1,61), прерывание лечения из-за НР (ОР=1,23; 95% ДИ 0,96–1,57). В другой недавний метаанализ были включены материалы 12 РПКИ, в 8 из которых вошли пациенты с ранним РА, принимавшие низкие дозы ГК, а в 4 РПКИ – высокие дозы ГК [83]. Всего были проанализированы данные, касающиеся 2481 пациента: средний возраст – 51 год, 68% женщин, средняя длительность РА – 5,3 мес. Не отмечено достоверного нарастания частоты НР (ОШ=1,13; 95% ДИ 0,80–1,59), тяжелых НР (ОШ=0,94; 95% ДИ 0,61–1,45), гипергликемии (ОШ=1,73; 95% ДИ 0,75–4,03), остеопоротических переломов (ОШ=1,46; 95% ДИ 0,56–3,79), за исключением болей в животе (ОШ=1,76; 95% ДИ 1,05–2,95). В то же время, по данным метаанализа С. Roubille и соавт. [84], прием ГК достоверно увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф (ОР=1,47; 95% ДИ 1,34–1,60;  $p < 0,001$ ). Важные результаты получены в процессе 10-летнего проспективного наблюдения пациентов, вошедших в исследование BARFOT (Better Anti-Rheumatic Pharmacotherapy) [85]. Напомним, что BARFOT – одно из первых исследований, в котором была показана более высокая эффективность длительной (2 года) комбинированной терапии БПВП и ПРЕД (7,5 мг/сут) по сравнению с монотерапией БПВП [27]. Через 10 лет наблюдения не отмечено различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от приема ГК в анамнезе, но в группе пациентов, получавших низкие дозы ПРЕД, выявлено значительное увеличение частоты цереброваскулярных катастроф (ОШ=3,7; 95% ДИ 1,2–11,4). С другой стороны, по данным популяционного исследования J.A. Avina-Zubieta и соавт. [86], прием ГК не ассоциируется с увеличением риска цереброваскулярных осложнений (ОР=1,04; 95% ДИ 0,99–1,08).

Одним из широко обсуждаемых последствий терапии ГК является развитие СД, который может быть важным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Однако короткий курс ГК в средних/высоких [87] или низких [88] дозах не приводит к нарушению толерантности к глюкозе, что не исключает необходимости тщательного мониторинга гликемии на фоне лечения ГК. Полагают также, что прибавка массы тела, наблюдаемая на фоне лечения ГК, может быть связана не столько с метаболическими эффектами ГК, сколько со снижением активности воспаления, которое, как известно, приводит к потере массы тела (ревматоидная кахексия) у пациентов с РА [89]. Похожая прибавка массы тела отмечена и у пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО $\alpha$ , особенно ТЦЗ [90].

Несмотря на то что негативное влияние ГК на минеральную плотность кости (МПК) и риск развития остеопоротических переломов доказано на популяционном уровне [91, 92], данные, касающиеся роли ГК в развитии остеопороза при РА, более противоречивы. Например, в недавнем наблюдательном исследовании было показано, что при РА лечение ГК ассоциируется с 83% снижением частоты переломов позвоночника [93]. По данным метаанализа S. Siu и соавт. [94] (5 РПКИ), при РА лечение ГК ассоциируется с уменьшением потери МПК в зоне лучевой кости, не влияет на МПК бедра, но приводит к снижению МПК поясничного отдела позвоночника ( $p=0,02$  по сравнению с пациентами, не получавшими ГК). Однако при раннем РА ГК не оказывают негативного влияния на МПК бедра и позвоночника. Примечательно, что ингибиторы ФНО $\alpha$  также не оказывали достоверного положительного влияния на МПК позвоночника и бедра. Согласно материалам исследования САМЕРА-II, при раннем РА основными факторами риска снижения МПК являются пожилой возраст, низкая масса тела и высокая воспалительная активность, но не терапия ГК, однако всем пациентам, получавшим ГК в этом исследовании, назначалась профилактическая терапия препаратами кальция, витамином D и бисфосфонатами [95].

Следует обратить внимание, что, несмотря на возможность супрессии оси гипоталамус–гипофиз–надпочечник на фоне приема даже низких доз ГК и в течение короткого времени, риск клинически значимой надпочечниковой недостаточности минимален и может развиваться в первую очередь при внезапной полной отмене ГК. Например, в недавнем обзоре, в котором суммированы данные, касающиеся недостаточности надпочечников при отмене ГК, не приводится ни одного случая развития этого осложнения при РА [96]. Хотя некоторые ревматологи рассматривают обострение РА на фоне отмены ГК как проявление «синдрома рикошета», «кортикостероид-зависимости» или «физической зависимости», эта точка зрения не подтверждена научно обоснованными доказательствами. Скорее это можно объяснить стойким «антивоспалительным» действием очень низких доз ГК (1–4 мг/сут) [97, 98], поскольку обострение заболевания часто развивается и у пациентов, никогда не получавших ГК в процессе отмены ГИБП и БПВП, т. е. при попытке достигнуть «ремиссии без ГИБП» или «безлекарственной» ремиссии [99, 100].

#### **Влияние терапии глюкокортикоидами на продолжительность жизни пациентов с ревматоидным артритом**

Одним из основных доводов «против» использования ГК при РА является мнение, что терапия этими препаратами может негативно влиять на продолжительность жизни пациентов. Возникает закономерный вопрос: насколько оправданы эти опасения? I. Del Rincon и соавт. [101] установили, что применение ГК (8–15 мг/сут) и кумулятивная доза ГК (>40 г) ассоциируются с дозозависимым увеличением летальности, связанной с любыми причинами (ОШ=1,78 и ОШ=1,74 соответственно). Пороговая доза ГК, ассоциирующаяся с увеличением летальности, составила 8 мг/сут. По данным регистра RABBIT (Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy) [102], риск преждевременной летальности ассоциируется со стойкой высокой активностью (DAS28 >5,1) РА

(ОШ=1,43; 95% ДИ 1,64–3,61), но выраженное нарушение функции суставов и прием ГК в дозе >5 мг/сут ассоциируются с увеличением летальности независимо от активности заболевания. Так, у пациентов, получавших ГК в дозе 5–10 мг/сут, ОШ составило 1,41 (95% ДИ 1,09–1,95;  $p=0,02$ ), 10–15 мг/сут – ОШ=2,01 (95% ДИ 1,3–3,11;  $p=0,003$ ) и >15 мг/сут – ОШ=3,43 (95% ДИ 2,01–5,86;  $p<0,0001$ ).

При рассмотрении отдаленных последствий терапии ГК представляют интерес данные наблюдения за пациентами через 11 лет после завершения лечения согласно протоколу COBRA [24, 40]. В группе пациентов, получавших лечение по этому протоколу, отмечена тенденция к уменьшению летальности (ОШ=0,57; 95% ДИ 0,21–1,52), дислипидемии, злокачественных новообразований и инфекционных осложнений, сходная частота кардиоваскулярной патологии и остеопоротических переломов, но достоверная тенденция к увеличению частоты артериальной гипертензии ( $p=0,02$ ) и недостоверная – катаракты и остеопороза по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию СУЛЬФ. По мнению авторов, эти данные свидетельствуют об эффективности и безопасности интенсивной терапии с включением в схему лечения ГК в дебюте РА, если это проводится под строгим контролем. Следует обратить внимание, что данные этого исследования, представленные в оригинальной публикации [40], отличаются от материалов недавно опубликованного обзора [77], в котором отдаленные исходы применения ГК оцениваются негативно именно на основании увеличения частоты развития дислипидемии, злокачественных новообразований, инфекционных осложнений и прогрессирования деструкции суставов, что не соответствует действительности.

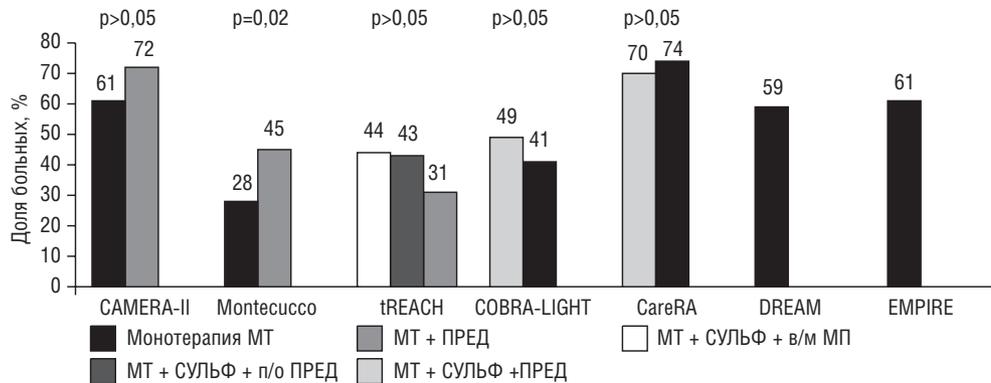
Особый интерес представляет анализ летальности в исследовании BeSt [103]. Не отмечено различий в выживаемости пациентов в зависимости от первоначальной стратегии лечения РА, в том числе основанной на применении высоких доз ГК ( $p=0,805$ ), которая не отличалась от популяционной в Голландии. Стандартизованный показатель смертности (СПС) в целом по группе составил 1,16 (95% ДИ 0,92–1,46), а при анализе каждой из схем терапии: СПС=1,0 (95% ДИ 0,61–1,64), СПС=1,02 (95% ДИ 0,61–1,69), СПС=1,3 (95% ДИ 0,85–1,99) и СПС=1,32 (95% ДИ 0,85–2,04) соответственно. Увеличение смертности было связано возрастом пациентов, мужским полом, курением и плохим состоянием здоровья (индекс НАQ). Эти данные имеют особенно большое значение, поскольку, согласно материалам эпидемиологических исследований, смертность пациентов с РА выше, чем в популяции, и не претерпела существенной динамики за последние 20 лет [104, 105], несмотря на четкую тенденцию к популяционному увеличению продолжительности жизни. Таким образом, контролируемое применение ГК в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» ведет к увеличению продолжительности жизни пациентов с РА до популяционного, что позволяет по-новому оценить место терапии ГК при этом заболевании.

### Обсуждение

В проекте рекомендаций APP (пункт 15), касающихся лечения РА [41], подчеркивается, что «назначение ГК при РА должно осуществляться ревматологами... рекомендуется в комбинации с МТ и другими БПВП в течение

времени, необходимого до развития эффекта БПВП (bridge-терапия), при обострении заболевания или, как исключение, в виде монотерапии при невозможности назначения БПВП и ГИБП... ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позже чем через 6 мес от начала терапии)». Представленные выше материалы позволяют сделать вывод о том, что добавление ГК к базовой терапии МТ действительно может повысить эффективность лечения. Следует, однако, подчеркнуть, что этот вывод основан, главным образом, на материалах исследований, в которых использовалась фиксированная, как правило, средняя (около 15 мг/нед), доза МТ, а различия в эффективности между монотерапией МТ и комбинированной терапией МТ и ГК была умеренной или вообще отсутствовала. В связи с этим заслуживают внимания данные недавних исследований, в которых применение ГК было ограниченным, но использовались современные схемы применения МТ, основанные на быстрой эскалации дозы препарата до максимально эффективной и переносимой. Особенно показательны материалы открытого «стратегического» исследования DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring) [106, 107], в которое вошли пациенты с ранним (в среднем 14 нед) активным (средний индекс DAS28=5,0) РА. Лечение начиналось с назначения МТ (15 мг/нед) с быстрой эскалацией дозы до 25 мг/нед. При недостаточной эффективности монотерапии МТ (DAS28 >2,6), в схему лечения последовательно включали СУЛЬФ (3000 мг/сут), АДА и ИНФ, на фоне продолжающейся терапии МТ. Низкие дозы ГК (<10 мг/сут) получали менее 6% пациентов. Через 6 мес у 47% пациентов достигнута ремиссия (DAS28 <2,6), низкая или умеренная активность имела место у 19,4 и 29,1% пациентов, а через 12 мес – у 51; 14,7 и 24,9% пациентов соответственно. Стойкая ремиссия (по критериям ACR/EULAR 2010 г.) развилась у 32,0% пациентов через 6 мес и у 46,4% пациентов через 12 мес. Среднее время до достижения ремиссии на фоне лечения составило 25,3 нед. Клинически значимое прогрессирование деструкции суставов (модифицированный метод Шарпа/ван дер Хейде) выявлено только у 26% пациентов. В целом развитие ремиссии имело место у 59,3% пациентов на фоне монотерапии МТ, у 22,6% – при комбинированной терапии МТ и СУЛЬФ и у 5,7% – МТ и ГИБП (5,3% – АДА, 0,4% – ИНФ). Через 3 года ремиссия (DAS28 <2,6) имела место у 61,7% пациентов, по критериям ACR/EULAR – у 25,3% пациентов. Примечательно, что у 70,5% пациентов ремиссия имела место на фоне терапии МТ и СУЛЬФ, в том числе монотерапии МТ (43,1%) и только у 16,6% – при лечении МТ и ингибиторами ФНО $\alpha$ . По данным исследования EMPIRE (The Etanercept and Methotrexate in Patients to Induce Remission in Early Arthritis), в которое вошли пациенты с ранним артритом, монотерапия высокими дозами МТ (до 25 мг/нед) столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ЭЦ [108]. При этом частота развития ремиссии (DAS28 <2,6) через 24 нед составила в сравниваемых группах 49,3 и 67,5%, а в конце исследования (через 78 нед) – 61,4 и 58,3%.

Таким образом, частота ремиссии на фоне монотерапии высокими дозами МТ в целом примерно такая же, как и комбинированной терапии МТ и ГК независимо от сочетанного применения других БПВП (см. рисунок), хотя применение ГК индуцирует более быстрое развитие клинического эффекта. В то же время следует подчеркнуть,



Эффективность комбинированной терапии МТ и ГК при РА по сравнению с монотерапией МТ

что некоторые предварительные результаты свидетельствуют о возможном синергическом действии ГК и МТ в отношении подавления «ревматоидного» воспаления. Это определяется чрезвычайно широким спектром «антивоспалительных» механизмов ГК [109], которые только частично перекрещиваются с «антивоспалительными» эффектами МТ. Как уже отмечалось, ГК могут потенцировать «антивоспалительный» эффект МТ за счет усиления накопления полиглутамированных метаболитов МТ в клетках [56], а эффективное подавление воспаления на фоне лечения МТ является одним из важных факторов, снижающих риск развития стероид-резистентности [110, 111]. Имеются данные о синергическом действии МТ [112] и ГК [113] в отношении нормализации функции и уровня Т-регуляторных (CD25-FOXP3+) клеток, играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА, особенно на ранней стадии болезни [114].

Таким образом, если на вопрос о том, целесообразно ли системное применение ГК при раннем РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» с точки зрения баланса эффективности и безопасности, с осторожным оптимизмом можно ответить положительно, то практические аспекты терапии ГК при этом заболевании требуют дальнейшего изучения. В первую очередь это касается тактики применения ГК, которую условно можно подразделить на три основных подхода: 1) рекомендуемая EULAR «bridging»-терапия, включая «индукционную» терапию высокими дозами ГК; 2) более длительное применение ГК (до 2 лет), которое позволяет в определенной степени реализовать структурно-модифицирующий эффект ГК («long bridge»-терапия); 3) длительное применение низких или очень низких (<5 мг/сут) доз ГК, которые могут потенцировать эффективность терапии МТ и другими БПВП, а возможно, и ГИБП. Актуальность этой проблемы подчеркивается в том числе планируемым исследованием CORRA (Comparison of the Efficacy and Safety of Two Starting Dosages and Non-use of Glucocorticoids) [115], целью которого является сравнение эффективности (клинической и рентгенологической) и безопасности монотерапии МТ (средняя доза 15 мг) с двумя схемами лечения ГК в комбинации с МТ. В настоящее время разработано несколько протоколов применения ГК, которые с успехом применяются в нескольких РПКИ (табл. 2).

С нашей точки зрения, применение ГК при РА следует зарезервировать за пациентами с высокой активностью воспалительного процесса, имеющими факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятным прогнозом,

но при отсутствии факторов риска НР и, разумеется, противопоказаний для терапии ГК. В течение всего времени применения ГК необходим тщательный мониторинг НР, который следует проводить согласно рекомендациям EULAR [116–118]. Что касается тактики применения ГК, то наиболее оправданными представляются следующие схемы, основанные на принципе «bridging»-терапии: однократная внутривенная инфузия высокой дозы МП (протокол IDEA) [48], однократная внутримышечная инфузия МП (протокол tREACH) [53] или пероральный прием ПРЕД в стартовой дозе 30 мг с быстрым снижением до полной отмены (протокол COBRA-light) [51] (см. табл. 2). Очевидно, что для полноценной реализации благоприятного эффекта ГК при РА необходима активная терапия высокими дозами МТ, особенно с использованием его подкожной формы, которая по эффективности и переносимости достоверно превосходит таблетированный МТ [9, 42, 119, 120]. Следует обратить особое внимание на то, что оптимальный противовоспалительный эффект МТ развивается примерно через 3–6 мес и более [54, 108] даже при очень быстрой эскалации дозы препарата, что примерно соответствует срокам приема ГК в рамках «bridging»-терапии.

В заключение следует подчеркнуть, что, к сожалению, применение ГИБП, даже в дебюте РА, не решает всех проблем фармакотерапии этого заболевания с точки зрения как эффективности [121], так и безопасности [122]. Можно полагать, что более широкое применение комбинированной терапии МТ и ГК на ранней стадии РА позволит улучшить прогноз, по крайней мере у части пациентов, и добиться существенного снижения «стоимости» болезни [123] за счет уменьшения как риска инвалидности, так и потребности в назначении дорогостоящих ГИБП и протезировании суставов. Все это вместе взятое подтверждает актуальность включения положения о возможности применения ГК в Рекомендации по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (2014) [41].

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

Таблица 2 Тактика применения ГК при РА

Показатель	Boers M. [24] (COBRA)	Goekoop-Ruiterman Y.P. [30] (BeST)	De Jong P.H. [53] (tREACH)	Verschuieren P. [57] (CareRA)	Den Uyl D. [51] (COBRA vs COBRA-light)	Trampisch U.S. [115] (CORRA)
Начальная доза ГК	ПРЕД 60 мг/сут	ПРЕД 60 мг/сут	МП 120 мг или триамцинолон 80 мг (в/м)	ПРЕД 60 мг/сут	ПРЕД 30 мг/сут	ПРЕД 60 мг/сут
Протокол отмены ГК	Недели 1–6: каждую неделю снижение на 20–38% от исходной дозы Недели 7–28: 7,5 мг/сут Недели 29–34: 1 нед без ГК в течении 1-й недели, затем 2 дня без ГК в течение 2-й недели и т. д. Неделя 35: полная отмена ГК	Снижение по 7,7 мг в день в течение 7 нед При сохранении DAS44 ≤2,4 ПРЕД отменяли через 28 нед	Однократно	Недели 1–4: 15 мг/сут Недели 5–6: 10 мг/сут Недели 7–8: 5 мг/сут Недели 9–10: 2,5 мг/сут	Неделя 1: 60 мг Неделя 2: 40 мг Неделя 3: 25 мг Неделя 4: 20 мг Неделя 5: 15 мг Неделя 6: 10 мг Недели 7–28: 7,5 мг Недели 28–34: 1 нед без ГК в течение 1-й недели, затем 2 дня без ГК в течение 2-й недели и т. д. Неделя 35: полная отмена ГК	Недели 1–6: каждую неделю снижение на 20–38% от исходной дозы Недели 7–28: 7,5 мг/сут Недели 29–34: 1 нед без ГК в течение 1-й недели, затем 2 дня без ГК в течение 2-й недели и т. д. Неделя 35: полная отмена ГК
Длительность ГК-терапии	35 нед	28 нед	10 нед	35 нед	35 нед	
Полная отмена	72 (92%)	104 (78%)	100%	100% (2,5 мг/сут)	100%	

ЛИТЕРАТУРА

- Van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases – positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther.* 2014;16 (Suppl 2):S2. doi: 10.1186/ar4686
- Kavanaugh A, Wells AF. Benefits and risks of low-dose glucocorticoid treatment in the patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1742–51. doi: 10.1093/rheumatology/keu135. Epub 2014 Apr 10.
- Pope JE, Hong P, Koehler BE. Prescribe trends in disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a survey of practicing Canadian rheumatologist. *J Rheumatol.* 2002;29:255–60.
- Thiele K, Buttgerit F, Huscher D, Zink A. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. *Arthritis Rheum.* 2005;53:740–7. doi: 10.1002/art.21467
- Sokka T, Kautiainen N, Toloza S, et al. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1491–6. doi: 10.1136/ard.2006.069252
- Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1982–90. doi: 10.1093/rheumatology/ker017. Epub 2011 Mar 10.
- Andre V, Le Goff B, Leux C, et al. Information on glucocorticoid therapy in the main studies of biological agents. *Joint Bone Spain.* 2011;78:478–83. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.01.001. Epub 2011 Feb 22.
- 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
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(1):8–26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):8–26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
- 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;73:492–509. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573
- Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid

- treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:718–22. doi: 10.1136/ard.61.8.718
12. 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*. 2010;69:964–75. doi: 10.1136/ard.2009.126532
  13. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)*. 2008;59:762–84. doi: 10.1002/art.23721
  14. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:625–39. doi: 10.1002/acr.21641
  15. Singh JA, Saag KG, Furst DE, et al. Reply. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1623–4. doi: 10.1002/acr.21769
  16. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults: NICE clinical guidance 79; 2009. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG79NICEGuideline.pdf>
  17. Luqmani R, Hennes S, Estrach C, et al., on Behalf of the British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology*. 2009;48:436–9. doi: 10.1093/rheumatology/key450a
  18. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2012;39:1559–82. doi: 10.3899/jrheum.110207
  19. Baecklund E, Forsblad d'Elia H, Turesson K. Guidelines for the pharmaceutical management of rheumatoid arthritis Swedish Society of Rheumatology, April 14, 2011. Available from: <http://www.svenskreumatologi.se/index2.htm>
  20. Da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Rheumatol*. 2012;52:135–74.
  21. Mouterde G, Dernis A, Ruyssen-Witrand A, et al. Indications of glucocorticoids in early arthritis and rheumatoid arthritis: recommendations for clinical practice based on data from literature and expert opinion. *Joint Bone Spin*. 2010;77:597–603. doi: 10/1016/j.jbspin.2009.12.011
  22. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD001158.
  23. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD000189.
  24. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997;350:309–18. doi: 10.1016/S0140-6736(97)01300-7
  25. Hansen M, Podenphant J, Florescu A, et al. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:713–8. doi: 10.1136/ard.58.11.713
  26. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz-van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 2002;136:1–12. doi: 10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00006
  27. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3360–70. doi: 10.1002/art.21298
  28. Wassenberg S, Rau R, Steinfield P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3371–80. doi: 10.1002/art.21421
  29. Choy EH, Smith CM, Farewell V, et al. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:656–63. doi: 10.1136/ard.2007.076299
  30. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:406–15. doi: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005
  31. Baker M, Jacobs JW, Welsing PMJ, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2012;156:329–39. doi: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004
  32. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD006356.
  33. Graudal N, Jurgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2852–63. doi: 10.1002/art.27592
  34. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Tarp S, et al. Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2014;9:e106408. doi: 10.1371/journal.pone.0106408
  35. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systemic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1010–4. doi: 10.1136/ard.2009.127332
  36. Gaujoux-Viala C, Nam JL, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib — a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:510–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204588
  37. Hafstrom I, Albertsson K, Boonen A, et al. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:508–513. doi: 10.1136/ard.2008.087833
  38. Jacobs JW, van Everdingen AA, Verstappen SM, Bijlsma JW. Follow-up radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1422–8. doi: 10.1002/art.21809
  39. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002;46:347–56. doi: 10.1002/art.10083

40. Van Tuyl LHD, Boers M, Lems WF, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:807–12. doi: 10.1136/ard.2009.108027
41. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–494 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477–494 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
42. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51(приложение):1–24 [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: place of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;51(Suppl):1–24 (In Russ.)].
43. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381–90. doi: 10.1002/art.21405
44. Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, van der Kooij SM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1039–46. doi: 10.1136/ard.2010.141234
45. Markusse IM, Akdemir G, van den Broek M, et al. 10 year of treat-to-target therapy in rheumatoid arthritis patients (the BeST study): clinical and radiological outcome. *Arthritis Rheum.* 2013;65 Suppl: S620.
46. Montecucco C, Todoerti M, Sakellariou G, et al. Low-dose oral prednisolon improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomized study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R112. doi: 10.1186/ar3838
47. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisolon in patients with early rheumatoid and indifferntiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1472–7. doi:10.1136/annrheumdos-2011-200736
48. Nam JR, Villeneuve E, Hensor EME, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroids, followed by treat-to target: a double-blind, randomized, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-2034440
49. Leirisalo-Repo M, Kautinen H, Laasonen L, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2 year results from an investigator-initiated, randomized, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72: 851–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201365
50. Rantalaiho V, Kautianen H, Korpela M, et al. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomized clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis.* 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203497
51. Den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy (COBRA-light) compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1071–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202818
52. Van Tuyl LH, Plass AM, Lems WF, et al. Why are Dutch rheumatologist reluctant to use the COBRA treatment strategy in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2007;66:974–6. doi: 10.1136/ard.2006.067447
53. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:72–8. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201162
54. De Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomized comparison of initial triple DMAR therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1331–9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204788
55. De Jong PH, Quax RA, Huisman M, et al. Response to glucocorticoids at 2 weeks predicts the effectiveness of DMARD induction therapy at 3 months: post hoc analysis from the tREACH study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1659–63. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202152
56. De Rotte MC, de Jong PH, Quax RA, et al. Glucocorticoids and methotrexate have a synergistic working on decrease of rheumatoid arthritis disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl:S396. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1207
57. Verschueren P, de Cock D, Corlue L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:27–34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489
58. Verschueren P, de Cock D, Corlue L, et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:29. doi: 10.1186/s13075-015-0611-8
59. Gaujoux-Viala C, Mitrovic S, Barnetche T, et al. Efficacy of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 Suppl 2:S218. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5840
60. Volkman ER, Rezai S, Tarp S, et al. We still don't know how to taper glucocorticoids in rheumatoid arthritis, and we can do better. *J Rheumatol.* 2013;40:10. doi: 10.3899/jrheum.130019
61. Caporali R, Scire CA, Todoerti M, Montecucco C. The role of low-dose glucocorticoids for rheumatoid arthritis in biologic era. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31 Suppl 78: S9–13.
62. Tenga G, Goeb V, Daveau R, et al. Impact des biotherapies sur la douleur, l'activite de la maladie, la gene fonctionnelle et la prise de corticoïdes dans une file active de malades atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* 2006;73:1096–7. doi: 10.1016/j.rhum.2006.10.184
63. Seror R, Dougados M, Gossec L. Glucocorticoid sparing effect of tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis in real life practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:807–13.
64. Nilsson AC, Christensen AF, Junker P, Lindegaard HM. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors are glucocorticoid-sparing in rheumatoid arthritis. *Dan Med Bull.* 2011;58:A4257.
65. Naumann L, Huscher D, Detert J, et al. Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in patients with rheumatoid arthritis results in a significant and long-lasting decrease of concomitant glucocorticoid treatment. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1934–6. doi: 10.1136/ard.2009.111807
66. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor

- monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1580–4. doi: 10.1136/ard.2008.092866
67. Fortunet C, Pers Y-M, Lambert J, et al. Tocilizumab induces corticosteroid sparing in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:672–7. doi: 10.1093/rheumatology/keu339
  68. Saraux A, Rouanet S, Flipo R-M, et al. Description of glucocorticoid sparing effect in rheumatoid arthritis treated by tocilizumab in real life: an interim analysis of the SPARE-1 study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl3:618. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1837
  69. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1286–91. doi: 10.1136/ard.2009.121491
  70. Harigani M, Takeuchi T, Tanaka Y, et al. Discontinuation of adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients after achieving low disease activity. *Mod Rheumatol*. 2012;22:814–22. doi: 10.3109/s10165-011-0586-5
  71. Kavanaugh A, Emery P, Fleischmann R, et al. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology*. 2012;51 Suppl. 3:iii29–iii30.
  72. Насонов ЕЛ, Чичасова НВ, Ковалев ВЮ. Глюкокортикоиды в ревматологии. Москва; 1998. 160 с. [Nasonov EL, Chichasova NV, Kovalev VYu. *Glukokortikoidy v revmatologii* [Glucocorticoids in rheumatology]. Moscow; 1998. 160 p.]
  73. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:285–93. doi: 10.1136/ard.2005.038638
  74. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1560–7. doi: 10.1136/ard.2007072157
  75. Dixon WG, Bansback N. Understanding the side effects of glucocorticoid therapy: shining a light on a drug everyone thinks they know. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1761–4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202021
  76. Caplan L, Wolfe F, Russel AS, et al. Corticosteroids use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates, and outcome. *J Rheumatology*. 2007;34:696–706.
  77. Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов. Современная ревматология. 2014;(2):28–34 [Chichasova NV. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis (2013): glucocorticoid use. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):28–34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-28-34
  78. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Mar 31. doi: 10.1038/nrnheum.2015.40. [Epub ahead of print].
  79. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1119–24. doi: 10.1136/ard.2008.092163
  80. Strangfeld A, Everslage M, Schneider M, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patients? *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1941–20. doi: 10.1136/ard.2011.151043
  81. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R139. doi: 10.1186/ar3453
  82. Tarp S, Bartels EM, Kirwan JR, et al. Adverse effects of glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis (RA): a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2013;71:207–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2119
  83. Mitrovic S, Fardier L, Vatie C, et al. Safety of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 Suppl 2:S228. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5481
  84. Roubille C, Richer V, Startino T, et al. The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206623
  85. Ajeganova S, Svensson B, Hafstrom I, on behalf of the BARFOT Study Group. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomized trial. *BMJ Open*. 2014;4:e004259. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004259
  86. Avina-Zubieta JA, Abrahamowicz M, Choi HK, et al. Risk of cerebrovascular disease associated with the use of glucocorticoids in patients with incident rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;70:990–5. doi: 10.1136/ard.2010.140210
  87. Den Uyl D, van Raalte DH, Nurmohamed MT, et al. Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis: balance between diabetogenic effects and inflammation reduction. *Arthritis Rheum*. 2012;64:639–46. doi: 10.1002/art.33378
  88. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and beta-cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1887–94. doi: 10.1136/ard.2011.151464
  89. Jurgens MS, Jacobs JW, Geenen R, et al. Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: side effect of the prednisone or better control of disease activity? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:88–93. doi: 1002/acr.21797
  90. Younis S, Rosner I, Boulman N, et al. Weight change during pharmacological blockade of interleukin-6 or tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with inflammatory rheumatic disorders: a 16-week comparative study. *Cytokine*. 2013;61:353–5. doi: 10.1016/j.cyto.2012.11.07
  91. Kanis JA, Johnell O, Re Laert C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35:375–82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024
  92. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteop Int*. 2002;13:777–87. doi: 10.1007/s001980200108
  93. Ghazi M, Kolta S, Briot K, et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteop Int*. 2012;23:581–7. doi: 10.1007/s00198-011-1584-3
  94. Siu S, Haraoui B, Bissonnette R, et al. A meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials. *Arthritis Care Res*. 2014 Nov 21. doi: 10.1002/acr.22519. [Epub ahead of print].
  95. Van der Goes MC, Jacobs JW, Jurgens MS, et al. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied? *Osteop Int*. 2013;24:1429–36. doi: 10.1007/s00198-012-2073-z

96. Dinsen S, Baslund B, Klose M, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Internal Med.* 2013;24:714–20. doi: 10.1016/j.ejim.2013.05.014
97. Pincus T, Swearingen CJ, Luta G, Sokka T. Efficacy of prednisolon 1–4 mg/day in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled withdrawal clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1715–20. doi: 10.1136/ard.2008.095539
98. Tengstrand B, Larsson E, Klareskog L, Hafstrom I. Randomized withdrawal of long-term prednisone treatment in rheumatoid arthritis: effects on inflammation and bone mineral density. *Scand J Rheumatol.* 2007;36:351–8. doi: 10.1080/03009740701394021
99. Tanaka Y, Hirata S. Intensive intervention can lead to a treatment holiday from biological DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Drug.* 2014;74:2129–39. doi: 10.1007/s40265-014-0323-4
100. Van Herwaarden N, den Broeder AA, Jacobs W, et al. Downtitration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity (review). *The Cochrane collaboration.* 2014;9. [Epub 2014 Sep 29].
101. Del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:264–72. doi: 10.1002/art.38210
102. Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF $\alpha$  inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:415–21. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021
103. Markusse IM, Dirven L, van Groenendael JH, et al. Mortality in a large cohort of patients with early rheumatoid arthritis that were treated-to-target for 10 years. *Arthritis Rheum.* 2014;Suppl: S359.
104. Pincus T. Mortality – the neglected outcome in rheumatic diseases? *Arthritis Care Res.* 2015. doi: 10.1002/acr.22554
105. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1296–301. doi: 10.1002/acr.22296
106. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, et al. Implementation of a Threat-to-Target strategy in very early rheumatoid arthritis. Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2865–72. doi: 10.1002/art.30494
107. Vermeer M, Kuper HH, Bernelot Moens HJ, et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three year results of the DREAM remission induction cohort. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1219–26. doi: 10.1002/acr.21984
108. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. A randomized controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1027–36. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204882
109. Baschant U, Lane NE, Tuckermann J. The multiple facets of glucocorticoid action in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:645–55. doi: 10.1038/nrrheum.2012.166
110. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet.* 2009;373:1905–17. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60326-3
111. Dejager L, Vandevyver S, Petta I, Libert C. Dominance of the strongest: inflammatory cytokines versus glucocorticoids. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25:21–31. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.12.006
112. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Methotrexate restores regulatory T cell function through demethylation of the foxp3 upstream enhancer in patients with RA. *Arthritis Rheum.* 2015 May;67(5):1182–92. doi: 10.1002/art.39031
113. De Paz B, Prado C, Alperi-Lopez M, et al. Effects of glucocorticoid treatment on CD25-FOXP3+ population and cytokine-producing cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2012;51:1198–207. doi: 10.1093/rheumatology/kes039
114. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430–7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):430–7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
115. Trampisch US, Krause D, Trampisch HJ, et al. Comparison of the efficacy and safety of two starting dosages of prednisolone in early active rheumatoid arthritis (CORRO): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:3441. doi: 10.1186/1745-6215-15-344
116. Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1913–9. doi: 10.1136/ard.2009.124958
117. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1905–13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203249
118. Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al. Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1015–21. doi: 10.1136/ard.2009.114579
119. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulation. Current and Emerging paradigm. *Clin Ther.* 2014;36:427–35. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014
120. Jay R. Methotrexate revisit: considerations for subcutaneous administration in RA. *Clin Rheumatol.* 2015;34:201–5. doi: 10.1007/s10067-014-2830-9
121. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 May;11(5):276–89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8. Epub 2015 Feb 17.
122. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:612–27. doi: 10.1038/nrrheum.2014.123
123. Wailoo A, Alava MH, Scott IC, et al. Cost-effectiveness of treatment strategies using combination disease-modifying anti-rheumatic drugs and glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2014;53:1773–7. doi: 10.1093/rheumatology/key039

# Заболеваемость псориатическим артритом в России: тенденции на современном этапе и перспективы

Мишина О.С.<sup>1</sup>, Коротаева Т.В.<sup>2</sup>, Стародубов В.И.<sup>1</sup>, Насонов Е.Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт информатизации и организации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
<sup>1</sup>127254 Москва, ул. Добролюбова, 11;  
<sup>2</sup>115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

<sup>1</sup>Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;  
<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
<sup>1</sup>11, Dobrolyubov St., Moscow 127254, Russia;  
<sup>2</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

**Контакты:** Олеся Сергеевна Мишина;  
 olesya.mishina@mail.ru

**Contact:** Olesya Mishina;  
 olesya.mishina@mail.ru

Поступила 24.02.15

К числу заболеваний, представляющих угрозу здоровью населения планеты и состоянию национальных экономик, следует отнести псориаз и псориатический артрит (ПсА). Статистический учет данной патологии в официальной статистике Минздрава России ведется только с 2009 г. В 2011 г. в целом по Российской Федерации заболеваемость ПсА, или, согласно Международной классификации болезней (МКБ), артропатическим псориазом, находилась на уровне 12,3 на 100 тыс. населения, или 5,7% от всех зарегистрированных случаев псориаза, что существенно ниже, чем в других странах. В связи с отсутствием достаточных сведений об эпидемиологии ПсА в российской популяции целью исследования явилось изучение возрастных и территориальных тенденций заболеваемости ПсА в Российской Федерации.

**Материал и методы.** Анализ заболеваемости ПсА проводился по материалам годовой статистической отчетности формы №12 Минздрава России за 2009–2013 гг. Проводился анализ общей и первичной заболеваемости ПсА среди детей и взрослых в интенсивных показателях на 100 тыс. населения. Оценивали распространенность ПсА, темпы прироста заболеваемости ПсА по федеральным округам и субъектам Федерации.

**Результаты и обсуждение.** Анализ общей заболеваемости ПсА за пять лет в России в целом показал незначительный прирост, на фоне снижения показателей в целом по классу. Это свидетельствует о тяжести заболевания, с которым пациенты вынуждены обращаться за медицинской помощью. Ситуация по заболеваемости ПсА среди детей и взрослых существенно различается по регионам России. Разрыв в показателях детского и взрослого населения говорит о недочетах в организации дерматовенерологической помощи детскому и взрослому населению на данных территориях. Тревожным фактом является то, что треть пациентов с псориазом испытывают боли в суставах, и только 8% выставлен диагноз ПсА, что также указывает на недостаточную диагностику данной патологии. Официальные статистические данные по заболеваемости ПсА в Российской Федерации существенно расходятся с результатами международных эпидемиологических исследований, что может быть связано как с недостатками в ведении отчетности, так и с трудностями диагностики. Сложившуюся ситуацию можно улучшить путем создания и внедрения алгоритма диагностики ПсА, проведения в рамках обязательного медицинского страхования диспансеризации больных псориазом с целью выявления клинических признаков ПсА и своевременного осмотра больных ревматологом, разработки маршрутизации пациентов на всех уровнях медико-социальной помощи в сочетании с усовершенствованием системы организационного учета заболеваемости ПсА в целом по стране.

**Ключевые слова:** псориатический артрит; распространенность в России; заболеваемость; ранняя диагностика; статистический учет.

**Для ссылки:** Мишина ОС, Коротаева ТВ, Стародубов ВИ, Насонов ЕЛ. Заболеваемость псориатическим артритом в России: тенденции на современном этапе и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):251–257.

## INCIDENCE OF PSORIATIC ARTHRITIS IN RUSSIA: TRENDS AT THE PRESENT STAGE AND PROSPECTS Mishina O.S.<sup>1</sup>, Korotaeva T.V.<sup>2</sup>, Starodubov V.I.<sup>1</sup>, Nasonov E.L.<sup>2</sup>

The diseases that are hazardous to the health of our planet's population and to the state of national economies should include psoriasis and psoriatic arthritis (PsA). This disease has been recorded in the official statistics of the Ministry of Health of Russia since only 2009. In 2011 in the Russian Federation as whole, the incidence of PsA, or arthropathic psoriasis (according to the International Classification of Diseases (ICD)), was 12.3 per 100,000 population or 5.7% of all registered psoriasis cases, which was substantially lower than that in other countries. Due to the lack of sufficient information on the epidemiology of PsA in the Russian population, the objective of this investigation was to study age-related and regional trends in the incidence of this disease in the Russian Federation.

**Material and methods.** The incidence of PsA was analyzed using the data from annual statistical registered form No. 12 of the Ministry of Health of Russia over 2009–2013. The overall and primary morbidity rates of PsA among children and adults were analyzed in intensive values per 100,000 population. The prevalence of PsA and the rate of its incidence increment were analyzed in the Russian Federation's districts and subjects.

**Results and discussion.** The analysis showed a modest increase in overall morbidity rates of PsA in the Russia as a whole over the five years along with a decrease in the rates in the class as a whole. This suggests the disease severity that forces patients to seek medical advice. The situation associated with PsA morbidity among children and adults differs essentially in Russia's regions. The gap between in child and adult rates indicates that there are organizational problems in dermatovenereological care to the pediatric and adult populations in these regions. The alarming fact is that one-third of psoriatic patients experience joint pain and only 8% are diagnosed as having PsA, which also points to the inadequate diagnosis of this disease. The official statistical data on the incidence of PsA in the Russian Federation greatly differ from the results of international epidemiological surveys, which may be associated both with poor record keeping and diagnostic problems. The established situation may be improved by elaborating and introducing a diagnostic algorithm for PsA, by carrying out prophylactic examinations of psoriatic patients within mandatory health insurance in order to reveal the clinical signs of the disease, by timely examining the patients by a rheumatologist, and by creating the routing of the patients at all sociomedical care levels, and by simultaneously improving the system for the organizational recording of PsA cases in the country as a whole.

**Keywords:** psoriatic arthritis; prevalence in Russia; incidence; morbidity; early diagnosis; statistical recording.

**For reference:** Mishina OS, Korotaeva TV, Starodubov VI, Nasonov EL. Incidence of psoriatic arthritis in Russia: Trends at the present stage and prospects. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(3):251–257 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-251-257>

По прогнозам ВОЗ, к 2020 г. хронические заболевания станут ведущими причинами инвалидности во всем мире и будут оказывать серьезное финансовое давление на мировые системы здравоохранения [1]. В этом отношении они представляют угрозу с точки зрения как здоровья населения, так и состояния национальных экономик разных стран. К таким заболеваниям можно отнести псориаз и псориатический артрит (ПсА).

ПсА — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, частота которого у больных псориазом достигает 30%. ПсА сопровождается снижением качества жизни больных как в результате прогрессирующего поражения костно-суставного аппарата, так и вследствие псориаза [2]. Кроме того, при псориазе и ПсА отмечается повышенный риск развития таких социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа. Все это снижает продолжительность жизни больных псориазом и ПсА в среднем на 5–7 лет по сравнению с популяцией [3, 4].

В 2011 г. в целом по Российской Федерации заболеваемость ПсА [или, согласно Международной классификации болезней (МКБ), артропатическим псориазом] находилась на уровне 12,3 на 100 тыс. населения, или 5,7% от всех зарегистрированных случаев псориаза [5], что существенно ниже, чем в других странах. Так, по данным J.M. Gelfand и соавт., распространенность ПсА в популяции США составила 0,25%, распространенность ПсА среди больных псориазом — 11% [6, 7]. В то же время данные проведенного недавно в России опроса 1091 пациента с псориазом показали, что 27,9% из них испытывают проблемы с суставами, однако диагноз ПсА установлен только у 8% [8]. На основании результатов исследований ряда авторов можно предположить, что в клинической практике существуют проблемы диагностики ПсА, часто отмечается гиподиагностика заболевания. Так, K. Reich и соавт. [9] выявили ПсА у 20,6% из 1511 больных псориазом, причем в 85% случаев ПсА был диагностирован впервые. Q. Yang и соавт. [10] в китайской популяции подтвердили ПсА у 5,8% из 1928 больных псориазом, из них ПсА впервые выявлен у 92%. Это связано с отсутствием в течение длительного времени общепринятых классификационных и диагностических критериев ПсА, клинической гетерогенностью заболевания, недооценкой специалистами или слабой диагностикой основных клинических проявлений заболевания (артрит, энтезит, спондилит, дактилит) и с отсутствием единого алгоритма выявления ПсА у больных псориазом, принятого профессиональными сообществами дерматологов и ревматологов, а также на законодательном уровне. С другой стороны, в ряде случаев может иметь место и гипердиагностика ПсА, тем более что наличие псориаза и суставных жалоб часто рассматривают исключительно в рамках ПсА. Другой причиной может быть неточность статистического учета ПсА в рамках МКБ. Так, ПсА у детей по МКБ может кодироваться как ювенильный идиопатический артрит или ювенильный ревматоидный артрит (M08.0). ПсА у взрослых нередко кодируется как ревматоидный артрит (M06.0) с псориазом, серонегативный спондилоартрит (M06.8), анкилозирующий спондилит (M45.0) с псориазом, другие воспалительные спондилопатии (M46.8). А ведь именно МКБ учитывается в рамках статистических отчетов.

В связи с высокой социальной значимостью псориаза и ПсА, отсутствием достаточных сведений об эпидемиологии ПсА в российской популяции представляется актуальным изучение распространенности ПсА у больных псориазом в разных регионах России.

**Цель** исследования — изучить возрастные и территориальные тенденции заболеваемости ПсА в Российской Федерации.

### Материал и методы

Анализ заболеваемости ПсА проводился по материалам годовой статистической отчетности формы №12 Минздрава России за 2009–2013 гг., где ПсА, согласно МКБ, выделен кодом L40.5. По показателям заболеваемости была проведена группировка территорий. В основу группировки бралось среднее значение заболеваемости ПсА на 100 тыс. населения, которое составило в 2013 г. — 13,6 ( $\sigma = 13,8$ ). В доверительный интервал вошли 75 из 83 субъектов Федерации, что составляет 90,4% их общего числа.

Проводился анализ общей и первичной заболеваемости ПсА среди детей и взрослых в интенсивных показателях на 100 тыс. населения. Оценивали распространенность ПсА, темпы прироста заболеваемости ПсА по федеральным округам и субъектам Федерации.

По всем территориям определяли темпы изменения уровня заболеваемости ПсА за 2009–2013 гг. Исходя из региональных величин заболеваемости ПсА выделены две крупные группы: первая — территории, где заболеваемость выросла (по подгруппам: менее чем на 10%; от 10 до 40%; на 100%), вторая (также включающая три подгруппы) — территории, где заболеваемость снизилась в тех же диапазонах. Таким образом, вся совокупность российских территорий была разделена на 6 подгрупп.

Рассчитывали среднее (M), минимальные и максимальные значения, а также доверительный интервал заболеваемости ПсА среди субъектов Федерации, распространенность ПсА в процентах, достоверность различий между показателями заболеваемости ПсА среди субъектов определяли с помощью критерия  $\chi^2$ , статистически значимыми различия считали при  $p \leq 0,05$ . Данные анализировали в программе Statistica 10.0.

### Результаты

Динамика заболеваемости ПсА среди взрослого и детского населения на селе и в городе представлена в табл. 1. Среди взрослого населения, так же как и среди детского, заболеваемость ПсА на протяжении 5 лет значимо не менялась. В этот период среди всего взрослого населения отмечается увеличение общей заболеваемости ПсА на 10,4%, а среди всего детского населения зарегистрировано снижение этого показателя на 5%. Частота вновь выявленных случаев ПсА за последние 5 лет не изменилась. Общая заболеваемость ПсА за 5 лет в целом несколько возросла (прирост составил 9,7%).

При сравнительном анализе заболеваемости ПсА среди городского и сельского населения достоверных различий не выявлено. С 2009 по 2013 г. новые случаи заболеваемости ПсА значимо чаще выявлялись среди взрослого населения по сравнению с детьми — в 4,6 и в 6,2 раза соответственно.

Минимальные и максимальные показатели заболеваемости ПсА в различных субъектах Российской Федерации в 2009–2013 гг. представлены в табл. 2. Максимальный уро-

вень заболеваемости в 2009 г. был выше минимального по отдельным регионам в 53,5 раза, а в 2013 г. – в 41,2 раза.

Из числа регионов следует отдельно выделить Еврейскую автономную область, где в 2009 г. вообще не зафиксировано новых случаев ПсА, а также Республику Ингушетию, где в период с 2009 по 2011 г. были максимальные значения заболеваемости.

Разброс уровней заболеваемости ПсА в полюсных группах с минимальными и максимальными значениями на протяжении 5 лет изменяется разнонаправленно. Обращает на себя внимание полюсная группа с минимальными значениями, где разброс значений внутри группы увеличился с 1,4 в 2009 г. до 4,3 в 2013 г. Однако среднее значение заболеваемости ПсА в этой группе уменьшилось с 2,3 до 1,9 на 100 тыс. населения к 2013 г.

В полюсных группах с максимальными значениями заболеваемости различия между показателями отдельных территорий сократились от 2,4 в 2009 г. до 1,2 раза в 2013 г. К 2013 г. среднее значение заболеваемости ПсА в этой группе несколько увеличилось – с 60,7 до 68,3 на 100 тыс. населения.

Существенные различия выявлены между регионами с самыми низкими показателями заболеваемости детей и взрослых. Однако есть совпадения среди регионов, в которых заболеваемость по взрослому и детскому насе-

лению максимальна (табл. 3). При этом разброс между максимальными и минимальными значениями среди детского населения составил 183 раза, а среди взрослого – 140,7 раза.

В группу с максимальными значениями вошли 8 территорий, уровни заболеваемости в них выше, чем  $M \pm \sigma$  (табл. 4). К этой группе относятся преимущественно тер-

**Таблица 1** Заболеваемость ПсА (на 100 тыс. населения) среди всего взрослого и детского населения, а также на селе и в городе

Население	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Общая заболеваемость:					
всего	11,3	12,6	12,3	12,1	12,4
взрослые	13,4	15,0	14,6	14,4	14,8
дети	2,0	2,3	2,0	2,2	1,9
город		12,6	12,5	12,5	12,6
село		12,8	11,7	11,1	11,7
Впервые выявленные случаи:					
всего	2,0	2,0	1,8	1,8	2,0
взрослые	2,3	2,3	2,1	2,1	2,3
дети	0,5	0,5	0,5	0,6	0,37
город		2,0	1,9	1,9	2,1
село		1,9	1,5	1,6	1,5

**Таблица 2** Минимальные и максимальные показатели заболеваемости ПсА на 100 тыс. населения в субъектах Российской Федерации в 2009–2013 гг.

Года	Минимальные значения	Максимальные значения
2009 г.	Магаданская область (1,9) Республика Тыва (1,9) Калининградская область (2,6) Томская область (2,6)	Республика Дагестан (41,8) Новгородская область (44) Республика Марий Эл (55,1) Республика Ингушетия (101,7)
2010 г.	Чукотский автономный округ (2) Чувашская Республика (2,1) Псковская область (2,6) Магаданская область (3,1)	Новгородская область (49,9) Кабардино-Балкарская Республика (60,4) Республика Дагестан (62,6) Республика Ингушетия (134)
2011 г.	Орловская область (1,7) Псковская область (1,8) Республика Тыва (2,6) Чувашская Республика (2,9)	Новгородская область (42,8) Кабардино-Балкарская Республика (50,1) Республика Дагестан (61,9) Республика Ингушетия (156,1)
2012 г.	Республика Тыва (1) Еврейская автономная область (1,7) Чукотский автономный округ (2) Чувашская Республика (2,3)	Карачаево-Черкесская Республика (46,9) Новгородская область (50,3) Республика Дагестан (55,2) Кабардино-Балкарская Республика (64,8)
2013 г.	Еврейская автономная область (0,6) Чувашская Республика (1,9) Республика Тыва (2,6) Калининградская область (2,6)	Республика Дагестан (62,8) Республика Ингушетия (63,1) Карачаево-Черкесская Республика (68,9) Кабардино-Балкарская Республика (78,2)

**Таблица 3** Максимальные и минимальные показатели заболеваемости ПсА среди детского и взрослого населения на 100 тыс. населения по субъектам Российской Федерации за 2013 г.

Заболеваемость	Минимальные значения	Максимальные значения
Взрослые	Еврейская автономная область (0,7) Чувашская Республика (2,4) Псковская область (3,1) Калининградская область (3,2)	Республика Дагестан (84,6) Карачаево-Черкесская Республика (89,0) Республика Ингушетия (94,9) Кабардино-Балкарская Республика (98,5)
Дети	г. Москва (0,2) Самарская область (0,2) Ставропольский край (0,2) Нижегородская область (0,4)	Владимирская область (8,0) Республика Дагестан (11,9) Кабардино-Балкарская Республика (12,4) Брянская область (36,6)

ритории Северо-Кавказского федерального округа, отчасти Северо-Запада и Центральной части России.

Темпы прироста заболеваемости ПСА на протяжении 5 лет значительно различаются по субъектам Федерации. Можно выделить 13 территорий, на которых темпы прироста в пределах  $\pm 10\%$ , т. е. заболеваемость практически не изменилась. Эти территории расположены преимущественно в Северо-Западном (Ленинградская, Архангельская, Калининградская области), Приволжском (Удмуртская Республика, Саратовская область), Сибирском (Республика Бурятия, Кемеровская область) федеральных округах, остальные разбросаны по другим федеральным округам: Костромская область, Республика Калмыкия, Ставропольский край, Тюменская область, Воронежская и Свердловская области.

В большей части регионов заболеваемость ПСА выросла. Так, в 15 субъектах Федерации, расположенных преимущественно в Центральном (Курская, Липецкая, Рязанская, Тамбовская, Тульская, Ярославская области), а также в Северо-Западном, Южном, Приволжском, Уральском, Сибирском федеральных округах заболеваемость ПСА увеличилась более чем на 10% (табл. 5).

**Таблица 4** Территории Российской Федерации с максимальными значениями зарегистрированных случаев заболеваемости ПСА на 100 тыс. населения в 2013 г.

Субъекты Российской Федерации	Заболеваемость ПСА
Белгородская область	28,50
Республика Коми	29,20
Ненецкий автономный округ	30,40
Чеченская Республика	33,20
Республика Дагестан	62,80
Республика Ингушетия	63,10
Карачаево-Черкесская Республика	68,90
Кабардино-Балкарская Республика	78,20

**Таблица 5** Территории Российской Федерации, в которых отмечается увеличение темпов прироста заболеваемости ПСА более чем на 10% в период 2009–2013 гг.

Субъекты Российской Федерации	Темп прироста, %
Сахалинская область	14,6
Республика Адыгея	16,7
Ярославская область	16,7
Санкт-Петербург	20,7
Республика Башкортостан	21,4
Ростовская область	25,0
Красноярский край	25,8
Липецкая область	26,6
Рязанская область	26,6
Тамбовская область	27,2
Самарская область	29,6
Челябинская область	36,5
Республика Тыва	36,8
Тульская область	37,4
Курская область	38,8

На 19 территориях заболеваемость ПСА за последние 5 лет выросла более чем на 40% (табл. 6). Преимущественно это субъекты Сибирского (Забайкальский край, Новосибирская, Иркутская, Омская, Томская области), Центрального (Владимирская, Ивановская, Тверская области), Дальневосточного (Амурская, Магаданская области, Чукотский автономный округ) и Северо-Кавказского (республики Дагестан, Карачаево-Черкесия, Северная Осетия – Алания) федеральных округов.

В 8 субъектах прирост заболеваемости ПСА составил более 100% (табл. 7). Это Брянская область, Ямало-Ненецкий автономный округ, Республика Карелия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Хабаровский и Камчатский края, Кабардино-Балкарская и Чеченская республики. На 381,2% увеличилась заболеваемость ПСА в Чеченской Республике.

Однако на отдельных территориях Российской Федерации в 2009–2013 гг. отмечается сокращение темпов прироста заболеваемости ПСА более чем на 10% (табл. 8).

**Таблица 6** Территории Российской Федерации, где отмечается увеличение темпов прироста заболеваемости ПСА более чем на 40% на протяжении 2009–2013 гг.

Субъекты Российской Федерации	Темп прироста, %
Новосибирская область	40,6
Амурская область	42,0
Мурманская область	42,5
Чукотский автономный округ	43,9
Владимирская область	47,7
Республика Дагестан	50,2
Пермский край	50,6
Иркутская область	52,0
Кировская область	56,9
Омская область	57,9
Ивановская область	65,5
Республика Северная Осетия – Алания	68,6
Карачаево-Черкесская Республика	70,1
Курганская область	72,9
Томская область	73,1
Магаданская область	73,7
Тверская область	75,6
Забайкальский край	88,4
Краснодарский край	91,4

**Таблица 7** Территории Российской Федерации с темпами прироста заболеваемости ПСА более чем на 100% на протяжении 2009–2013 гг.

Субъекты Российской Федерации	Темп прироста, %
Брянская область	105,3
Ямало-Ненецкий автономный округ	117,1
Республика Карелия	133,7
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	176,1
Хабаровский край	264,5
Камчатский край	309,4
Кабардино-Балкарская Республика	309,4
Чеченская Республика	381,2

Также выявлены территории, где заболеваемость ПсА сократилась более чем на 40%: Республика Марий Эл, Еврейская автономная область, Новгородская, Псковская, Орловская области, Республика Алтай, Мордовская, Чувашская республики (табл. 9).

### Обсуждение

По данным официальной статистики Минздрава России, доля ПсА в структуре общей заболеваемости псориазом в период с 2009 по 2011 г. для взрослого населения составляет 5,6% и от общего числа новых случаев псориаза – 2,5%, что существенно ниже, чем в других странах [14]. Причиной низкой заболеваемости ПсА может быть его недостаточная диагностика, особенно на ранней стадии [15]. Важную роль в проведении регист-

рации играют врачи дерматовенерологи, с которыми пациенты сталкиваются в первую очередь, так как в большинстве (70%) случаев псориаз предшествует артриту [16, 17]. С другой стороны, с учетом отсутствия параллелизма между кожным и суставным процессами, необходимо взаимодействие двух специалистов – дерматовенеролога и ревматолога, поскольку в результате сложившейся клинической практики пациенты с преимущественным поражением кожи обращаются на консультацию к дерматологу, а с суставными жалобами – к ревматологу. Нередко пациенты с ограниченными формами псориаза вовсе не обращаются к дерматологу за медицинской помощью.

С точки зрения активности клинических проявлений псориаза и ПсА можно выделить несколько групп пациентов: сочетание активного псориаза и умеренного или слабого артрита, активного псориаза и активного артрита, ограниченного псориаза и умеренного или слабого артрита, ограниченного псориаза и активного артрита. В одном из первых исследований по выявлению ПсА у больных псориазом, проведенном недавно в Российской Федерации на базе дерматологической и ревматологической клиник, было показано, что избыточная диагностика ПсА дерматологами составила 30%. В большинстве случаев при псориазе развивается ПсА, однако у части пациентов ревматическое заболевание не найдено, несмотря на наличие суставных жалоб, а у меньшего числа выявлено другое ревматическое заболевание (ревматоидный артрит, реактивный артрит, анкилозирующий спондилит, ревматическая полимиалгия) [17].

Другие исследования показали, что почти у 1/3 больных псориазом дерматолог не заподозрил ПсА, хотя в дальнейшем при обследовании этот диагноз был установлен ревматологом [13, 15, 17]. Несомненно, это связано с высокой клинической гетерогенностью ПсА, при котором часто наблюдается не только артрит, но и спондилит или энтезит. Выявление этих изменений требует специальных клинических навыков и инструментального оборудования (например, ультразвуковое исследование или магнитно-резонансная томография). Одним из простых и доступных способов выявления ПсА у больных псориазом считают применение скрининговых опросников, которые помогают заподозрить ПсА и своевременно направить пациента на консультацию к ревматологу [18]. Это представляется очень важным, так как задержка в обращении к специалисту-ревматологу даже на 6 мес является самостоятельным фактором риска для возникновения в дальнейшем эрозий в суставах, сакроилиита и функциональных нарушений [19, 20]. Поэтому диагностика и лечение ПсА должны проходить в тесном сотрудничестве дерматовенерологов и ревматологов.

Анализ общей заболеваемости ПсА за 5 лет в России в целом показал незначительный прирост, на фоне снижения показателей в целом по классу. Это свидетельствует о тяжести заболевания, с которым пациенты вынуждены обращаться за медицинской помощью.

Ситуация по заболеваемости ПсА среди детей и взрослых существенно различается по регионам России. Для выявления зависимости заболеваемости ПсА между взрослым и детским населением высчитывался коэффициент корреляции, который составил 0,46. Это указывает на то, что чем выше уровень заболеваемости

**Таблица 8** Территории Российской Федерации, где отмечается сокращение темпов прироста заболеваемости ПсА более чем на 10% на протяжении 2009–2013 гг.

Субъекты Российской Федерации	Темп прироста, %
Оренбургская область	-39,8
Вологодская область	-39,4
Республика Ингушетия	-38,0
Пензенская область	-33,9
г. Москва	-32,1
Республика Хакасия	-31,7
Волгоградская область	-30,2
Ульяновская область	-29,3
Республика Саха (Якутия)	-28,7
Астраханская область	-28,3
Алтайский край	-27,8
Белгородская область	-24,6
Смоленская область	-22,8
Приволжский федеральный округ	-17,5
Московская область	-16,3
Республика Коми	-15,4
Ненецкий автономный округ	-14,6
Калужская область	-14,5
Республика Татарстан	-11,5
Нижегородская область	-10,9
Приморский край	-10,7

**Таблица 9** Территории Российской Федерации, где отмечается сокращение темпов прироста заболеваемости ПсА более чем на 40% на протяжении 2009–2013 гг.

Субъекты Российской Федерации	Темп прироста, %
Республика Марий Эл	-86,4
Еврейская автономная область	-86,36
Новгородская область	-83,4
Псковская область	-79,9
Республика Алтай	-65,4
Республика Мордовия	-54,5
Чувашская Республика	-48,6
Орловская область	-41,8

ПСА в детском возрасте, тем он выше и у взрослых, т. е. дерматовенерологическая служба в целом работает удовлетворительно, сохраняя преемственность в оказании помощи на протяжении жизни пациентов. Вместе с тем корреляционная связь далека от единицы, это означает, что в заметном числе регионов эти зависимости нарушены. Разрыв в показателях детского и взрослого населения говорит о недочетах в организации дерматовенерологической помощи детскому и взрослому населению на данных территориях.

Коэффициент корреляции между уровнем заболеваемости ПСА в субъектах Федерации в 2009 г. и темпами прироста составил  $-0,24$ , что указывает на обратную связь между этими параметрами. Иными словами, чем выше была заболеваемость ПСА в 2009 г., тем в меньшей степени она выросла за следующие годы.

Территории Приволжского и Северо-Западного федеральных округов входят в группы и с максимальными, и с минимальными уровнями заболеваемости, и это повод относиться к данным показателям как отражающим не только ситуацию по заболеваемости ПСА. Они могут быть связаны со специфическими условиями данных территорий, особенностями образа жизни населения и организацией медицинской помощи [11, 12]. Этот вопрос требует специального углубленного изучения.

В Российской Федерации отмечается большая вариабельность заболеваемости ПСА. Наибольший прирост отмечен там, где учтенная заболеваемость исходно была низкой, т. е. значительная часть больных оставались вне квалифицированной медицинской помощи. В большинстве субъектов Федерации отмечается относительно однородная ситуация в отношении заболеваемости населения ПСА, а следовательно, в отношении факторов, влияющих на уровень заболеваемости. Однако обращает на себя внимание то, что среди территорий с максимальными значениями заболеваемости на протяжении всех 5 лет преобладают субъекты Северо-Кавказского федерального округа, что может говорить или о склонности жителей Кавказа к данному заболеванию, или о дефектах диагностического процесса.

Таким образом, отмеченная тенденция свидетельствует о положительной динамике в организации помощи больным ПСА. Ситуацию по субъектам, в которых прирост заболеваемости ПСА составил более 100%, нужно изучать более детально для выявления причин увеличения заболеваемости, а также проводить мероприятия по выявлению групп риска, профилактике обострений.

### Заключение

Ситуация в отношении заболеваемости населения ПСА на территории Российской Федерации остается достаточно неоднородной. Несмотря на то что 90% субъектов Федерации характеризуются близкими к средним показателями (в пределах стандартного отклонения), выявлены и полусные группы, ситуация в которых, особенно с высокими показателями заболеваемости, требует проведения более углубленных исследований. Обращает на себя внимание, что официальные статистические данные по заболеваемости ПСА в Российской Федерации существенно расходятся с результатами международных эпидемиологических исследований, что может быть связано как с недостатками в ведении отчетности, так и с трудностями диагностики.

Тревожным фактом является то, что 1/3 пациентов с псориазом испытывают боли в суставах и только у 8% выставлен диагноз ПСА, что также указывает на недостаточную диагностику данной патологии.

В группах с высокими и низкими темпами прироста заболеваемости ПСА необходимо проводить более детальный анализ факторов, вызывающих заболеваемость или, наоборот, способствующих ее сокращению. Такая картина может быть связана с плотностью населения, расстояниями до медицинских учреждений и, как следствие, доступностью медицинской помощи на данных территориях. Наибольший прирост отмечен там, где учтенная заболеваемость исходно была низкой, т. е. значительная часть больных не выявлялась и не получала квалифицированной помощи. В целом можно констатировать рост числа случаев ПСА у больных псориазом в Российской Федерации. С другой стороны, сохраняются проблемы диагностики ПСА у этой категории больных.

С нашей точки зрения, сложившуюся ситуацию можно улучшить путем создания и внедрения алгоритма диагностики ПСА, проведения в рамках обязательного медицинского страхования диспансеризации больных псориазом с целью выявления клинических признаков ПСА и своевременного осмотра больных ревматологом, разработки маршрутизации пациентов на всех уровнях медико-социальной помощи в сочетании с усовершенствованием системы организационного учета заболеваемости ПСА в целом по стране.

На всех уровнях необходимость соблюдения преемственности между дерматовенерологической и ревматологической службами в ведении таких больных. Крайне важным представляется проведение регулярных образовательных программ в рамках непрерывного медицинского образования как для дерматологов, так и для ревматологов с акцентом на раннюю диагностику и скрининг ПСА. В перспективе все эти меры могут увеличить выявляемость ПСА у больных псориазом на ранних стадиях, когда еще есть терапевтическое «окно возможности», а значит можно затормозить прогрессирование болезни, функциональных нарушений, а также увеличить качество и продолжительность жизни больных.

### Прозрачность исследования

*Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Концепция организации медико-социальной помощи населению с хроническими заболеваниями (на примере псориаза)», утвержденной ученым советом ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт информатизации и организации здравоохранения» Минздрава России 19 июня 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. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования. Настоящее исследование было представлено в виде тезисов на 8-й Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2013 г.).*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Новаторские методы оказания помощи при хронических состояниях: новые элементы для действий. Женева: ВОЗ; 2003. 92 с. [*Novatorskie metody okazaniya pomoshchi pri khronicheskikh sostoyaniyakh: novye elementy dlya deistvii* [Innovative care for chronic conditions: new elements for action]. Geneva: WHO; 2003. 92 p.]
2. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 1998;24:829–44. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70044-2
3. Li HW, Wang KH, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: a 5-year population-based study in Twiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:495–501. doi: 10.1016/j.jaad.2010.01.050
4. Gladman DD, Ang M, Su L, et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1131–5. doi: 10.1136/ard.2008.094839
5. Знаменская ЛФ, Мелехина ЛЕ, Богданова ЕВ и др. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2012;(5):20–9 [Znamenskaya LF, Melekhina LE, Bogdanova EV, et al. The incidence and prevalence of psoriasis in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii = Journal of Dermatology and Venereology*. 2012;(5):20–9 (In Russ.)].
6. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epydemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acade Dermatol*. 2005;53(4):573. doi: 10.1016/j.jaad.2005.03.046
7. Parisi R, Symmons D, Griffiths Ch, et al. Global Epydemiology of Psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133:377–85. doi:10.1038/jid.2012.339
8. Мишина ОС. Состояние здоровья людей с псориазом, проживающих в России. Справочник врача общей практики. 2015;(2):7–14 [Mishina OS. The health status of people with psoriasis, living in Russia. *Spravochnik Vrachy Obshchei Praktiki = Manual of General Practitioner*. 2015;(2):7–14 (In Russ.)].
9. Reich K, Kruger K, Mosner R, et al. Epydemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1040–7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x
10. Yang Q, Qu L, Tian H, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2011;25(12):1409–14. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03985.x
11. Radtke MA, Reich K, Blome C, et al. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2009;23:683–91. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03159.x
12. Терешин КЯ. Особенности течения псориаза в условиях Дальнего Востока и разработка методов его прогнозирования и корригирующей терапии. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Москва; 2004. 21 с. [Tereshin KYa. *Osobennosti techeniya psoriaza v usloviyakh Dal'nego Vostoka i razrabotka metodov ego prognozirovaniya i korrigiruyushchei terapii*. Avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. Moskva; 2004. 21 s.]
13. Richard M-A, Barnette T, Rouzaud M, et al. Evidence-based recommendations on the role of dermatologists in the diagnosis and management of psoriatic arthritis: systematic review and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2014;28 Suppl 5:3–12. doi: 10.1111/jdv.12560
14. Мишина ОС, Дворников АС, Доноцова ЕВ. Анализ заболеваемости псориазом и псориатическим артритом в Российской Федерации за 2009–2011 гг. Доктор.Ру. Аллергология Дерматология. 2013;82(4):52–5. [Mishina OS, Dvornikov AS, Donotsova EV. Analysis of the incidence of psoriasis and psoriatic arthritis in the Russian Federation in 2009–2011 years. *Doktor.Ru. Allergologiya Dermatologiya = Doktor.Ru. Allergology Dermatology*. 2013;82(4):52–5 (In Russ.)].
15. Bonifati C, Elia F, Francesconi F, et al. The diagnosis of early psoriatic arthritis in an outpatient dermatological centre for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2012;26:627–33. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04138.x
16. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:ii14–7. doi: 10.1136/ard.2004.032482
17. Prey S, Paul C, Bronsard E, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acta Dermatol Venerol*. 2010;2:31–5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03565.x
18. Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epydemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):636–42 [Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV, Batkaev EA. Osteoarticular injury in psoriatic patients according to the data of PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) questionnaire and rheumatological clinicoinstrumental examination. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):636–42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-636-642
19. Coates L, Aslam T, Al Balushi F, et al. Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study). *Br J Dermatol*. 2013;168(4):802–7. doi: 10.1111/bjd.12190
20. Haroon M, Galladher P, FitzGerald O. Diagnostoc delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1045–50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858. Epub 2014 Feb 13.
21. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:736–40. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201706.

# Влияние подкожной формы метотрексата на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом

Князева Л.А., Мещерина Н.С., Князева Л.И., Горяинов И.И., Степченко М.А., Понкратов В.И.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3

Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia 3, K. Marx St., Kursk 305041

**Контакты:** Лариса Александровна Князева; [kafedra\\_n1@bk.ru](mailto:kafedra_n1@bk.ru)

**Contact:** Larisa Knyazeva; [kafedra\\_n1@bk.ru](mailto:kafedra_n1@bk.ru)

Поступила 20.01.15

**Цель исследования** — оценить влияние подкожной формы метотрексата (МТ) методжекта на структурно-функциональные характеристики сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** Обследовано 94 больных РА, соответствующих классификационным критериям ACR (1987) или ACR/EULAR (2010), позитивных по IgM ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Выполнены визуализация сонных артерий с определением локальной ригидности сосудистой стенки и исследование регионарной артериальной жесткости, включавшее оценку контурного анализа пульсовой волны, до лечения и после 12 мес терапии.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что у больных РА имеет место субклиническое поражение магистральных артерий, проявляющееся увеличением толщины комплекса интима—медиа (КИМ) и индекса жесткости общей сонной артерии (ОСА); повышением индексов аугментации (AIp), жесткости (SI) и отражения (RI), величины которых коррелировали с длительностью РА, индексом активности DAS28, уровнем РФ и концентрацией АЦЦП. Применение МТ у больных РА сопровождалось статистически значимым снижением индекса DAS28, уменьшением толщины КИМ ОСА и локальной (каротидной) ригидности сосудистого русла. Более значимая динамика наблюдалась при длительности РА менее 2 лет, у больных этой группы толщина КИМ ОСА к концу наблюдения уменьшилась на 29% ( $p < 0,01$ ), индекс жесткости ОСА снизился в среднем на 22,5% ( $p < 0,05$ ). По данным контурного анализа пульсовой волны у больных РА после 12 мес лечения МТ наблюдалось снижение индексов AIp, SI и RI, в большей степени при длительности заболевания менее 2 лет; у больных этой группы данные параметры достигли контрольных значений, при позднем РА отмечено их уменьшение в среднем в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ), в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ) и в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно.

**Заключение.** Терапия МТ обладает вазопротективным действием, что характеризуется уменьшением признаков ремоделирования ОСА и регионарной жесткости артериального русла.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; артериальная ригидность; метотрексат; методжект; толщина комплекса интима—медиа; общая сонная артерия; контурный анализ пульсовой волны.

**Для ссылки:** Князева ЛА, Мещерина НС, Князева ЛИ и др. Влияние подкожной формы метотрексата на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):258–265.

## EFFECT OF SUBCUTANEOUS METHOTREXATE ON THE STRUCTURE AND FUNCTION OF THE VASCULAR WALL IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Knyazeva L.A., Meshcherina N.S., Knyazeva L.I., Goryainov I.I., Stepchenko M.A., Ponkratov V.I.

**Objective:** to evaluate the effect of a subcutaneous methotrexate (MT) formulation (methoject), on the structure and function of the vascular wall in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Subjects and methods.** A total of 94 RA patients who met the 1987 ACR or 2010 ACR/EULAR classification criteria and who were positive for IgM rheumatoid factor (RF) and/or anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA) were examined. Carotid arteries were examined to assess local vascular wall stiffness, regional arterial stiffness and pulse wave velocity before and 12 months after start of MT therapy.

**Results and discussion.** The patients with RA were found to have subclinical great artery lesion manifesting itself as increases in common carotid artery (CCA) intima-media thickness (IMT) and stiffness index and as rises in peripheral augmentation index (AIP), stiffness index (SI), and reflection index (RI), the values of which correlated with the duration of RA, DAS28, the level of RF, and the concentration of ACPA. The use of MT in the patients with RA caused a statistically significant reduction in DAS28 and a decrease in CCA intima-media complex and local vascular (carotid) stiffness. More significant changes were observed when the duration of RA was less than 2 years; by the end of the follow up, this group showed a 29% decrease in CCA IMT ( $p < 0.01$ ) and an average of 22.5% reduction in CCA stiffness ( $p < 0.05$ ). 12-month MT therapy decreased AIP, SI, and RI values to a greater extent in the patients who had RA of less than 2 years; in this patient group, these parameters reached the reference values; in late RA, there were their average decreases by 1.7 ( $p < 0.01$ ), 1.3 ( $p < 0.01$ ), and 1.8 ( $p < 0.05$ ) times, respectively.

**Conclusion.** MT therapy has vasoprotective activity, which is characterized by a reduction in the signs of CCA remodeling and regional stiffness in the vascular bed.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; arterial stiffness; methotrexate; methoject; intima-media thickness; common carotid artery; pulse wave analysis.

**For reference:** Knyazeva LA, Meshcherina NS, Knyazeva LI, et al. Effect of subcutaneous methotrexate on the structure and function of the vascular wall in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):258–265 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-258-265>

Ревматоидный артрит (РА) в настоящее время рассматривается как заболевание с доказанным высоким кардиоваскулярным риском (КВР), поскольку до 50–60% преждевременной летальности при данной патологии приходится на сердечно-сосудистые осложнения (ССО), обусловленные ранним атеросклеротическим поражением сосудов, прежде всего инфаркт миокарда (ИМ), застойную сердечную недостаточность, внезапную смерть и цереброваскулярные поражения [1, 2].

Среди причин сложившейся ситуации у пациентов с РА выделяют ряд взаимосвязанных и взаимообусловленных факторов, включающих накопление традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (курение, избыточная масса тела, снижение физической активности, дислипидемия и др.), высокую распространенность коморбидных состояний (артериальная гипертензия – АГ, сахарный диабет – СД, метаболический синдром – МС – и т. д.), персистенция хронического аутоиммунного воспаления, длительную терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), а также неоправданно низкое внимание со стороны врачей к профилактике ССО у данной категории больных [3].

Вместе с тем в настоящее время подчеркивается необходимость оценки состояния сосудистой стенки сонных и периферических артерий как в общей популяции, так и у больных РА для своевременного выявления лиц с умеренным и/или высоким риском развития ССЗ, что лежит в основе стратегии их профилактики [4]. В последние годы доказано, что повышение артериальной ригидности (АР), снижение эластичности артериальных сосудов, увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), нарушение эндотелиальной функции и утолщение комплекса интима–медиа (КИМ) связаны с наличием системного воспаления и ассоциируются с повышенным риском ССЗ и смертности [5].

Принимая во внимание, что на сегодняшний день хроническое воспаление обсуждается в качестве единого механизма, лежащего в основе патогенеза РА и атерогенеза, можно предположить, что активная патогенетическая терапия может оказывать положительное влияние на состояние артериального русла при РА, сдерживая развитие субклинического атеросклероза и снижая КВР. Среди всех БПВП, используемых для терапии РА, метотрексат (МТ) получил статус «золотого стандарта» и рассматривается как препарат выбора для начала лечения активного РА [6]. При этом следует отметить, что не более 1/3 больных РА могут продолжать лечение одним и тем же БПВП более 4 лет [7]. Это обосновывает необходимость создания новых групп препаратов, совершенствования существующих лекарственных средств, дальнейшего исследования механизмов их действия. Поэтому особый интерес представляет изучение влияния подкожной формы МТ (методжект), обладающей доказанной стабильно высокой биодоступностью, достоверно большей эффективностью и меньшей токсичностью [8, 9], на структурно-функциональные параметры сосудистой стенки при РА.

**Цель исследования** – оценить влияние подкожной формы МТ на структурно-функциональные характеристики сосудистой стенки у больных РА.

#### Материал и методы

Обследовано 94 больных РА, соответствующих классификационным критериям Американской коллегии рев-

матологов (ACR) 1987 г. или ACR и Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г., позитивных по IgM ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Средний возраст больных составил 39,4±6,5 года. Ревматоидные узелки были выявлены у 28, периферическая нейропатия – у 17 больных. Большинство (90,4%) больных получали в качестве БПВП МТ (15,0–20,0 мг/нед), 76 (81%) пациентов принимали глюкокортикоиды (ГК), 82 – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

**Критериями включения** явились: информированное согласие пациента, активное течение РА в течение последних 3 мес, индекс DAS28–3,2 балла и выше, наличие ≥5 болезненных, ≥5 припухших суставов, уровень С-реактивного белка (СРБ) >6 мг/л и/или СОЭ >20 мм/ч, сохраненная способность к самообслуживанию, отсутствие противопоказаний к применению МТ.

**Критериями исключения** были: наличие АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), застойной сердечной недостаточности, СД, инфекционных процессов любой локализации, гепатита В или С, заболевания почек (уровень креатинина >133 мкмоль/л) и печени (уровни аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, в 3 раза и более превышающие нормальные значения), ожирение (индекс массы тела – ИМТ – более 30 кг/м<sup>2</sup>), проведение внутрисуставных инъекций ГК менее чем за 4 нед до рандомизации, прием ГК в дозе >20 мг/сут в пересчете на преднизолон, вакцинация живыми вакцинами менее чем за 4 нед до начала лечения.

Все больные РА были рандомизированы на две группы: в 1-й (n=44) длительность заболевания была <2 лет, во 2-й (n=50) – >2 лет (табл. 1).

**Таблица 1** Клиническая характеристика больных РА

Показатели	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=50)
ЧБС28	13,1 [11,3; 15,9]	14,2 [11,9; 17,3]
ЧПС28	14,2 [11,3; 15,3]	13,7 [10,1; 16,8]
ВАШ боль, мм	55,7 [50,3; 67,8]	60,4 [51,0; 70,1]
DAS28, баллы	5,8 [4,6; 6,48]	5,7 [4,44; 6,7]
СОЭ, мм/ч	36,3 [33,8; 51,4]	38,9 [29,3; 46,1]
СРБ, мг/мл	18,5 [16,7; 26,8]	20,3 [14,6; 25,3]
Рентгенологическая стадия по Штейнбрюккеру:	0 / 18 (41) / 26 (59) / 0	0/8 (16) / 42 (84) / 0
I / II / III / IV		
Функциональный класс:	4 (9) / 38 (86) / 2 (5) / 0	1 (2) / 30 (60) / 9 (18) / 0
I / II / III / IV		
Курение	8 (18)	13 (26)
Отягощенный анамнез по ССЗ	6 (14)	8 (16)
Общий ХС, ммоль/л	3,9 [3,1; 5,3]	4,8 [3,6; 5,6]
ЛПВП, ммоль/л	1,51 [1,32; 1,69]	1,58 [0,8; 1,91]
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,18; 2,96]	2,8 [2,1; 3,2]
Индекс атерогенности, усл. ед.	2,2 [1,7; 3,1]	2,5 [1,4; 3,8]
Суммарный КВР:	12 (27) / 30 (68) / 2 (5) / 0	7 (14) / 31 (62) / 12 (24) / 0
низкий/умеренный/высокий/очень высокий		

**Примечание.** Данные представлены в виде медианы (Me) [25-й; 75-й перцентили] или n (%). ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ХС – холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Количественная оценка активности РА и эффективности терапии проводилась с использованием индекса DAS28 (Disease Activity Score). Суммарный КВР определяли по шкале SCORE, в случае наличия внесуставных проявлений у РФ/АЦЦП-позитивных больных РА в соответствии с рекомендациями EULAR вводили поправочный коэффициент 1,5; также учитывали соотношение общих ХС/ХС ЛПВП (<http://www.heartscore.org>, [www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

**Визуализацию общих сонных артерий** выполняли с использованием метода дуплексного сканирования в М- и В-режимах, после 10-минутного отдыха пациента, на ультразвуковом комплексе Acuson X/10, оснащенный линейным датчиком 7,5 МГц. Измерение толщины КИМ общей сонной артерии (ОСА) осуществлялось в В-режиме в соответствии со стандартным протоколом [4] на трех уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке ОСА с обеих сторон. В дальнейшем рассчитывалась средняя толщина КИМ как среднее из всех 12 измерений. В соответствии с рекомендациями ASE Consensus Statement для оценки толщины КИМ использовались средние значения, полученные в Carotid Atherosclerosis Progression Study, где показатели выше 75-го перцентиля в соответствующей возрастной группе считались высокими и соответствовали увеличению КВР [10]. Для оценки структурно-функциональных свойств ОСА определялся индекс жесткости (stiffness index  $\beta$ ), характеризующий локальную ригидность сосудистого русла, который вычисляли по формуле:  $\beta = \log(\text{САД}/\text{ДАД})/(\Delta\text{Д}/\text{Д})$  (усл. ед.), где Д – диаметр общей сонной артерии в диастолу;  $\Delta\text{Д}$  – разница диаметров общей сонной артерии в систолу и диастолу; САД – систолическое артериальное давление (АД); ДАД – диастолическое АД [11].

**Исследование регионарной артериальной ригидности** включало оценку контурного анализа пульсовой волны, зарегистрированной методом фотоплетизмографии на аппарате «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого и процедуре проведения тестов [12]. При контурном анализе пульсовой волны оценивались следующие параметры: индекс жесткости (SI, stiffness index), индекс отражения (RI, reflection index), индекс аугментации (AIp, augmentation index), центральное САД – прогноз (Spa, Systolic Pressure Aortic – prognosis).

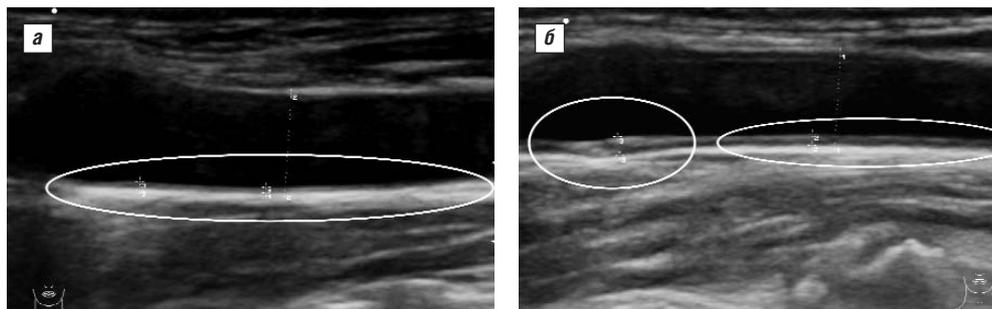
Определение параметров ремоделирования артериального русла у больных РА проводилось до лечения и по-

сле 12 мес терапии МТ в дозе 20 мг/нед подкожно на фоне приема 5 мг фолиевой кислоты в неделю.

**Статистическая обработка** цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica Base for Windows версия 6.0 (StatSoft, США) и включала методы как параметрического, так и непараметрического анализа. Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову–Смирнову. Полученные результаты представлены в виде средних значений (М)  $\pm$  стандартное отклонение (s) или медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей] (при распределении, отличном от нормального). Данные для качественных показателей представлены в виде абсолютных величин и доли в группе в процентах. Для установления значимости различий между группами до лечения по количественным признакам применялся непараметрический дисперсионный анализ (ANOVA) по критериям Манна–Уитни (для двух независимых групп) или Краскела–Уоллиса (для трех и более независимых групп). Для оценки зависимости между изучаемыми количественными параметрами рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для оценки статистической значимости изменений исследуемых показателей на фоне лечения для зависимых групп применялся критерий Вилкоксона. Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали  $p=0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

В нашей работе у больных РА была проведена комплексная оценка структурно-функциональных свойств сосудистой стенки на нескольких уровнях, что позволило получить достаточно полную их характеристику. Выполненные исследования показали увеличение толщины КИМ ОСА в обеих группах больных РА в сравнении с контролем (рис. 1). Установлено, что доля пациентов с РА, толщина КИМ ОСА которых превышала значение 75-го перцентиля, что соответствует высокому КВР [10], составила 76,5% (n=72) и была значимо выше, чем в группе здоровых лиц – 32,6% (n=15). При этом у больных РА наблюдалось повышение частоты выявления утолщения КИМ ОСА по мере увеличения длительности заболевания. Так, если в 1-й группе (n=44) утолщение КИМ ОСА зарегистрировано у 30 (68,1%), то во 2-й (n=50) – у 42 (84%) больных, что соответственно на 34,8 и 51,4% ( $p<0,001$ ) чаще, чем в группе контроля.



**Рис. 1.** Дуплексное сканирование общих сонных артерий. *а* – женщина 42 лет из группы контроля: толщина КИМ ОСА до 0,6 мм, с сохраненной дифференцировкой на слои; *б* – пациентка Б., 38 лет, длительность серопозитивного по РФ/АЦЦП РА 2 года, DAS28=6,3, функциональный класс (ФК) III: толщина КИМ ОСА до 0,8 мм, на уровне бифуркации левой ОСА – до 1,2 мм с утраченной дифференцировкой на слои в месте утолщения

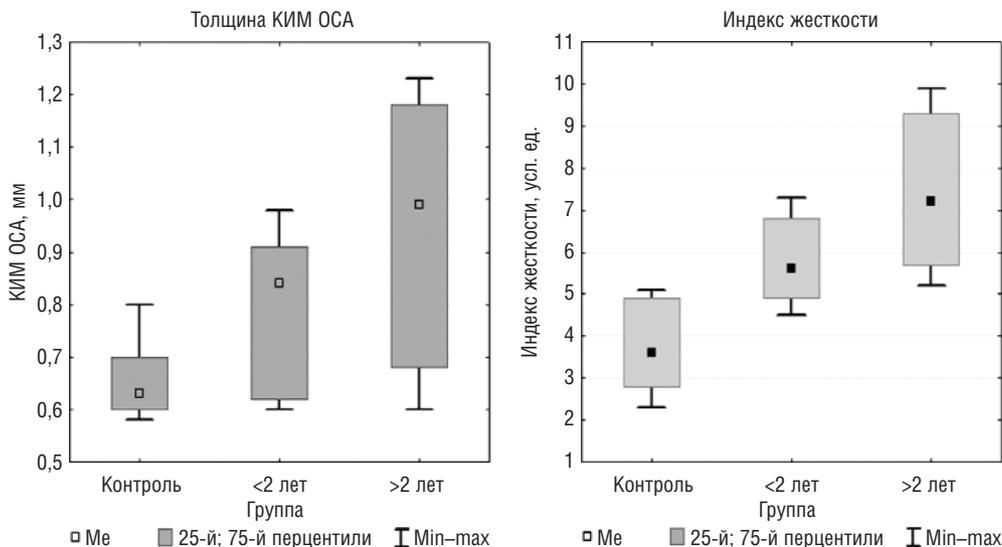


Рис. 2. Структурно-функциональные показатели ОСА у больных РА

Изучение структурно-функциональных параметров ОСА показало, что в 1-й группе больных РА толщина КИМ ОСА в среднем в 1,5 раза ( $p=0,004$ ) превышала контрольное значение, при этом была на 16% ( $p=0,001$ ) меньше, чем у больных 2-й группы (рис. 2). Индекс жесткости ОСА у больных с длительностью заболевания более 2 лет был в среднем в 1,8 раза ( $p=0,001$ ) выше, чем в контроле, и на 31,7% ( $p=0,008$ ) выше, чем у пациентов с меньшей длительностью РА.

Выявленные изменения толщины КИМ и индекса жесткости ОСА свидетельствуют о наличии у больных РА патологического ремоделирования ОСА, прогрессирующего с увеличением длительности заболевания. Толщина КИМ ОСА коррелировала с DAS28 ( $r=0,45$ ;  $p=0,008$ ), длительностью РА ( $r=0,48$ ;  $p=0,028$ ), индексом жесткости ОСА ( $r=0,51$ ;  $p=0,04$ ), уровнем РФ ( $r=0,49$ ;  $p=0,04$ ), АЦЦП ( $r=0,45$ ;  $p=0,003$ ), что подтверждает существенный вклад активности и длительности течения аутоиммунного воспаления при РА в формирование изменений архитектоники сосудистой стенки.

Оценка эластичности и жесткости крупных проводящих артерий и сосудистого тонуса мелких мышечных артерий и артериол в нашей работе проведена с использованием аппарата «АнгиоСкан-01» (Россия), в основу действия

которого положен метод фотоплетизмографии. АР и сосудистый тонус у больных РА определяли на основе контурного анализа пульсовой волны, форма которой взаимосвязана со СРПВ по артериальному дереву, а регистрируемый сигнал не зависит от локальных сосудистых изменений лоцируемой области, полностью определяется состоянием крупных артерий проводящего типа и сосудистым тонусом [12]. Надо отметить, что зарегистрированный сигнал отражает состояние циркуляции крови в аорте и всей артериальной системе и данный метод является чрезвычайно простым и быстрым тестом, основанным на прямой зависимости СРПВ и АР [12].

По данным нашего исследования, у 74% лиц контрольной группы регистрировались кривые типа С, характерного для молодых лиц с сохраненной эластичностью сосудов (рис. 3), при этом у большинства обследованных больных РА выявлены кривые типов А и В, которые рассматриваются как патологические, характеризующиеся уменьшением временного промежутка между прямой и отраженной компонентами пульсовой волны [12]. При проведении контурного анализа пульсовой волны установлено, что при РА только у 7 (15,9%) больных 1-й и у 4 (8%) больных 2-й группы наблюдались кривые типа С, в то время как патологические кривые, преимущест-

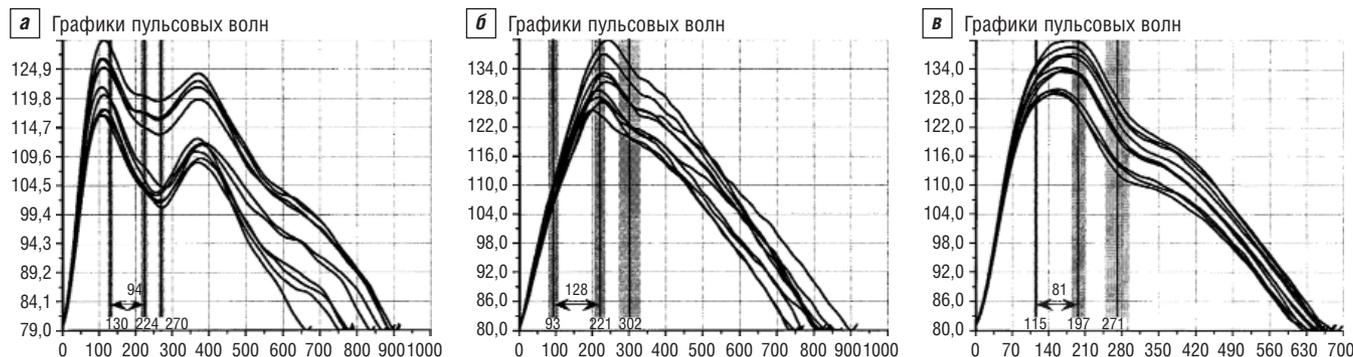


Рис. 3. Типы кривых пульсовой волны. а – женщина 38 лет из группы контроля: возраст сосудистой стенки – 31 год, тип пульсовой кривой С – 100%; б – пациентка Б., 40 лет, РФ/АЦЦП-серопозитивный РА, длительность заболевания 2 года 8 мес, DAS28=6,4, ФК II, возраст сосудистой стенки – 74 года, тип пульсовой кривой А – 100%; в – пациентка Л., 29 лет, РФ/АЦЦП-серопозитивный РА, длительность заболевания 1 год 2 мес, DAS28=5,8, ФК I, возраст сосудистой стенки – 49 лет, тип пульсовой кривой: а – 70%, б – 30%

венно типа А, были зарегистрированы у 23 (52,2%) пациентов 1-й и у 37 (74%) больных 2-й группы. Выявленное преобладание пульсовых волн типов А и В у больных с длительным течением РА свидетельствует о повышении у них жесткости магистральных артерий, что сопряжено с нарастанием постнагрузки на миокард левого желудочка с последующим развитием нарушений его диастолического расслабления [13].

Показателем, позволяющим количественно охарактеризовать тип кривой пульсовой волны, является индекс АІр. В ходе проведенного у всех больных РА исследования выявлено повышение индекса АІр, который имел положительные значения и нарастал по мере увеличения длительности заболевания (табл. 2). При этом следует отметить, что среднегрупповые значения АІр у больных с длительностью РА >2 лет были выше в среднем в 1,3 раза (p=0,032), чем у пациентов с ранней стадией болезни. Статистически значимое увеличение индекса SI, характеризующего структурно-функциональное состояние крупных резистивных сосудов (аорта и ее ветви) и среднюю СРПВ в этих сосудах, имело место у всех больных РА по сравнению с контролем, причем во 2-й группе SI в среднем на 11,2% (p=0,022) был выше, чем в 1-й. При этом у больных РА величина индекса SI не зависела от показателя SPa, отражающего уровень АД в проксимальном отделе аорты и брахиоцефальных сосудах. Значения SPa в 1-й и 2-й группах существенно не различались.

Индекс RI, характеризующий тонус мелких мышечных артерий, в 1-й группе в среднем в 1,3 раза (p=0,048), а во 2-й – в 1,8 раза (p=0,001) выше, чем в контроле, что свидетельствует о наличии у больных РА спазма мелких мышечных артерий, являющегося важным компонентом патогенеза ССЗ.

Таким образом, анализ полученных в нашем исследовании показателей структурно-функционального состояния артериального русла демонстрирует повышение регионарной жесткости сосудистой стенки у больных РА (увеличение индексов АІр и SI) уже на ранних этапах развития заболевания (длительность <2 лет). Вместе с тем наиболее выраженные изменения показателей, характеризующих АР и тонус мелких мышечных артерий, имеют место у больных с более длительным (>2 лет) анамнезом болезни. Выявлена корреляция между длительностью РА и индексами АІр, SI (r=0,53, p=0,01 и r=0,49, p=0,04 соответственно), индексами DAS28 и АІр, SI (r=0,46, p=0,018 и r=0,51,

p=0,02 соответственно), уровнем РФ и индексами АІр, SI и RI (r=0,56, p=0,01; r=0,68, p=0,04 и r=0,42, p=0,035 соответственно), концентрацией АЦЦП и индексами АІр, SI и RI (r=0,48, p=0,03; r=0,62, p=0,018; r=0,48, p=0,044 соответственно), что отражает участие «болезнь-опосредованных» факторов в механизмах повышения АР при РА.

Полученные нами результаты согласуются с имеющимися в настоящее время сведениями о зависимости жесткости сосудистой стенки у больных РА от активности воспаления в дебюте заболевания, что поддерживает мнение о влиянии слабо выраженного воспаления на АР при данной патологии [14].

В недавно опубликованных работах также установлено увеличение толщины КИМ и локальной ригидности сонных артерий у больных РА. Эти изменения коррелировали с активностью, тяжестью и длительностью заболевания, уровнем СРБ и СОЭ, приемом ГК и рассматривались в качестве предикторов ССЗ [15–17].

Все вышесказанное дает основание полагать, что терапия, направленная на подавление активности заболевания при РА, способна оказывать потенциальное влияние на КВР за счет снижения вклада системного воспаления в процессы атерогенеза.

Следует отметить, что если в целом, по данным ряда ранее выполненных исследований, МТ оказывает позитивное влияние на риск ССО при РА [18], то сведения о действии препарата на субклинические проявления атеросклероза крайне немногочисленны и противоречивы. Так, в исследовании S. Wallberg-Jonsson и соавт. [19] у пациентов с поздним РА, принимающих МТ в течение 6 мес, только в условиях подавления активности воспаления отмечалось некоторое уменьшение толщины КИМ сонных артерий, которое, однако, было статистически не значимо (p=0,08). В то же время Y. Kumeda и соавт. [20] не обнаружили каких-либо значимых ассоциаций между толщиной КИМ ОСА и приемом МТ, сделав вывод о том, что, по-видимому, не существует связи между лечением РА и ремоделированием артериальной стенки. Наряду с этим имеются сведения об увеличении риска сердечно-сосудистой летальности на фоне приема МТ у больных РА, уже имеющих атеросклеротическое поражение сосудов [18].

По данным нашего исследования, лечение МТ приводило к значимому снижению индекса DAS28 у больных РА, к концу наблюдения клиническое улучшение (хороший или удовлетворительный эффект по критериям

**Таблица 2** Параметры контурного анализа пульсовой волны у больных РА (n=94), Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Контроль (n=46)	Больные РА		Значение p
		1-я группа (n=44)	2-я группа (n=50)	
АІр, %	-12,1 [-18,6; 6,8]	15,6 [-2,4; 22,1]	19,4 [15,8; 38,1]	p <sub>1-2</sub> =0,002 p <sub>1-3</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,032
SI, м/с	6,7 [5,9; 8,2]	8,5 [7,8; 9,6]	9,1 [8,1; 9,6]	p <sub>1-2</sub> =0,007 p <sub>1-3</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,022
RI, %	25,6 [20,8; 36,9]	33,5 [27,7; 43,5]	62,0 [43,9; 74,3]	p <sub>1-2</sub> =0,048 p <sub>1-3</sub> =0,002 p <sub>2-3</sub> =0,001
SPa, мм рт. ст.	120 [115; 123]	125 [121; 130]	126 [118; 130]	p <sub>1-2</sub> =0,086 p <sub>1-3</sub> =0,072 p <sub>2-3</sub> =0,081

EULAR) суммарно было достигнуто у 89,3% больных (n=84); после 12-месячной терапии хороший эффект отмечался у 34% больных (n=32), удовлетворительный – у 55,3% (n=52), и в 6,4% случаев лечение было неэффективно; при этом низкая активность заболевания была достигнута у 36 (38,2%), ремиссия – у 25 (26,5%) больных. Следует подчеркнуть, что у подавляющего большинства больных до лечения была отмечена высокая степень активности РА (DAS28 >5,1), имевшая место у 72,7% (n=32) пациентов 1-й и у 82% (n=41) больных 2-й группы. После 12 мес лечения МТ ремиссия заболевания (DAS28 <2,6) была у 18 (41%), низкая активность (DAS28 <3,2) – у 10 (22,7%) больных с длительностью РА <2 лет. При большей длительности заболевания ремиссия была достигнута у 7 (14%), низкая активность (DAS28<3,2) имела место у 26 (52%), умеренная – у 11 (22%); высокая – у 6 (12%) пациентов. Значения основных клинических и лабораторных показателей активности РА в группах обследованных больных после 12 мес терапии МТ представлены в табл. 3.

На фоне терапии МТ мы не наблюдали развития серьезных неблагоприятных реакций (НР), связанных с применением препарата. В целом МТ характеризовался хорошей переносимостью, только у 8 (8,5%) больных были зарегистрированы НР, не потребовавшие отмены препарата, среди которых отмечались: снижение аппетита (n=4), тошнота в начале лечения (n=2), выпадение волос (n=1), повышение активности аланинаминотрансферазы в 2,5 раза и аспартатаминотрансферазы в 1,5 раза (n=1), что не противоречит результатам выполненных ранее исследований [8, 9].

Оценка структурно-функциональных показателей ОСА после проведенной терапии МТ показала снижение доли пациентов с толщиной КИМ ОСА, превышавшей величину 75-го перцентиля от значений, полученных в Carotid Atherosclerosis Progression Study в соответствующей возрастной группе (рис. 4); при этом в 1-й группе высокий КВР сохранялся у 12 (27,2%), а во 2-й – у 20 (40%) пациентов.

Анализ морфофункциональных показателей ОСА показал уменьшение толщины КИМ ОСА после лечения: в 1-й группе на 29% (p<0,01), во 2-й – на 17,3% (p<0,01; табл. 4).

После проведенной терапии индекс жесткости ОСА в 1-й группе в среднем снизился на 22,5% (p<0,05), во 2-й – на 16,4% (p<0,05).

Таким образом, результаты нашего исследования показали уменьшение толщины КИМ ОСА и локальной (каротидной) ригидности сосудистого русла у больных РА на фоне терапии МТ, причем более выраженная динамика отмечалась у больных с ранней стадией РА.

В связи с этим надо отметить диагностическое значение толщины КИМ в качестве важнейшего фактора КВР, определение которого повышает предсказательную цен-

ность оценки абсолютного риска ССЗ. По данным Cardiovascular Health Study, утолщение КИМ ассоциировано с более высоким риском ИБС и ИМ [21]. Поэтому установленное в нашем исследовании уменьшение толщины КИМ ОСА на фоне терапии МТ является благоприятным фактором, указывающим на снижение КВР у обследованных больных РА.

Проведенный в нашей работе анализ результатов распределения больных по типу пульсовых волн после терапии МТ показал увеличение более чем в 2 раза доли пациентов, у которых регистрировались кривые типов С и В; при этом тип волны А сохранялся только у 9 (20%) больных ранней стадий РА и у 18 (36%) пациентов с длительностью болезни >2 лет (рис. 5).

Изучение характеристик контурного анализа пульсовой волны после лечения МТ у больных РА 1-й группы показало снижение индекса AIp более чем в 5 раз по сравнению с исходными показателями (p<0,001), индексы SI и RI не отличались от показателей контрольной группы. Во 2-й группе терапия МТ сопровождалась уменьшением индексов AIp, SI и RI в среднем в 1,7 раза (p<0,01), в 1,3 раза (p<0,01) и в 1,8 раза (p<0,05) соответственно при сохранении статистически значимых различий с контрольными значениями.

Таблица 3 Показатели активности РА после 12 мес терапии МТ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=50)	p
ЧБС28	1,2 [0,3; 4,2]	4,8 [2,5; 6,1]	0,046
ЧПС28	1,0 [0; 3,1]	3,7 [2,1; 6,2]	0,008
ВАШ боль, мм	21,7 [14,3; 29,1]	28,4 [16,6; 38,2]	0,118
DAS28, баллы	3,18 [2,0; 4,1]	3,9 [3,2; 4,7]	0,116
СОЭ, мм/ч	17,8 [11,1; 31,6]	24,3 [16,3; 38,2]	0,01
СРБ, мг/мл	4,5 [1,6; 16,4]	8,1 [6,86; 21,96]	0,022

Примечание. Статистическую значимость определяли по критерию Манна-Уитни, разницу показателей считали статистически значимой при p<0,05.

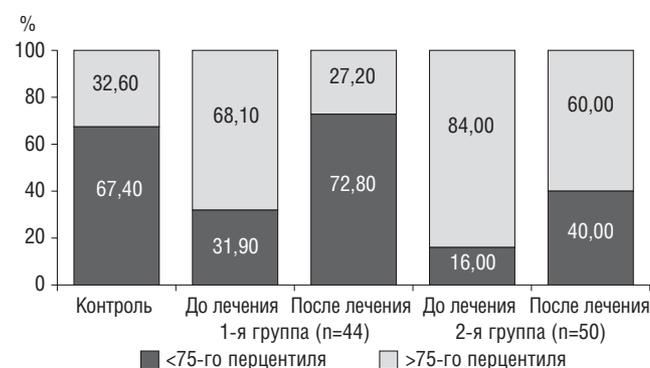


Рис. 4. Динамика толщины КИМ у больных РА на фоне лечения МТ

Таблица 4 Динамика структурно-функциональных показателей ОСА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	1-я группа (n=44)		2-я группа (n=50)	
	исходно	12 мес	исходно	12 мес
Толщина КИМ ОСА, мм	0,84 [0,62; 0,98]	0,71 [0,58; 0,91]*	0,99 [0,68; 1,18]	0,88 [0,65; 1,01]*
Индекс жесткости, усл. ед.	5,6 [4,9; 6,8]	4,8 [3,9; 5,8]*	7,1 [5,7; 9,3]	6,5 [5,9; 8,1]*

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с исходными значениями.

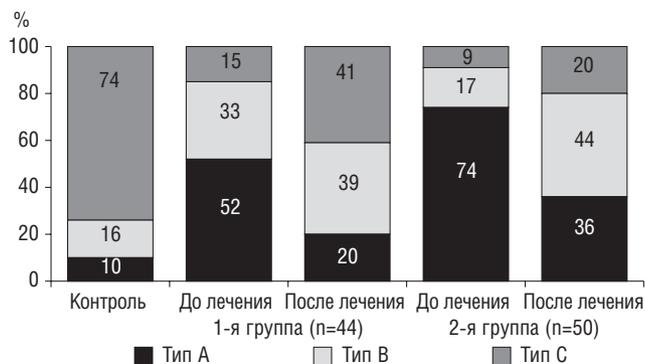


Рис. 5. Изменение типа пульсовых волн на фоне лечения МТ

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о регрессе структурно-функциональных нарушений артериального русла у больных РА после лечения МТ; подтверждением этому являются изменения параметров контурного анализа пульсовой волны, включающие снижение индексов AIp, SI, RI, при этом большая эффективность вазопротективного действия МТ была достигнута на ранней стадии болезни.

С учетом данных ряда крупных исследований, показавших прогностическую ценность сосудистой жесткости как предиктора ССЗ и общей смертности [22], установленное в нашей работе ее снижение у больных РА на фоне терапии МТ является благоприятным фактором, указывающим на улучшение прогноза и снижение КВР у данной категории больных. Уменьшение артериальной ригидности на фоне лечения МТ, вероятно, связано со снижением активности хронического аутоиммунного

воспаления, которое может способствовать развитию атеросклеротического поражения артериального русла при РА [3].

### Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что МТ оказывает вазопротективное действие как на крупные сосуды эластического типа (аорта и общие сонные артерии), так и на мелкие артерии мышечного типа.

Этот эффект был более выражен у больных с длительностью РА <2 лет, что подтверждает целесообразность применения МТ на ранних стадиях заболевания с целью оптимизации терапии и уменьшения риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Полученные нами данные позволяют предположить, что результаты комплексного исследования структурно-функциональных свойств магистральных артерий в различных сосудистых бассейнах у больных РА следует учитывать при определении прогноза заболевания и оценке эффективности патогенетического 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.

## ЛИТЕРАТУРА

- Kaplan MJ. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: assessment, prevention, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(2):405–26. doi: 10.1016/j.rdc.2010.02.002
- Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1690–7. doi: 10.1002/art.24092
- Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. *Consilium Medicum.* 2010;(2):112–8. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular risk factors in rheumatic diseases: relationship with inflammation. *Consilium Medicum.* 2010;(2):112–8. (In Russ.)].
- Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10 приложение 2:64. [Cardiovascular prevention: national guidelines. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2011;10, Suppl. 2:64 (In Russ.)].
- Scarno A, Perrotta FM, Cardini F, et al. Beyond the joint: Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *World J Orthop.* 2014 July 18;5(3):328–35. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.328
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):8–26. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
- Медведь ЕЭ, Дубиков АИ, Белоголовых ЛА. Влияние метотрексата и лефлуномида на цитокиновый профиль и метаболизм оксида азота у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2006;(4):58–62. [Medved' EYe, Dubikov AI, Belogoloviyh LA. The effect of methotrexate and Leflunomide on cytokine profile and metabolism of nitric oxide in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2006;(4):58–62. (In Russ.)].
- Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):73–81. doi: 10.1002/art.23144
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):117–25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93–111. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011

11. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res*. 1987;144:345–52.
12. Парфенов АС. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Мир измерений. 2008;(6):74–82. [Parfenov AS. Express diagnostics of cardiovascular diseases. *World measurements*. 2008;(6):74–82. (In Russ.)].
13. Драпкина ОМ, Кабурова АН. Жесткость сосудов и диастолическая сердечная недостаточность. Терапевтический архив. 2013;(11):75–81. [Drapkina OM, Kaburova AN. Vascular stiffness and diastolic heart failure. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archives*. 2013;(11):75–81. (In Russ.)].
14. Provan SA, Angel K, Semb AG, et al. Early prediction of increased arterial stiffness in patients with chronic inflammation: a 15-year followup study of 108 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38:606–12 [PMID: 21239744]. doi: 10.3899/jrheum.100689
15. Ristic GG, Lepic T, Glisic B, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness: impact of anti-inflammatory treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1076–81. [PMID: 20208070]. doi: 10.1093/rheumatology/kep456
16. Van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:389–97. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.006
17. Князева ЛА, Мещерина НС. Влияние терапии инфликсимабом на уровень иммунологических маркеров сердечно-сосудистого риска и ремоделирование артериального русла у больных ревматоидным артритом. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2012;(4):49–55. [Knyazeva LA, Mescherina NS. Impact of infliximab treatment on the level of immunological markers of cardiovascular risk and arterial vasculature remodeling in patients with rheumatoid arthritis. *Kurskiy scientific-practical herald «Persons and his health»*. 2012;(4):49–55. (In Russ.)].
18. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):70–9. [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and risk of cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):70–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1297
19. Wällberg-Jonsson S, Ohman M, Rantapa a-Dahlqvist S. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? *Scand J Rheumatol*. 2004;33(6):373–9.
20. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*. 2002;46(6):1489–97. doi: 10.1002/art.10269
21. Алиева АС, Ротарь ОП, Конради АО. Оценка субклинического поражения сосудов на популяционном уровне. Трансляционная медицина. 2014;(2):26–38. [Alieva AS, Rotar OP, Konradi AO. Subclinical vascular damage assessment on population level. *Translyatsionnaya meditsina = Translational medicine*. 2014;(2):26–38. (In Russ.)].
22. Гончаров ИС, Ахметов РЕ, Александрия ЛГ и др. Современные представления о роли артериальной ригидности в патогенезе сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия. 2013;22(3):53–60. [Goncharov IS, Akhmetov RE, Alexandriya LG, et al. Arterial stiffness and heart failure. *Klinicheskaja farmakologija i terapija = Clinical pharmacology and therapeutics*. 2013;22(3):53–60. (In Russ.)].

### Уважаемые читатели!

В №2 журнала «Научно-практическая ревматология» за 2015 г., в статье Каратеева А.Е. и Алексеевой Л.И. «Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе)» в иллюстрации на странице 171 была допущена ошибка. Приносим авторам и читателям свои извинения и публикуем правильный вариант.

Редакция журнала  
«Научно-практическая ревматология»

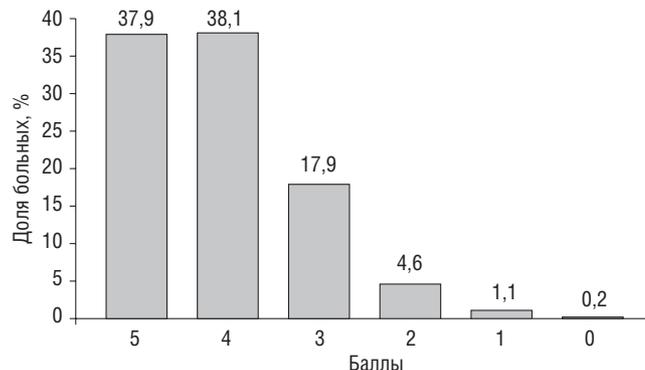


Рис. 1. Субъективная удовлетворенность лечением (по мнению пациентов, 0 – нет эффекта, 5 – превосходный эффект)

# Влияние беременности на активность ревматоидного артрита и его терапию по данным проспективного наблюдения

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;  
**Motyа-bp@yandex.ru**

**Contact:** Elena Matyanova;  
**Motyа-bp@yandex.ru**

Поступила 05.06.14

Ревматоидный артрит (РА) нередко поражает женщин детородного возраста, что определяет давний интерес к изучению взаимного влияния беременности и РА. В первом наблюдении, описанном около 80 лет назад, снижение активности болезни отмечалось у абсолютного большинства беременных. В более поздних проспективных исследованиях показано, что только 48–66% беременных имеют клиническое улучшение в период гестации, а послеродовое обострение РА отмечается у 70% больных, при этом большинство пациенток нуждаются в лекарственной терапии.

**Цель** исследования — оценить динамику активности РА по DAS28-СРБ во время беременности и после родов; уточнить влияние активности РА в начале гестации на дальнейшее течение заболевания. Определить потребность в лекарственной терапии у беременных с РА.

**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 г.), обследованных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с февраля 2011 г. по август 2014 г.

**Результаты и обсуждение.** Во время беременности у 46% больных РА отмечалось снижение активности заболевания. В течение 12 мес, в среднем через 1,5 мес после родов, у 75% больных наблюдалось обострение РА. У пациенток с ремиссией и низкой активностью заболевания в начале беременности активность РА в течение всего периода гестации и через 1 мес после родов оставалась достоверно более низкой, чем у больных с умеренной и высокой активностью в I триместре ( $p=0,0008-0,04$ ). Аналогичная тенденция наблюдалась и у больных с отсутствием артритов на момент зачатия (по данным опроса). У 23 (71,9%) больных с признаками активности заболевания во время беременности усиливалась противовоспалительная терапия, на фоне чего DAS28-СРБ снижался ( $p=0,008$ ), в то время как у остальных 9 (28,9%), с низкой активностью без медикаментозного вмешательства, он имел тенденцию к повышению. После родов у больных с высокой и умеренной активностью раньше наступало улучшение ( $p=0,008$ ), так как у них раньше возобновлялась терапия базисными противовоспалительными (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), чем у больных с ремиссией и низкой активностью при беременности. У последних тенденция к нарастанию активности сохранялась до 3 мес после родов. У 12 (37,5%) больных, забеременевших на фоне приема БПВП или ГИБП и экстренно отменивших их в связи с беременностью, активность заболевания в I–III триместрах была достоверно выше, чем в 20 (62,5%) случаях, когда БПВП и/или ГИБП не применялись или отменялись заблаговременно при планировании беременности ( $p<0,04$ ).

**Выводы.** Ремиссия или низкая активность РА в начале беременности — предиктор низкой активности заболевания и минимизации лекарственной терапии вплоть до полного отказа от нее в течение всей беременности. Без медикаментозного вмешательства активность РА может иметь тенденцию к нарастанию. Послеродовое обострение РА отмечается в том числе и у пациентов, до родов имевших ремиссию и низкую активность РА. Резкая отмена БПВП или ГИБП в связи с наступлением незапланированной беременности способствует повышению активности РА уже с I триместра гестации. Беременность следует планировать, заранее подбирая стабильную противовоспалительную терапию.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; беременность; активность ревматоидного артрита; DAS28-СРБ; противовоспалительная терапия.

**Для ссылки:** Матьянова ЕВ, Кошелева НМ, Алекберова ЗС и др. Влияние беременности на активность ревматоидного артрита и его терапию по данным проспективного наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):266–273.

## IMPACT OF PREGNANCY ON THE ACTIVITY OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND ITS THERAPY ACCORDING TO PROSPECTIVE FOLLOW-UP DATA Matyanova E.V., Kosheleva N.M., Alekberova Z.S., Aleksandrova E.N.

Rheumatoid arthritis (RA) frequently affects women of child-bearing age, which determines long-standing interest in studying the mutual impact of pregnancy and RA. The first observation described about 80 years ago has shown decrease of disease activity in the absolute majority of pregnant women. Later prospective studies have demonstrated that only 48–66% of women have clinical improvement during pregnancy, postpartum exacerbation of RA develops in 70% of cases, and most patients need drug therapy.

**Objective:** to assess changes of RA activity with DAS28-CRP during pregnancy and postpartum; to examine the impact of RA activity during early pregnancy on further course of the disease; and to determine drug therapy requirement in pregnant women with RA.

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

**Results and discussion.** 46% of the patients with RA showed reduction of disease activity during pregnancy. Exacerbation of RA was observed in 75% of the patients within 12 months at 1.5 months postpartum on average. In patients who were in remission and had low disease activity during early pregnancy, activity of RA throughout pregnancy and 1 month postpartum remained lower than that in those with moderate and high activity in the first

trimester ( $p = 0.0008-0.04$ ). A similar trend was also seen in patients without active arthritis at the moment of conception (according to survey data). In 23 (71.9%) patients with signs of disease activity during pregnancy, anti-inflammatory therapy was enhanced and DAS28-CRP decreased ( $p = 0.008$ ) while it tended to increase in the remaining 9 (28.9%) patients with low disease activity who did not receive medication. After delivery, patients with high and moderate disease activity showed earlier improvement ( $p = 0.008$ ), as they more early resumed therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biologics than those who were in remission and had low disease activity during pregnancy. In the latter, a tendency for higher disease activity persisted for 3 months after delivery. Disease activity during the first-to-third trimester was significantly higher in 12 (37.5%) patients who had conceived while taking DMARDs or biologics and urgently withdrew them due to their pregnancy than in 20 (62.5%) cases when DMARDs and/or biologics had not been used or had been discontinued in advance when they started planning pregnancy ( $p < 0.04$ ).

**Conclusion.** Remission or low activity of RA during early pregnancy is a predictor for low disease activity and for minimizing drug therapy to the point of its refusal throughout pregnancy. Without drug therapy, RA activity may tend to increase. A postpartum RA exacerbation is also noted in patients who have been in remission and had low RA activity antepartum. Dramatic withdrawal of DMARDs or biologics because of an unplanned pregnancy contributes to higher RA activity just in the first trimester of pregnancy. Pregnancy should be planned, by choosing stable anti-inflammatory therapy in advance.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; pregnancy; activity of rheumatoid arthritis; DAS28-CRP; anti-inflammatory therapy.

**For reference:** Matyanova EV, Kosheleva NM, Alekberova ZS, et al. Impact of pregnancy on the activity of rheumatoid arthritis and its therapy according to prospective follow-up data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;53(3):266–273 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-266-273>

Ревматоидный артрит (РА) нередко поражает женщин детородного возраста, что определяет давний интерес к изучению взаимного влияния беременности и РА. Первое описание беременности при РА относится к 1935 г., P.S. Hench в проспективном исследовании наблюдал снижение активности болезни у 20 пациенток с РА во время 33 из 34 беременностей [1].

В 2011 г. опубликован большой обзор, посвященный беременности при РА [2]. Авторы сообщают, что частота клинического улучшения в период гестации колебалась от 66 до 91%, а обострение после родов наблюдалось у 60–91% больных. J.L. Nelson и соавт. [3] при исследовании 57 беременностей у 41 женщины отметили ремиссию заболевания только в 39% случаев, а снижение активности – в 21%.

Следует подчеркнуть, что на активность РА в период беременности может влиять также проводимая терапия.

**Цель** – проследить динамику активности РА во время беременности и после родов, используя DAS28-CRP; уточнить влияние активности РА в начале гестации на дальнейшее течение заболевания, определить потребность в лекарственной терапии у беременных с РА.

### Материал и методы

В основу работы положены результаты проспективного наблюдения 32 беременностей у 29 женщин с достоверным РА (критерии ACR 1987 г.), из них 11 (38%) – с ювенильным РА (ЮРА), обследованных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с февраля 2011 г. по август 2014 г. и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Обследование пациенток осуществлялось на 10–12, 20–22, 30–32-й неделях гестации, а также через 1, 3, 6 и 12 мес после родов.

Большая часть пациенток ( $n=25$ , или 78,1%) были включены в исследование начиная с I триместра беременности, еще 3 (9,4%) – со II и 4 (12,5%) – с III триместра. За период наблюдения три женщины имели повторные беременности (одна из них – две повторные беременности), три из которых были также включены в настоящее исследование. В случае наступления новой беременности в течение 12 мес после предыдущих родов наблюдение предыдущего случая считалось законченным. Новая беременность рассматривалась как новый случай беременности в те же контрольные сроки, что и остальные беременности.

На момент включения в исследование медиана возраста больных составила 29 [27; 31] лет, длительности болезни – 8 [4; 16] лет, возраста дебюта заболевания 19 [13; 25] лет (табл. 1).

Преобладали серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) –  $n=18$  (62,1%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (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 имелся амилоидоз внутренних органов.

Первобеременными на момент включения в исследование были 15 (51,7%) больных; у 18 (62,1%) обследованных ожидалась первые роды, у 11 (37,9%) – вторые.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в анамнезе принимали 27 (93,1%) больных, 3 (9,4%) – в том числе и на момент зачатия. С целью минимизации неблагоприятного действия на плод и течение ро-

**Таблица 1** Клинико-лабораторная характеристика больных РА ( $n=29$ ) на момент включения в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы*	29 [27; 31] (22–37)
Длительность болезни, годы*	8 [4; 16] (1–28)
Возраст дебюта заболевания, годы*	19 [13; 25] (3–32)
РФ: +/-, n(%)	18/11 (62,1/37,9)
АЦЦП: +/-, n (%)	17/12 (58,6/41,4)
Рентгенологическая стадия по Штейнбрюккеру, 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)

**Примечание.** \* – данные представлены в виде Me [25-го; 75-го перцентилей] (min – max).

Таблица 2 Лекарственный анамнез

Терапия	РА в анамнезе (подсчет доли от числа больных; n=29), n (%)	РА на момент зачатия (подсчет доли от случаев беременности; n=32), n (%)
БПВП:		
всего	26 (89,7)	8 (25)
метотрексат 5–20 мг/нед	25 (86,2)	3 (9,4)
лефлуномид 20 мг/сут	11 (37,9)	3 (9,4)
сульфасалазин 1–2,5 г/сут	8 (27,6)	1 (3,1)
делагил 250 мг/сут	3 (10,3)	–
препараты золота	3 (10,3)	–
хлорамбуцил 6–8 мг/сут	1 (3,4)	1 (3,1)
ГК перорально*:		
всего	20 (69,0)	19 (59,4)
максимальная доза, Ме [25-й; 75-й перцентили], мг/сут	10 [10; 17,5]	15
доза на момент зачатия, Ме [25-й; 75-й перцентили], мг/сут	–	5 [5; 10]
длительность непрерывного приема до зачатия, Ме [25-й; 75-й перцентили], мес	–	58 [12; 90]
ГК внутрисуставно	10 (34,5)	–
ГК внутривенно капельно:		
всего	10 (34,5)	–
кумулятивная доза, Ме [25-й; 75-й перцентили], мг	1250 [500; 2000]	–
ГИБП:		
всего	6 (20,7)	4 (12,5)
инфликсимаб	5 (17,2)	1 (3,1)
адалимумаб	1 (3,4)	2 (6,3)
тоцилизумаб	1 (3,4)	1 (3,1)
НПВП	27 (93,1)	3 (9,4)
Без лекарственной терапии	2 (6,9)	6 (18,8)

Примечание. \* – дозы ГК указаны в пересчете на преднизолон.

дов НПВП отменялись не позднее 30–32-й недели беременности [4, 5].

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) в анамнезе получали 26 (89,7%) больных. В 24 (75%) случаях они были отменены до беременности (Ме промежуток от момента отмены до зачатия 18 [10; 30] мес), у 8 (25%) пациенток беременность наступила на фоне приема БПВП, которые отменялись сразу после установления факта беременности.

Таблица 3 Критерии EULAR для определения улучшения/ухудшения во время беременности и после родов

Критерии ответа EULAR			
DAS28			
в конечной точке:			
≤3,2	>1,2	Улучшение по DAS28	
	Значительное улучшение	0,6–1,2	≤0,6
3,2–5,1	Умеренное улучшение	Умеренное улучшение	Нет улучшения
>5,1	« «	« «	« «
		Нет улучшения	« «
DAS28			
в конечной точке:			
>5,1	>1,2	Ухудшение по DAS28	
	Значительное ухудшение	0,6–1,2	≤0,6
3,2–5,1	Умеренное ухудшение	Умеренное ухудшение	Нет ухудшения
≤3,2	« «	« «	« «
		Нет ухудшения	« «

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в анамнезе назначались 6 (20,7%) больным. Четыре (12,5%) случая беременности у трех больных РА наступили на фоне терапии ГИБП: адалимумаб – 2 (6,3%), инфликсимаб и тоцилизумаб – по 1 (3,1%).

На момент зачатия 19 (59,4%) обследуемых принимали глюкокортикоиды (ГК) внутрь в дозе от 5 до 15 (Ме 5 [5; 10]) мг/сут в пересчете на преднизолон. Длительность приема ГК до зачатия составляла от 7 мес до 14 лет (Ме 58 [12; 90] мес).

Всего у 2 (6,9%) больных РА ранее не проводилась лекарственная терапия. На момент зачатия не принимали лекарственных препаратов 6 (18,8%) больных РА (табл. 2).

За период наблюдения по показаниям проводилась коррекция терапии.

Всем пациенткам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование. Содержание РФ и С-реактивного белка (СРБ) определяли иммунонефелометрическим, АЦЦП – электрохемилюминесцентным методом. В предыдущей статье мы определили, что оптимальным методом оценки активности РА для данного исследования является индекс DAS28-СРБ с его градацией: ремиссия ≤2,6 баллов; низкая активность от 2,6 до 3,2; умеренная активность от 3,2 до 5,1; высокая активность ≥5,1 [6]. Увеличение или уменьшение активности РА трактовалось исходя из критериев Европейской антиревматической лиги (EULAR) (табл. 3) [7, 8].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непар-

раметрического анализа. Данные представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. Корреляционный анализ производился по методу Спирмена. Статистическая значимость определялась как  $p < 0,05$  (с коррекцией по Вилкоксону).

**Результаты**

**1. Динамика активности РА по DAS28-СРБ в период наблюдения**

Медиана DAS28-СРБ за время беременности достоверно снижалась ( $p=0,005$ ), а после родов нарастала ( $p=0,05$ ), затем, к 12-му месяцу после родов, она имела тенденцию к снижению, но без статистической достоверности (рис. 1).

Ремиссия или низкая активность РА в I триместре имели место у 13 (52%) больных, у 12 (48%) отмечалась умеренная или высокая активность (рис. 2). К III триместру число больных, имевших ремиссию или низкую активность, увеличилось до 20 (62,6%), а количество пациентов с умеренной или высокой активностью уменьшилось до 12 (37,4%). Через 1 мес после родов ремиссия или минимальная активность РА определялись в 14 (43,7%) случаях, а число больных с высокой и умеренной активностью заболевания было максимальным –  $n=18$  (56,3%). Затем, к 12-му месяцу после родов, число больных с низкой активностью РА и ремиссией повышалось до 15 (57,7%), число пациенток с умеренной активностью снижалось до 11 (42,3%), а высокая активность не наблюдалась.

Как видно на рис. 3, снижение активности РА отмечалось преимущественно в период гестации:  $n=9-10$  (36–35,7%). В первый месяц после родов наблюдалось максимальное число обострений: 10 (31,3%) умеренных и 2 (6,3%) значительных. При дальнейшем наблюдении снижение и повышение активности РА отмечались примерно в одинаковых пропорциях.

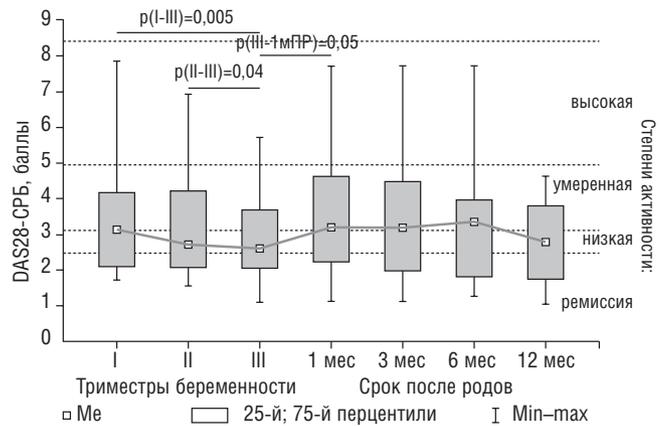
Снижение DAS28-СРБ от начала наблюдения (I/II триместр) до III триместра гестации отмечалось у 13 (46,4%) больных, из них у 7 (25%) – выраженное. Умеренное обострение заболевания за период гестации отмечено лишь в 3 (10,7%) случаях. После максимального обострения в течение 1-го месяца после родов ( $n=12$ , или 37,6%; см. рис. 3), затем от 1-го до 12-го месяца снижение активности заболевания наблюдалось у 12 (46,2%), а умеренное обострение – у 8 (30,8%) больных (табл. 4). При анализе послеродовой активности РА у каждой больной отдельно отмечено, что только у 8 (25%) больных не было эпизодов обострения за все 12 мес после родов, в то время как у 24 (75%) они отмечались хотя бы при одном послеродовом визите. Медиана периода от родов до момента появления первых клинических признаков обострения РА составила 1,5 [0,75; 2,5] мес.

Интересно, что у пациенток с серонегативным по РФ вариантом РА [из них 9 (81,8%) – с ЮРА] в I триместре DAS28-СРБ был достоверно выше ( $p=0,03$ ). При этом ЧБС, ЧПС и продолжительность утренней скованности в суставах у них были больше, чем у больных с серопозитивным РА, не только в I, но и в III триместре беременности ( $p=0,006-0,02$ ).

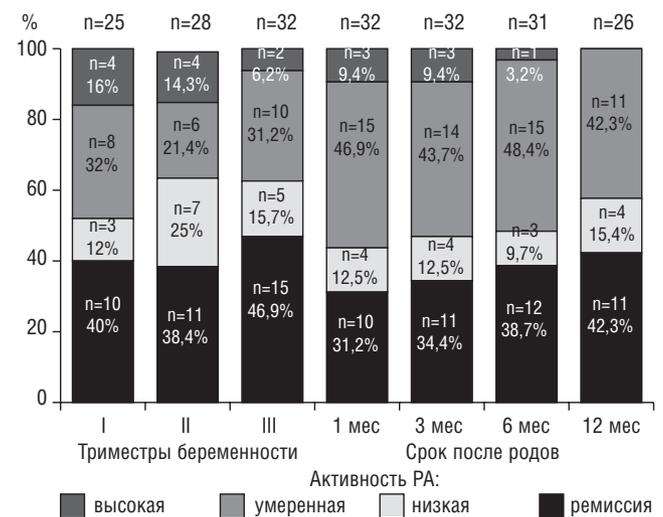
**2. Влияние активности ревматоидного артрита в начале беременности на последующее течение заболевания**

С целью оценки влияния активности заболевания в начале беременности на дальнейшее течение РА пациентки, наблюдавшиеся с I триместра ( $n=25$ ), были раз-

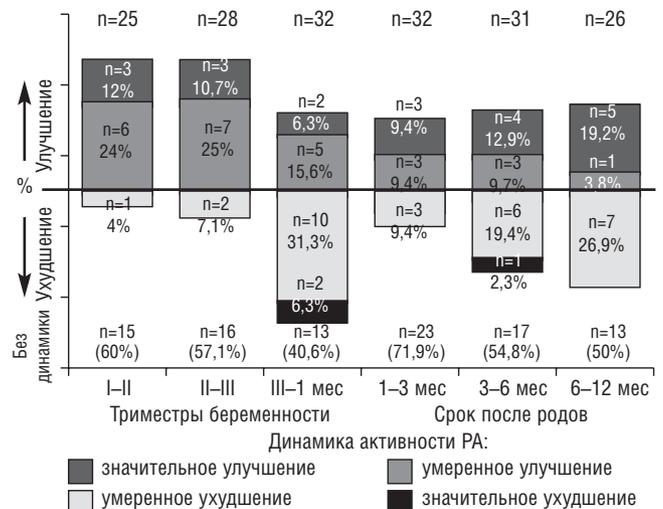
делены на две группы. В первую вошли 13 (52%) больных с ремиссией ( $n=10$ ) или низкой активностью ( $n=3$ ) в I триместре; во вторую – 12 (48%) больных с умеренной ( $n=8$ ) и высокой ( $n=4$ ) активностью заболевания. Выделенные группы были сопоставимы по возрасту и длительности РА.



**Рис. 1.** Динамика DAS28-СРБ



**Рис. 2.** Динамика уровня активности РА



**Рис. 3.** Динамика изменений активности РА

На протяжении всего наблюдения активность РА во 2-й группе оставалась выше, чем в 1-й: до 1 мес после родов – значительно ( $p=0,0008-0,04$ ), затем – без статистической достоверности (рис. 4).

В 1-й группе DAS28-СРБ во время беременности незначительно колебался с тенденцией к повышению во II триместре, а во 2-й группе он прогрессивно снижался в течение всего гестационного периода (см. рис. 4). Снижение активности заболевания во 2-й груп-

пе во время беременности было более выраженным ( $p=0,0008$ ; рис. 5). В III триместре в 1-й группе ремиссия определялась в 10 (76,9%), а во 2-й – лишь в 3 (25%) случаях, низкая активность во 2-й группе – у 4 (33,3%) больных; умеренная активность в 1-й группе наблюдалась в 3 (23,1%) случаях, во 2-й – также в 3 (25%), а высокая наблюдалась только во 2-й группе – у 2 (16,7%) больных.

В течение 1-го месяца после родов DAS28-СРБ повышался в обеих группах (см. рис. 4). К этому моменту у большинства пациенток с обострением РА подавлялась лактация и возобновлялась активная противоревматическая терапия (см. ниже); таким образом, дальнейшая динамика активности заболевания была обусловлена в первую очередь проводимой терапией. Поэтому к 3-му месяцу после родов во 2-й группе активность снижалась, а в 1-й, где активная терапия начиналась позже, несколько повышалась ( $p=0,008$ ; см. рис. 5). В дальнейшем динамика DAS28-СРБ в обеих группах была сходной, а к 12-му месяцу после родов значения индекса практически не различались (см. рис. 4).

Отсутствие артрита на момент зачатия по данным анамнеза наблюдалось в 15 (46,9%) случаях. Продолжительность периода отсутствия артрита до беременности определялась со слов больных, и ее медиана составила 12 [6; 12] мес (от 6 до 84 мес). У этих больных DAS28-СРБ в течение всей беременности и через 1 мес после родов был достоверно ниже, чем у пациенток с артритами на момент зачатия ( $p=0,0007-0,04$ ). В то же время у пациенток, забеременевших на фоне наличия артритов, активность снижалась, а у больных с отсутствием артритов на момент зачатия активность РА нарастала. Это может быть обусловлено усиленным вниманием врача к пациенткам с артритами в начале беременности и назначением им адекватной терапии сразу после родов, в то время как обострение заболевания у больных без артритов в начале беременности было менее ожидаемым, и терапия после родов им назначалась позже.

**3. Терапия в период наблюдения**

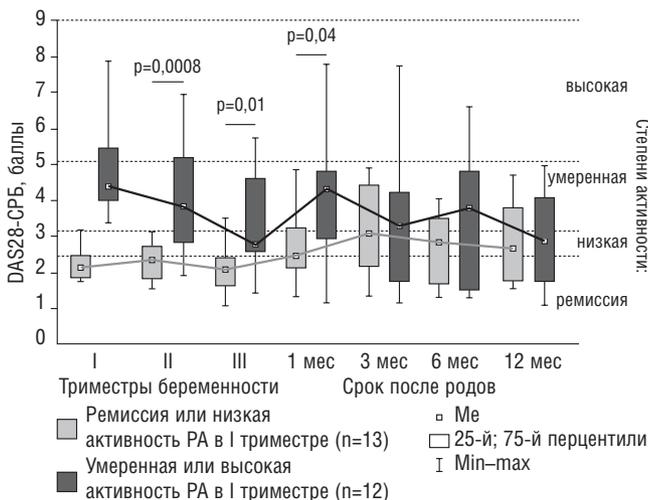
Только у 6 (18,8%) пациенток зачатие наступило на фоне отсутствия лекарственной терапии, в 5 (15,6%) случаях необходимости в ее назначении не было в течение всей беременности и только в 1 (3,2%) – и в течение 12 мес после родов.

У 7 (28%) больных с низкой активностью РА или ремиссией (см. рис. 4) из 25, наблюдавшихся с I триместра гестации, терапия за период беременности не менялась, в то время как у всех 12 (48%) пациенток с умеренной и высокой активностью производилось усиление противовоспалительной терапии ( $p=0,01$ ).

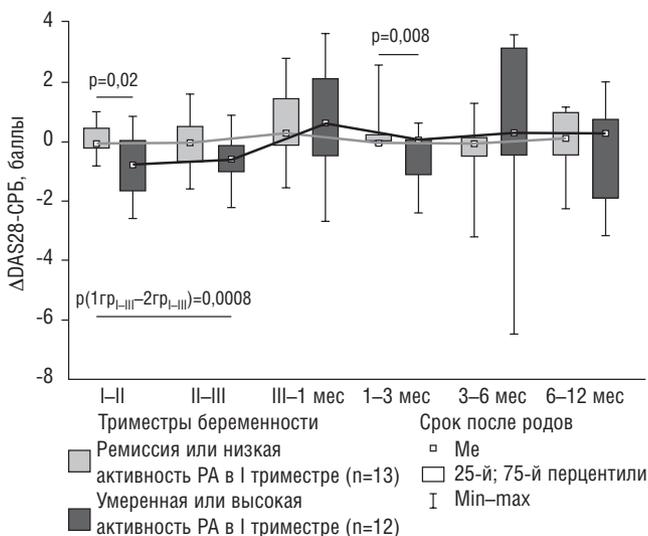
Основными препаратами для контроля активности РА в период беременности были НПВП ( $n=20$ ; 62,5%) и ГК ( $n=23$ ; 71,9%). При этом у 9 (28,1%) больных во время беременности доза ГК повышалась, а 4 (12,5%) они были назначены впервые. Кроме того, в период гестации 16 (50%) больным потребовалось внутрисуставное и 6 (18,8%) – внутривенное капельное введение ГК. Во время родов 20 (62,5%) больным с признаками активности РА дополнительно парентерально вводились ГК. После родов в связи с повышением активности заболевания потребность в ГК ( $n=24$ ; 75%) и НПВП ( $n=27$ ; 84,4%) повышалась. При необходимости возобновлялась терапия БПВП ( $n=28$ ; 87,5%) и/или присоединялись ГИБП

**Таблица 4** Динамика активности РА, n (%)

Изменения активности РА	Начало наблюдения (I-II) → III триместр беременности (n=28)	1-й → 12-й месяц после родов (n=26)
Без динамики	12 (42,9)	6 (23)
Снижение:		
умеренное	6 (21,4)	4 (15,4)
значительное	7 (25)	8 (30,8)
Повышение:		
умеренное	3 (10,7)	8 (30,8)
значительное	–	–



**Рис. 4.** Динамика DAS28-СРБ в исследуемых группах



**Рис. 5.** Динамика ΔDAS28-СРБ в исследуемых группах

(n=8; 25%), в связи с чем внутрисуставное (n=12; 37,5%) и внутривенное (n=3; 9,4%) введение ГК требовалось реже, чем при беременности.

Для уточнения вклада лекарственной терапии в изменение активности РА во время и после беременности мы сравнили динамику DAS28-СРБ у больных, которым за период гестации схема лечения не менялась (n=9; 28,9%), с пациентками, у которых во время беременности противовоспалительная терапия усиливалась (n=23; 71,9%). В гестационном периоде во 2-й группе медиана DAS28-СРБ ожидаемо снижалась, в то время как в 1-й группе происходило некоторое ее нарастание. Таким образом, без медикаментозного вмешательства (1-я группа) активность РА во время беременности повышалась (рис. 6). После родов в обеих группах отмечалось нарастание активности заболевания, требующее присоединения соответствующей терапии, на фоне чего к моменту завершения наблюдения медианы DAS28-СРБ снижались.

Для оценки влияния предшествующей беременности терапии мы выделили 12 (37,5%) больных, у которых незапланированная беременность наступила на фоне приема БПВП (n=8; 25%) или ГИБП (n=4; 12,5%; см. табл. 2); у 5 (41,7%) из них на момент зачатия не было артритов. После отмены данных препаратов в связи с беременностью активность заболевания с I по III триместр у них была достоверно выше, чем в 20 (62,5%) случаях, когда БПВП и/или ГИБП не применялись или отменялись заблаговременно при планировании беременности (p<0,04). Кроме того, у этих больных за время беременности повышалась доза ГК, в результате чего к III триместру она была достоверно выше, чем у больных с планируемой беременностью (p=0,04). После родов в связи с обострением РА у большинства больных разница в активности заболевания между данными группами была минимальной (рис. 7).

### Обсуждение

Результаты настоящего исследования подтверждают известный факт снижения активности РА во время гестации и ее нарастания после родов. Ремиссия или низкая активность РА к III триместру в нашем исследовании отмечались в 20 (62,6%) случаях. Однако снижение активности РА во время беременности мы наблюдали реже (46,4%), чем в большинстве других исследований (60–91%) [9–12]. Это расхождение может быть обусловлено различиями исходной активности заболевания у наблюдавшихся больных.

Обращал на себя внимание весомый вклад противовоспалительной терапии, проводимой во время беременности, в снижение активности заболевания за этот период. В случаях, когда противовоспалительная терапия не проводилась или оставалась стабильной, активность РА имела тенденцию к повышению в течение гестационного периода.

Обострение РА развилось в течение 12 мес после родов (в среднем через 1,5 мес) в 75% случаев, причем в 1-й месяц – у 12 (37,6%) больных. Таким образом, до 6-го месяца преобладала высокая или умеренная активность РА, что соответствует данным литературы.

Анализируя 12 наиболее известных исследований влияния беременности на активность РА, J.M. Hazes и соавт. [2] пришли к заключению, что сообщения о вы-

сокой частоте ремиссии и клинического улучшения в период беременности следует оценивать с осторожностью. Авторы подчеркивают, что большинство данных о влиянии беременности на РА было получено из небольших ретроспективных исследований, в которых использовались различные методы оценки активности заболевания, часто основанные на воспоминаниях пациенток о сим-

Таблица 5 Изменение терапии за период наблюдения, n (%)

Изменение терапии	Беременность	В течение 12 мес после родов
НПВП*	20 (62,5)	27 (84,4)
ГК внутрь:		
всего	23 (71,9)	24 (75)
доза, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [5; 10]	8,75 [5; 10]
назначены впервые	4 (12,5)	1 (3,1)
повышение дозы	9** (28,1)	1** (3,1)
повышение, затем снижение	1 (3,1)	4 (12,5)
снижение	– *	6** (18,8)
снижение до полной отмены	–	3 (9,4)
доза не менялась	9 (28,1)	8 (25)
ГК внутрисуставно	16 (50)	12 (37,5)
ГК внутривенно капельно	6 (18,8)	3 (9,4)
ГК внутривенно капельно во время родов		20 (62,5)
БПВП:		
всего	–	28 (87,5)
метотрексат	–	22 (68,8)
лефлуноמיד	–	5 (15,6)
хлорамбуцил	–	1 (3,1)
сульфасалазин	–	1 (3,1)
гидроксихлорохин	1 (3,1)	2 (6,3)
ГИБП:		
всего	–	8 (25)
адалimumаб	–	4 (12,5)
тоцилизумаб	–	2 (6,3)
инфликсимаб	–	2 (6,3)
Без терапии	5 (15,6)	1 (3,1)

Примечание. \* – НПВП отменялись на 30–32-й неделе беременности; \*\* – p<0,05.

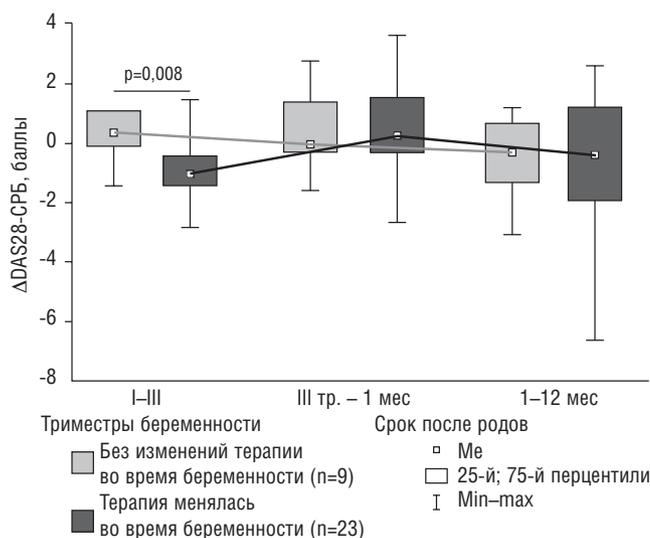


Рис. 6. Динамика DAS28-СРБ при наличии и отсутствии коррекции противовоспалительной терапии во время беременности

птомах [1, 3, 8–17]. Между тем сама беременность может влиять на общее самочувствие больной, затрудняя определение активности РА. Выбор адекватного метода оценки активности заболевания в период гестации имеет большое значение [13, 18, 19]. В нашем проспективном исследовании для оценки активности заболевания был использован индекс DAS28-СРБ. При отсутствии валидированных методов оценки активности РА при беременности этот выбор был сделан на основе сопоставления рекомендованных EULAR индексов оценки активности РА [6].

По данным нидерландского исследования [13], женщины, негативные по АЦЦП и РФ, чаще имели клиническое улучшение в течении беременности: симптомы болезни стихали у 75% негативных и у 39% позитивных по АЦЦП и РФ пациенток. Авторы считают, что последние по своему иммунологическому статусу были ближе к больным системной красной волчанкой, у которых наблюдается повышение Th2-иммунного ответа и чаще возникают обострения во время беременности. В нашем исследовании АЦЦП- и РФ-негативные больные чаще имели высокую активность заболевания, которая сохранялась на протяжении всей беременности. Однако в подавляющем большинстве это были больные с ЮРА; возможно, именно этот факт был определяющим в динамике активности болезни.

При оценке влияния активности заболевания в начале беременности на дальнейшее течение РА отмечено, что при умеренной или высокой активности заболевания в I триместре (или при наличии артритов на момент зачатия) при последующих визитах активность РА была выше вплоть до 1 мес после родов по сравнению с пациентками с ремиссией или низкой активностью РА в I триместре (или с отсутствием артритов при зачатии). При этом у последних после родов отмечалась тенденция к нарастанию активности РА, в то время как у пациенток с активным заболеванием с начала гестации DAS28-СРБ снижался. Это обусловлено ранним возобновлением у них активной противоревматической (в том числе БПВП и ГИБП) терапии после родов. Наличие тенденции к обострению РА после родов у больных ремиссией

или низкой активностью в начале беременности обуславливает необходимость внимательного динамического контроля их состояния врачом и раннего назначения адекватной терапии после родов.

Анализ влияния предшествующей беременности терапии на активность заболевания во время беременности показал, что при зачатии на фоне приема БПВП или ГИБП активность РА была достоверно выше уже с I триместра гестации вплоть до родов. Снижение активности отмечалось лишь после возобновления активной противоревматической терапии после родов. Таким образом, при планировании беременности больным РА стоит рекомендовать заблаговременно подбирать совместимую с беременностью терапию (отменять БПВП, при необходимости присоединяя ГК), чтобы избежать обострения заболевания, спровоцированного резкой отменой препаратов.

### Выводы

1. За время беременности у 46% больных РА отмечается снижение активности заболевания. После родов у 75% больных наблюдается обострение РА, в среднем через 1,5 мес.
2. Противовоспалительная терапия во время беременности вносит значимый вклад в снижение активности РА за этот период. Без медикаментозного вмешательства активность РА может иметь тенденцию к нарастанию.
3. Ремиссия или низкая активность РА в начале беременности — предиктор низкой активности заболевания и минимизации лекарственной терапии вплоть до полного отказа от нее в течение всей беременности.
4. Послеродовое обострение РА отмечается в том числе и у пациентов, имевших ремиссию и низкую активность РА до родов. Такие больные также нуждаются в усиленном внимании врача для своевременного назначения адекватной терапии.
5. Резкая отмена БПВП или ГИБП в связи с наступлением незапланированной беременности способствует повышению активности РА уже с I триместра. Беременность следует планировать, заранее подбирая стабильную противовоспалительную терапию.

### 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 материала.

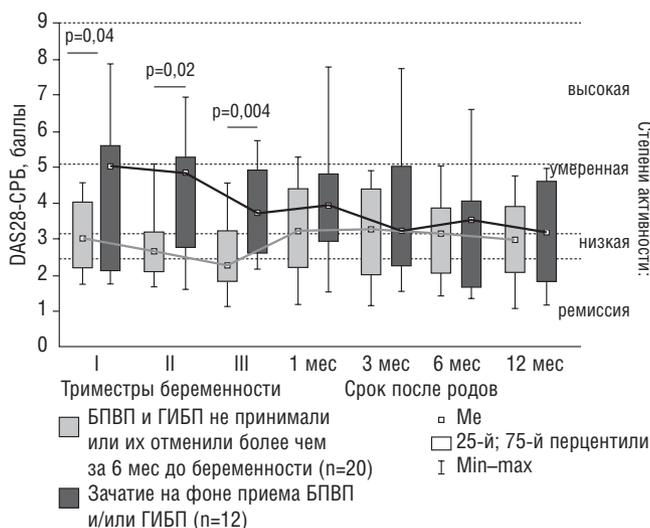


Рис. 7. Активность РА при беременности, наступившей на фоне терапии БПВП и/или ГИБП

## ЛИТЕРАТУРА

- Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermittent hydrarthrititis. *Mayo Clin Proc.* 1935;13:161–7.
- Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology.* 2011 Nov;50(11):1955–68. doi: 10.1093/rheumatology/ker302. Epub 2011 Sep 2.
- Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, et al. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1993;329:466–71. doi: 10.1056/NEJM199308123290704
- Elliott AB, Chakravarty EF. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Women's Health.* 2010 May;6(3):431–40; quiz 441-2. doi: 10.2217/whe.10.24
- Barbhaiya M, Bermas BL. Evaluation and management of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis during pregnancy. *Clin Immunol.* 2013 Nov;149(2):225–35. doi: 10.1016/j.clim.2013.05.006. Epub 2013 May 23.
- Матьянова ЕВ, Кошелева НМ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН. Оценка активности ревматоидного артрита во время беременности и после родов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):155–61 [Matyanova EV, Kosheleva NM, Alekberova ZS, Aleksandrova EN. Assessment of rheumatoid arthritis activity during pregnancy and postpartum. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):155–61 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-155-161
- 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
- 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
- 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
- Klippel GL, Cecere FA. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989;15:213–39.
- 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
- de Man YA, Bakker-Jonges LE, Goorbergh CM, et al. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb;69(2):420–3. doi: 10.1136/ard.2008.104331. Epub 2009 Mar 11.
- Oka M. Effect of pregnancy on the onset and course of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1953;12:227–9. doi: 10.1136/ard.12.3.227
- Hargreaves ER. A survey of rheumatoid arthritis in West Cornwall: a report to the Empire Rheumatism Council. *Ann Rheum Dis.* 1958;17:61–75. doi: 10.1136/ard.17.1.61
- Fürger F, Ostensen M, Schumacher A, Villiger PV. Impact of pregnancy on health related quality of life evaluated prospectively in pregnant women with rheumatic diseases by the SF-36 health survey. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1494–9. doi: 10.1136/ard.2004.033019
- 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
- Fransen J, Stucki G, van Reil PLCM. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum.* 2003;49:214–24. doi: 10.1002/art.11407
- 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

# Рентгенологическое прогрессирование и его влияние на функциональный статус у пациентов с ранним ревматоидным артритом при 5-летнем наблюдении

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

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

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

**Контакты:** Юлия Алексеевна Ермакова; [ermakova-mail@mail.ru](mailto:ermakova-mail@mail.ru)

**Contact:** Yulia Ermakova; [ermakova-mail@mail.ru](mailto:ermakova-mail@mail.ru)

Поступила 15.01.15

**Цель** — оценить динамику рентгенологических изменений в суставах и их влияние на функциональный статус у больных ранним ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** В исследование включено 204 пациента с ранним РА, вошедших в программу «РАДИКАЛ» (Ранний Артрит: Диагностика, Исходы, Критерии, Активное Лечение) в период с 2003 по 2007 г. Длительность заболевания на момент включения составляла менее 2 лет. Диагноз РА был установлен на основании критериев ACR (1987). Ревматоидный фактор был обнаружен у 67,5% больных, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — у 57%. Женщин было 86,5%, медиана возраста составила 49 [40; 58] лет. Пациенты получали традиционные базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты (24%). Мониторинг ответа на терапию проводился по принципу тщательного контроля. Оценка основных клинических и лабораторных параметров, индексов DAS28, HAQ, определение функционального класса, рентгенография кистей, стоп проводились ежегодно.

**Результаты и обсуждение.** После 5 лет наблюдения появление новых эрозий отмечалось у 57% пациентов. На момент включения эрозии в суставах имели 16,5%, через 5 лет — 73% больных. Исходно, через 1, 2, 3, 4 года и 5 лет медиана общего счета эрозий (модифицированный индекс Шарпа) была равна 0 [0; 0], 0 [0; 1], 0 [0; 4], 1 [0; 8], 3 [0; 12], 6 [0; 14] соответственно. Уже в течение первого года наблюдения нам удалось достичь существенного улучшения функционального статуса пациентов. Так, медиана индекса HAQ, исходно равная 1,125 [0,625; 1,75], снизилась до 0,5 [0,125; 1,0], достигнув популяционных значений. Через 2, 3, 4 года и 5 лет медиана индекса HAQ составила 0,5 [0; 1,0], 0,5 [0; 1,0], 0,5 [0; 1,0] и 0,75 [0,125; 1,125] соответственно. На ранних сроках болезни имелась слабая положительная корреляционная взаимосвязь между общим счетом эрозий и индексом HAQ. Однако через 3, 4 года и 5 лет она стала более выраженной (коэффициент корреляции 0,38; 0,39 и 0,40 соответственно;  $p < 0,01$ ).

**Выводы.** У пациентов с ранним РА, несмотря на стабильный характер течения болезни, продолжают развиваться структурные изменения в суставах необратимого характера. Однако при детальной оценке эрозивного компонента с помощью модифицированного индекса Шарпа у большинства пациентов структурные изменения носят слабовыраженный характер, а значения индекса HAQ в течение первых 4 лет наблюдения сопоставимы с популяционными, что может свидетельствовать о достаточно благоприятном функциональном прогнозе. Спустя 5 лет корреляция между общим счетом эрозий и индексом HAQ возрастает. Этим может быть обусловлено увеличение значений индекса HAQ через 5 лет наблюдения.

**Ключевые слова:** ранний ревматоидный артрит; рентгенологические изменения; функциональный статус.

**Для ссылки:** Ермакова ЮА, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ и др. Рентгенологическое прогрессирование и его влияние на функциональный статус у пациентов с ранним ревматоидным артритом при 5-летнем наблюдении. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):274–280.

## X-RAY PROGRESSION AND ITS IMPACT ON THE FUNCTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS DURING A 5-YEAR FOLLOW-UP Ermakova Yu.A., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Demidova N.V., Smirnov A.V.

**Objective:** to assess progression of X-ray joint changes and their impact on functional status of patients with early rheumatoid arthritis (RA).

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 204 patients with early RA included in the RADICAL (Early Arthritis: Diagnosis, Outcomes, Criteria, Active Treatment) program in the period 2003 to 2007. The duration of the disease at the inclusion was less than 2 years. RA was diagnosed according to 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria. Rheumatoid factor was present in 67.5% of the patients and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies — in 57%. Women were 86.5%; median age was 49 [40; 58] years. The patients received traditional disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents (24%). Therapy response was monitored applying the tight control strategy. Main clinical and laboratory parameters, DAS28, and HAQ scores, and functional class and hand and foot X-ray were recorded every year.

**Results and discussion.** After 5 years of follow-up, new erosions appeared in 57% of the patients. Joint erosions were present in 16.5% of the patients at the inclusion and in 73% following 5 years. At baseline, after 1, 2, 3, 4, and 5 years, the total erosion scores (modified Sharp score) was equal to 0 [0; 0], 0 [0; 1], 0 [0; 4], 1 [0; 8], 3 [0; 12], 6 [0; 14], respectively. A significant functional improvement could be achieved just during the first year of follow-up. Thus, the median HAQ value decreased from 1.125 [0.625; 1.75] to 0.5 [0.125; 1.0], reaching the population level. Following 2, 3, 4, and 5 years, the median HAQ was 0.5 [0; 1.0], 0.5 [0; 1.0], 0.5 [0; 1.0], and 0.75 [0.125; 1.125], respectively. There was a weak positive correlation between total erosion scores and HAQ in the early stage of the disease. However, it became more marked after 3, 4, and 5 years (correlation coefficient, 0.38, 0.39, and 0.40, respectively;  $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** In spite of the stable pattern of disease course, structural damage progression was seen in patients with early RA. However, detailed erosive component assessment using the modified Sharp score showed that the structural

changes were modest in the majority of patients and HAQ value during the first 4 years of follow-up were comparable with the population level, which may be indicative of a rather favorable functional prognosis. Five years later, there was an increasing correlation between total erosion scores and HAQ. This may be responsible for higher HAQ scores after 5 years of follow-up.

**Keywords:** early rheumatoid arthritis; X-ray changes; functional status.

**For reference:** Ermakova YuA, Karateev DE, Luchikhina EL, et al. X-ray progression and its impact on the functional status of patients with early rheumatoid arthritis during a 5-year follow-up. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):274–280 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-274-280>

Полноценность жизни больных ревматоидным артритом (РА) в первую очередь ассоциируется с сохранением их адекватной повседневной двигательной активности. Снижение ее обычно возникает на фоне обострения заболевания, а также в результате развития необратимых структурных изменений в суставах [1–3]. При этом в первые годы течения РА именно активность воспаления оказывает существенное влияние на развитие функциональных нарушений, в то время как зависимость функционального статуса от рентгенологических изменений становится более заметной позднее [4, 5].

D.L. Scott и соавт. [5] опубликовали крупный аналитический обзор, в который вошли 1303 статьи и 60 докладов, посвященных оценке рентгенологического прогрессирования и его влияния на функциональный статус больных ранним РА при длительном наблюдении. Большинство исследований показало, что на ранних стадиях болезни между структурными изменениями и индексом HAQ не выявляется корреляционной взаимосвязи. Напротив, к 5–8 годам наблюдения коэффициент корреляции становится стойко положительным (0,30–0,50), сохраняя эту тенденцию и в дальнейшем (0,70; максимальный период наблюдения 20 лет). Авторами также было отмечено, что рентгенологическое и функциональное прогрессирование наблюдается на протяжении всего течения РА, однако с годами оно становится более медленным.

По данным К.Р. Machold и соавт. [6], даже при очень раннем (<3 мес от появления первых симптомов) начале приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) у части пациентов эрозивный процесс продолжает распространяться. При 3-летнем наблюдении 55 больных с очень ранним РА (<3 мес) появление новых эрозий отмечалось у 63,6% из них. При этом в 74,3% случаев эрозии сформировались уже в течение первого года болезни. К основным предикторам неблагоприятного структурного прогноза авторы относят наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ), высокую активность заболевания и ее стойкое сохранение, повышение уровня С-реактивного белка и наличие припухших суставов.

В рамках программы РАДИКАЛ (Ранний Артрит: Диагностика, Исходы, Критерии, Активное Лечение) была проведена оценка взаимосвязи иммуногенетических и иммунологических маркеров и их влияния на активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование у больных ранним РА [7–9]. По данным 2-летнего наблюдения 123 пациентов, страдающих РА и получающих метотрексат (МТ) и другие стандартные БПВП, было выявлено, что наличие АЦЦП является мощным предиктором быстропрогрессирующего варианта течения заболевания, в том числе развития эрозивного процесса. Также при наличии общего эпитопа (SE – shared epitope) и сочетания SE+/АЦЦП+ пациенты имели тенденцию к быстрому рентгенологиче-

скому прогрессированию (новые эрозии появлялись в два раза чаще). В начале исследования 18,7% пациентов имели эрозии в суставах. Спустя 2 года доля таких больных увеличилась до 48,8% ( $p < 0,05$ ).

О выраженности влияния степени рентгенологического прогрессирования на развитие функциональных нарушений можно судить по данным крупного исследования TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with radiographic Patient Outcomes). D. van der Heijde и соавт. [10] пришли к выводу, что пациенты, имеющие выраженное рентгенологическое повреждение, которое зафиксировано с помощью модифицированного метода Шарпа, обладают худшим функциональным статусом. 686 пациентов были разбиты на 4 группы в зависимости от динамики индекса Шарпа: отсутствие прогрессирования (<0); минимальное прогрессирование (0–1); умеренное прогрессирование (1–5); значительное прогрессирование (>5). По прошествии 2 лет максимальные значения индекса HAQ наблюдались в группе с наиболее выраженным рентгенологическим прогрессированием, тогда как в первой группе значения индекса HAQ были более низкими.

Сохранение функциональных возможностей пациентов с ранним РА во многом определяется своевременным назначением терапии, направленной на предотвращение развития необратимых изменений в суставах. Этому способствует современная тактика ведения больных в условиях тщательного контроля (tight-control) и лечения до достижения цели (Treat to Target) [11–14].

Учитывая немногочисленность современных российских работ, посвященных оценке рентгенологической динамики РА при длительном наблюдении и зависимости функциональных возможностей пациентов от структурных изменений суставов, данный вопрос представляется актуальным и интересным.

**Целью** нашего исследования явилась рентгенологическая оценка динамики структурных изменений суставов и их влияния на функциональный статус пациентов с ранним РА в крупной российской когорте в рамках многолетней программы РАДИКАЛ.

#### Материал и методы

В данное наблюдательное исследование, проводившееся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, включались больные, вошедшие в программу РАДИКАЛ в период с 2003 по 2007 г. Всем больным был установлен диагноз РА, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. Длительность заболевания на момент включения составляла  $\leq 2$  лет. Первоначально было включено 448 больных с ранним РА. В процессе наблюдения по различным причинам (несоответствие критериям включения в настоящее исследование, убытие из региона, нерегулярные визиты к ревматологу, отказ продолжить участие в программе и т. д.) 244 пациента были исключены

из исследования, в результате для статистического анализа доступны данные 204 больных, которые наблюдались в течение 5 лет и более (табл. 1).

В исследуемой группе преобладали позитивные по РФ и АЦЦП пациенты среднего возраста, преимущественно – женщины. У большинства пациентов – 189 (92,5%) – определялась II рентгенологическая стадия (по Штейн-

Таблица 1 Характеристика больных

Показатель	Значение
Пол, %:	
женщины	86,5
мужчины	13,5
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	49 [40; 58]
Длительность заболевания на момент включения, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 10]
РФ(+), %	67,5
АЦЦП(+), %	57
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [4,49; 5,85]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,125 [0,625; 1,75]
Функциональный класс, п (%):	
I	59 (29)
II	141 (69)
III	4 (2)
IV	0
Наличие эрозий в суставах (данные рентгенографии кистей и стоп), п (%)	34 (16,5)
Общий счет эрозий, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 0]
Общий счет сужений, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14 [7; 24]
Суммарный счет модифицированного индекса Шарпа, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14 [7; 24]
Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру), п (%)	
I	10 (5)
II	189 (92,5)
III	4 (2)
IV	1 (0,5)
Терапия, (%)	
MT	57
ЛЕФ	18,5
СУЛЬФ	21,2
ГХ	3,3
ГИБП	24
ГК	42

**Примечание.** MT – метотрексат, ЛЕФ – лефлуномид, СУЛЬФ – сульфасалазин, ГХ – гидроксихлорохин, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, ГК – глюкокортикоиды.



Рис. 1. Распространенность эрозивного процесса (n=204)

брокеру). Умеренные функциональные нарушения, соответствующие II функциональному классу (ФК), имели 141 (69%) человек. Медиана индекса DAS28 на момент включения составила 5,1 [4,49; 5,85].

На протяжении 5 лет ежегодно проводилась оценка активности заболевания (определяли число болезненных и припухших суставов, общую оценку состояния здоровья больного по визуальной аналоговой шкале – ВАШ, СОЭ, индекс DAS28), функционального статуса (ФК, HAQ), степени рентгенологического прогрессирования (учитывались наличие эрозий, рентгенологическая стадия по Штейнброкеру, модифицированный индекс Шарпа), эффективности терапии (по критериям ACR) [15].

Назначение противоревматических препаратов и, при необходимости, их замена осуществлялись согласно принципу тщательного контроля и клинических рекомендаций, с учетом переносимости и терапевтического ответа, каждые 3–6 мес. Коррекция терапии проводилась индивидуально на основании решения врачебного консилиума. Терапия начиналась с назначения МТ, доза которого по возможности повышалась до 25–30 мг/нед, с учетом переносимости. У ряда больных с противопоказаниями к назначению МТ первым препаратом был ЛЕФ или СУЛЬФ. При сохранении высокой активности болезни и наличии признаков прогрессирования эрозивного процесса в суставах назначалась комбинация синтетического БПВП и ГИБП, как правило, ингибитора фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ). В более легких случаях назначалась монотерапия другим синтетическим БПВП, либо комбинированная терапия МТ и ССЗ, либо «тройная терапия» МТ+ССЗ+ГХ, с последующим тщательным контролем и возможностью перехода на комбинированную терапию с включением ГИБП. При недостаточном ответе на первый ингибитор ФНО $\alpha$ , как правило, проводилось переключение на ГИБП с иным механизмом действия. В целом за весь период наблюдения все пациенты получали терапию синтетическими БПВП (см. табл. 1), 24% – ГИБП (11,5% – инфликсимаб, 6,5% – адалимумаб, 5,5% – ритуксимаб, 0,5% – тоцилизумаб), 42% – ГК.

Для статистического анализа использовалась программа SPSS Statistics 17.0. Оценку корреляционной взаимосвязи проводили с помощью коэффициента Спирмена.

## Результаты

На протяжении 5 лет наблюдения у большинства пациентов отмечалось прогрессирование рентгенологических изменений в суставах. На момент включения эрозии в суставах обнаружены у 34 (16,5%) пациентов. Спустя 5 лет доля таких больных составила 73%,  $p < 0,01$  (рис. 1).

Большинство пациентов на протяжении 5 лет имели II рентгенологическую стадию по Штейнброкеру (табл. 2).

За 5 лет доля пациентов с III рентгенологической стадией возросла на 18,5%, с IV рентгенологической стадией – на 4,5%.

При детальной оценке эрозивного компонента с использованием модифицированного индекса Шарпа у большинства пациентов структурные изменения носили слабовыраженный характер (рис. 2). Так, медиана общего счета эрозий (ОСЭ), равная исходно 0 [0; 0], спустя 5 лет составила 6 [0; 14] ( $p < 0,05$ ).

В динамике общего счета Шарпа (ОСШ) преимущественную роль играл общий счет сужения суставных щелей

(ОСС). Эрозивные изменения в суставах на протяжении первых 3 лет были незначительны. Они стали более заметны спустя 4 года и 5 лет ( $p < 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа на протяжении первых 2 лет наблюдения нами была выявлена слабopоложительная взаимосвязь между основными количественными показателями рентгенологической динамики и индексом НАQ. Так, коэффициент корреляции между ОСШ, ОСС, ОСЭ и НАQ исходно и через 2 года был равен 0,21–0,21; 0,20–0,24; 0,18–0,19. Спустя 3 года корреляционная зависимость стала более выраженной преимущественно между ОСЭ и НАQ (табл. 3).

После 4 и 5 лет наблюдения корреляционная связь между ОСЭ и НАQ возрастает (коэффициент корреляции 0,38–0,40;  $p < 0,01$ ). Этим может быть обусловлено некоторое прогрессирование функциональных нарушений, отмечающееся по прошествии 5 лет (рис. 3).

Через 1 год после начала наблюдения медиана индекса НАQ снизилась с 1,125 [0,625; 1,75] до 0,5 [0,125; 1,0] и оставалась на этом уровне через 2, 3 и 4 года – 0,5 [0; 1,0]. Спустя 5 лет она увеличилась до 0,75 [0,125; 1,125] ( $p < 0,05$ ).

На момент включения в исследование 38,5% пациентов имели умеренные ( $1,0 < \text{НАQ} \leq 2,0$ ), 29% – минимальные ( $0,5 < \text{НАQ} \leq 1,0$ ) и 14% – выраженные ( $2,0 < \text{НАQ} \leq 3,0$ ) функциональные нарушения. У 18,5% значения индекса НАQ были  $\leq 0,5$ . Через 1, 2, 3 и 4 года у большинства пациентов регистрировались значения НАQ, сравнимые с популяцией ( $\leq 0,5$ ; табл. 4).

В течение 5-го года наблюдения возросло число больных с умеренными и выраженными функциональными нарушениями (22,5 и 7,5% соответственно;  $p < 0,05$ ).

На протяжении всего периода наблюдения было отмечено выраженное влияние активности заболевания на функциональный статус больных. Коэффициент корреляции Спирмена между индексами DAS28 и НАQ за 5 лет увеличился с 0,61 до 0,77 ( $p < 0,01$ ). Медиана индекса DAS28 исходно, через 1, 2, 3, 4 года и 5 лет составила 5,1 [4,49; 5,85], 3,05 [2,25; 4,43], 3,04 [2,07; 4,23], 2,55 [1,86; 3,74], 2,48 [1,78; 3,77] и 3,12 [1,86; 4,32] соответственно ( $p < 0,01$ ).

В зависимости от темпов рентгенологического прогрессирования больные были разделены на три группы [10, 16]:

1-я группа (50,5%) – минимальное рентгенологическое прогрессирование (увеличение ОСШ с 0 до 5 в год и/или на 25 и более за 5 лет);

2-я группа (30%) – умеренное рентгенологическое прогрессирование (увеличение ОСШ с 5 до 10 в год и/или на 50 и более за 5 лет);

3-я группа (19,5%) – выраженное прогрессирование (увеличение ОСШ более чем на 10 в год и/или более чем на 50 за 5 лет).

Максимальная функциональная недостаточность по НАQ была зафиксирована в 3-й группе ( $p < 0,001$ ; табл. 5).

У 58 больных на протяжении всего срока наблюдения число эрозий не увеличивалось ( $\Delta \text{ОСЭ} = 0$ ). Данную группу составили преимущественно женщины ( $n = 52$ ), позитивные по РФ ( $n = 36$ ) и отрицательные по АЦЦП ( $n = 35$ ). Различий по частоте применения ГИБП и ГК с остальными пациентами зарегистрировано не было. Исходно, через 1, 2, 3, 4 года и 5 лет у данных больных были зафиксированы более низкие значения индекса НАQ в отличие от остальных ( $p < 0,001$ ):  $1,05 \pm 0,69$

( $1,29 \pm 0,71$ ),  $0,45 \pm 0,38$  ( $0,69 \pm 0,50$ ),  $0,41 \pm 0,36$  ( $0,77 \pm 0,67$ ),  $0,27 \pm 0,13$  ( $0,69 \pm 0,55$ ),  $0,31 \pm 0,20$  ( $0,67 \pm 0,54$ ) и  $0,50 \pm 0,36$  ( $0,88 \pm 0,52$ ) соответственно. Таким образом, функциональный статус этих больных нормализовался через 1 год после начала наблюдения и в дальнейшем был сравним с популяционным.

Таблица 2 Изменение числа больных с различными рентгенологическими стадиями за 5 лет, n (%)

Срок наблюдения	Стадия РА (по Штейнбрoкeру)			
	I	II	III	IV
Исходно	10 (5)	189 (92,5)	4 (2)	1 (0,5)
1 год	4 (2)	193 (94,5)	6 (3)	1 (0,5)
2 года	3 (1,5)	185 (90,5)	13 (6,5)	3 (1,5)
3 года	–	177 (86,5)	24 (12)	3 (1,5)
4 года	–	170 (83,5)	29 (14)	5 (2,5)
5 лет	–	152 (74,5)	42 (20,5)	10 (5)

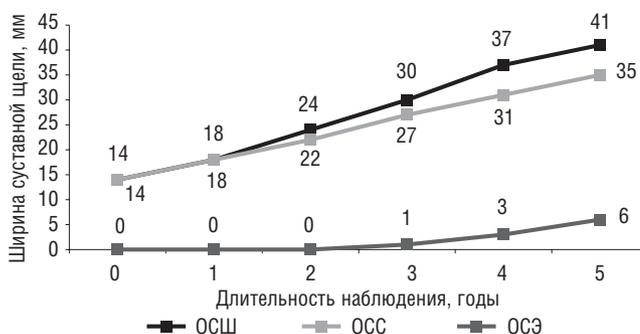


Рис. 2. Рентгенологическая динамика (модифицированный индекс Шарпа, Ме)

Таблица 3 Корреляционная взаимосвязь между ОСШ, ОСС, ОСЭ и индексом НАQ (коэффициент Спирмена,  $p < 0,01$ )

Срок наблюдения	ОСШ	ОСС	ОСЭ
Исходно	0,21	0,20	0,18
1 год	0,12	0,11	0,18
2 года	0,21	0,19	0,19
3 года	0,29	0,24	0,38
4 года	0,33	0,28	0,39
5 лет	0,27	0,18	0,40

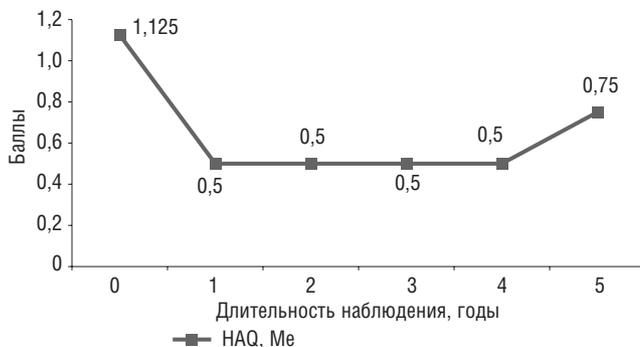


Рис. 3. Динамика индекса НАQ, Ме

**Таблица 4** Распределение больных в зависимости от степени функциональных нарушений, n (%)

НАQ	Длительность наблюдения					
	исходно	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
≤0,5	38 (18,5)	116 (57)	109 (53,5)	113 (55,5)	120 (59)	96 (47)
0,5–1,0	59 (29)	39 (19)	48 (23,5)	48 (23,5)	44 (21,5)	47 (23)
1,0–2,0	78 (38,5)	38 (18,5)	38 (18,5)	37 (18)	34 (16,5)	46 (22,5)
2,0–3,0	29 (14)	11 (5,5)	9 (4,5)	6 (3)	6 (3)	15 (7,5)

Отдельно следует выделить группы пациентов, позитивных по РФ и АЦЦП. Полученные данные свидетельствуют, что эти маркеры являются предикторами неблагоприятного рентгенологического прогноза.

Так, больные, у которых на момент включения в исследование был повышен уровень АЦЦП (n=117), спустя 2 года наблюдения имели более высокие значения ОСШ, чем негативные по АЦЦП пациенты (табл. 6).

Также более выраженная отрицательная рентгенологическая динамика наблюдалась у пациентов, позитивных по РФ (n=138; табл. 7).

Пациенты, у которых в дебюте определялись АЦЦП(+) и РФ(+) одновременно (n=98), имели более выраженное рентгенологическое прогрессирование, чем негативные по этим маркерам больные (n=48; табл. 8).

### Обсуждение

Полученные результаты показывают, что в дебюте РА часть пациентов (16,5%) уже имеют эрозии в суставах. Эти данные подтверждает и ряд других исследований, авторы которых утверждают, что при первом обращении к ревматологу наличие эрозивного процесса может наблюдаться в 25% случаев, а при длительности заболевания до 6 мес около 40% пациентов уже имеют эрозии [17–20].

**Таблица 5** Различия значений индекса НАQ в зависимости от темпов рентгенологического прогрессирования, M±σ

Срок наблюдения	Группы			p
	1-я (n=103)	2-я (n=61)	3-я (n=40)	
Исходно	1,18±0,67	1,21±0,76	1,31±0,75	>0,05
1 год	0,56±0,34	0,59±0,39	0,83±0,56	<0,01
2 года	0,53±0,34	0,67±0,42	1,00±0,62	<0,001
3 года	0,41±0,27	0,57±0,42	0,96±0,65	<0,001
4 года	0,47±0,36	0,52±0,37	0,96±0,60	<0,001
5 лет	0,63±0,46	0,74±0,49	1,19±0,69	<0,001

**Таблица 6** Рентгенологическая динамика АЦЦП-позитивных и АЦЦП-негативных пациентов, M±σ

Срок наблюдения	ОСШ		p
	АЦЦП(+)	АЦЦП(-)	
Исходно	19,7±10,5	15,1±8,9	>0,05
1 год	25,4±16,8	20,3±12,2	>0,05
2 года	33,5±20,8	25,3±14,2	<0,05
3 года	40,8±26,8	31,9±20,2	<0,05
4 года	48,0±28,8	37,2±22,6	<0,05
5 лет	55,6±30,5	44,0±24,5	<0,05

После 5 лет наблюдения наличие эрозий в суставах регистрировалось у 73% больных. Однако у большинства структурные изменения были выражены слабо. Медиана ОСЭ исходно составляла 0 [0; 0], после 5 лет наблюдения она достигла 6 [0; 14].

Похожие данные получены В. Combe и соавт. [21] при 5-летнем наблюдении когорты больных ранним РА (n=191). На момент включения пациентов в исследование 32% из них имели эрозии в суставах, спустя 3 года доля таких больных составила 75,5%, спустя 5 лет – 77,6%. Исходно средние значения для ОСШ, ОСЭ и ОСС составили 3,6±7,7; 1,7±4,5; 1,9±3,7, через 5 лет – 17,9±22,3; 6,9±9,5 и 11,0±15,4 соответственно. Однако, несмотря на изменения рентгенологической картины, 90% пациентов имели улучшение функционального статуса. Исходно среднее значение индекса НАQ составило 1,3±0,7, к 5-му году – 0,6±0,6. При проведении мультифакторного анализа независимыми предикторами функционального прогноза явились исходные значения индекса НАQ, индекса Ричи, СОЭ и наличие/отсутствие эрозий.

Нам также удалось достичь существенного улучшения функционального статуса уже через 1 год после начала наблюдения и сохранить его на популяционном уровне у большинства пациентов через 2, 3 и 4 года, что может со-

**Таблица 7** Рентгенологическая динамика РФ-позитивных и РФ-негативных пациентов, M±σ

Срок наблюдения	ОСШ		p
	РФ(+)	РФ(-)	
Исходно	18,5±10,7	15,9±9,6	>0,05
1 год	23,7±14,0	21,6±12,4	>0,05
2 года	31,6±20,6	25,5±14,1	>0,05
3 года	39,3±21,9	30,6±18,4	<0,05
4 года	45,9±24,1	35,8±19,9	<0,05
5 лет	54,0±32,6	41,1±21,6	<0,05

**Таблица 8** Рентгенологическая динамика в группах при одновременном наличии АЦЦП+/РФ+, M±σ

Срок наблюдения	ОСШ		p
	РФ, АЦЦП(+)	РФ, АЦЦП(-)	
Исходно	19,9±9,6	14,4±7,6	>0,05
1 год	25,7±16,9	20,4±14,2	>0,05
2 года	34,1±22,3	23,3±12,9	<0,05
3 года	41,2±25,0	27,3±13,6	<0,05
4 года	48,2±29,5	31,4±18,7	<0,01
5 лет	56,1±36,4	36,3±20,1	<0,001

ответствовать достаточно благоприятному функциональному прогнозу. После 5 лет наблюдения отмечается некоторое прогрессирование функциональных нарушений. Медиана индекса HAQ возрастает до 0,75 [0,125; 1,125], также увеличивается число пациентов с умеренными и выраженными функциональными нарушениями, что, вероятно, связано с развитием к этому времени необратимых изменений в суставах.

Это подтверждает выявленная нами положительная корреляционная взаимосвязь между ОСЭ и индексом HAQ, которая возрастает начиная с третьего года наблюдения (коэффициент корреляции 0,38–0,40;  $p < 0,01$ ).

В отличие от ОСЭ, корреляционная взаимосвязь между индексами DAS28 и HAQ наблюдается на протяжении всего срока наблюдения (коэффициент корреляции 0,61–0,77;  $p < 0,01$ ).

Таким образом, можно говорить о двухкомпонентном формировании функциональных нарушений у пациентов с ранним РА, с одной стороны – за счет обратимых, связанных с воспалительной активностью, изменений, с другой – в результате структурных нарушений, неподвластных регрессионной динамике [22].

М. Расо и соавт. [4] в результате 9-летнего наблюдения больных ранним РА также выяснили, что на протяжении первых 6 лет более значимая корреляционная взаимосвязь наблюдается между индексами DAS и HAQ, в то время как к 7-му году деструкция суставов также вносит свой вклад в формирование функциональной недостаточности. Коэффициент корреляции DAS и HAQ исходно, к 3, 6, 9-му годам равен 0,40; 0,40; 0,79; -0,02, ОСШ и HAQ – 0,15; 0,06; 0,75; 0,57 соответственно.

Наши больные с максимально выраженной рентгенологической динамикой спустя 5 лет имели худший функциональный статус. Так, среднее значение индекса HAQ в данной группе составило 1,19±0,69, а в группах с минимальным и умеренным прогрессированием – 0,63±0,46 и 0,74±0,49 соответственно ( $p < 0,001$ ).

По данным исследования SONORA (Study Of New-Onset Rheumatoid Arthritis), в которое вошли 994 пациента с длительностью симптоматики <12 мес; при существенном рентгенологическом прогрессировании (индекс Шарпа >3,4), зафиксированном через 2 года после начала наблюдения, отмечались более выраженные функциональные нарушения. Среднее значение индекса HAQ в данном случае составило 0,93±0,67, при отсутствии рентгенологического прогрессирования – 0,74±0,70 ( $p < 0,05$ ). В целом же в общей когорте средние значения индекса HAQ исходно ( $n=756$ ), через 1 год ( $n=746$ ) и через 2 года ( $n=567$ ) наблюдения были равны 1,0±0,73; 0,82±0,71 и 0,77±0,72 соответственно, что может говорить о снижении выраженности функциональных нарушений. Средние значения индекса Шарпа в данных точках составили 5,49±7,85; 6,38±8,90 и 6,17±8,65 соответственно [16].

Прогнозирование темпов структурного повреждения суставов может иметь значение для определения тактики лечения.

По данным N. Courvoisier и соавт. [23], наблюдавших 191 больного ранним РА в течение 10 лет, предикторами быстрого прогрессирования были: высокие исходные значения ОСЭ (модифицированный индекс Шарпа), СОЭ и АЦЦП.

Другие авторы относят к числу таких предикторов высокую клиничко-лабораторную активность заболева-

ния в дебюте и ее стойкое сохранение, раннее развитие эрозий, высокие исходные значения СОЭ, повышенный уровень С-реактивного белка, наличие АЦЦП, РФ, ассоциацию с HLA-DRB1 (SE), половую принадлежность и др. [3, 24].

Однако АЦЦП и РФ остаются одними из наиболее значимых маркеров быстрой и выраженной рентгенологической динамики [6, 9].

Полученные нами данные подтверждают этот факт. Как у РФ-позитивных, так и у АЦЦП-позитивных пациентов отмечались более быстрые темпы рентгенологического прогрессирования. Средние значения ОСШ в группах АЦЦП(+) и РФ(+) исходно и после 5 лет наблюдения были равны 19,7±10,5 и 55,6±30,5; 18,5±10,7 и 54,0±32,6 соответственно, в отличие от групп АЦЦП(-) и РФ(-), где тот же параметр был равен 15,1±8,9 и 44,0±24,5; 15,9±9,6 и 41,1±21,6 соответственно ( $p < 0,05$ ).

В свою очередь M. van den Broek и соавт. [25] подчеркивают, что у пациентов с быстрым рентгенологическим прогрессированием ( $\geq 5$  пунктов в год по модифицированному индексу Шарпа) достоверно чаще регистрируется повышение уровня АЦЦП (82% против 60%) и РФ (77% против 57%). Они также имеют более высокие исходные значения СОЭ и HAQ ( $p=0,04$ ). Спустя 8 лет наблюдения у пациентов с быстрым прогрессированием определяются более высокие уровни HAQ: 0,21 (95% ДИ 0,10–0,33). При этом пациенты, показавшие быстрое рентгенологическое прогрессирование в течение первого года наблюдения, по прошествии 8 лет имели более выраженное структурное повреждение суставов: ОШ=4,6 (95% ДИ 1,6–12,7).

Таким образом, можно говорить о том, что пациенты, позитивные по РФ и АЦЦП, имеют худший прогноз и требуют к себе повышенного внимания со стороны ревматологов. Возможно, им требуются более активная терапия и более раннее назначение ГИБП. Данная когорта больных, безусловно, нуждается в дальнейшем детальном изучении.

## Выводы

Полученные нами результаты показывают, что рентгенологическое прогрессирование сопровождается ухудшением функционального статуса больных.

Предотвращение развития необратимых структурных изменений может сдерживать развитие функциональной недостаточности и остается важнейшей задачей в практике ревматолога.

Максимальное подавление активности болезни, направленное на достижение и поддержание ремиссии или низкой активности РА, позволяет снизить риск возникновения и прогрессирования структурных дефектов и сохранить функцию суставов [7, 11].

## 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 получили гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Kooij E, Klarenbeek NB, Wolterbeek R, et al. The effect of a change in DAS level on the HAQ level at any given time: 5-year results from BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:3226.
2. Van der Kooij E, Klarenbeek NB, Güer-Yüksel M, et al. A decrease in disease activity score (DAS) level is associated with a decrease in Health Assessment Questionnaire (HAQ) score, independent of follow-up duration, during 5 years of tightly controlled treatment: results from BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):168–71. doi: 10.1136/ard.2010. Epub 2010 Nov 29.
3. Каратеев ДЕ. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2004;(1):8–14 [Karateev DE. Main trends and variability evolution rheumatoid arthritis: results of long-term observation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2004;(1):8–14 (In Russ.)].
4. Peco MJ, Welsing PM, Anke M, van der Gestel AM. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2009–17. doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2009::AID-ART349>3.0.CO;2-L
5. Scott DL, Pugner K, Kaarela K, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Feb;39(2):122–32. doi: 10.1093/rheumatology/39.2.122
6. Machold KP, Stamm TA, Nell VPK, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology.* 2007;46:342–9. doi: 10.1093/rheumatology/ke1237
7. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Тюрина ЛН и др. Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ). *Терапевтический архив.* 2008;(5):8–13 [Karateev DE, Luchikhina EL, Tyurina LN, et al. Possibilities of early diagnosis of rheumatoid arthritis in clinical practice at the present stage (the results of observations of the Moscow cohort of patients with early arthritis in the framework of the RADICAL). *Terapevticheskii arkhiv.* 2008;(5):8–13 (In Russ.)].
8. Гусева ИА, Демидова НВ, Лучихина ЕЛ. Иммуногенетические и иммунологические маркеры раннего ревматоидного артрита (результаты первого этапа исследований по программе РАДИКАЛ). *Научно-практическая ревматология.* 2008;(6):17–26 [Guseva IA, Demidova NV, Luchikhina EL. Immunogenetic and immunological markers of early rheumatoid arthritis (the results of the first stage of the program of research on RADICAL). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2008;(6):17–26 (In Russ.)].
9. Демидова НВ. Взаимосвязь иммуногенетических и иммунологических маркеров и их влияние на активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование у больных ранним ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2009;(3):12–7 [Demidova NV. Relationship immunogenetic and immunologic markers and their influence on disease activity and radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;(3):12–7 (In Russ.)].
10. Van der Heijde D, Landewe R, van Vollenhoven R, et al. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. *Ann Rheum.* 2008;67:1267–70. doi: 10.1136/ard.2007.081331
11. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
12. Bijlsma JW, Weinblatt ME. Optimal use of the methotrexate: the advantages of tight control. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1409–10. doi: 10.1136/ard.2007.076463
13. Vermeer M, Kuper HH, Moens HJ, et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: Three year results of the DREAM remission induction cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Aug;65(8):1219–26. doi: 10.1002/acr.21984
14. Grigor C, Carell H, Stirling A, et al. Effect of treatment strategy of tight control of rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;364:263–9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16676-2
15. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:723–31. doi: 10.1002/art.1780390503
16. Chen M, Bombardier C, Li X, et al. Radiographic damage and radiographic progression are predictors for physical function: results from SONORA study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 3:223.
17. Bruynesteyn K, Landewe R, van der Linden S, van der Heijde D. Radiography as primary outcome in rheumatoid arthritis: acceptable sample size for trials with 3 months follow up. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(11):1413–8. doi: 10.1136/ard.2003.014043
18. Каратеев ДЕ, Иванова ММ. Базисная терапия ревматоидного артрита и исход болезни: ретроспективная оценка данных многолетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2001;(1):5–12 [Karateev DE, Ivanova MM. Basic therapy for rheumatoid arthritis, and the outcome of the disease: a retrospective evaluation of long-term observation data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2001;(1):5–12 (In Russ.)].
19. Brahee DD, Pierre-Jerome C, Kettner NW. Clinical and radiological manifestations of the rheumatoid wrist. A comprehensive review. *J Manipul Physiol Ther.* 2003;26(5):323–9. doi: 10.1016/S0161-4754(03)00046-0
20. Emery P. Practical aspects of treatment RA, when, how, what is the evidence? *Ann Rheum Dis.* 2003;2:SP0001.
21. Combe B, Cantagrel A, Goupille P, et al. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 Nov; 30(11):2344–9.
22. Nair S, Bijlsma J, Werf JHVD, et al. Disease activity as an important treatment target for rheumatoid arthritis direct and indirect effects on functional disability over the disease course and the influence of intensity of treatment. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):107. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.1840
23. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R106. doi: 10.1186/ar2498. Epub 2008 Sep 4.
24. Combe B, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1736–43. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1736::AID-ART308>3.0.CO;2-I
25. Van den Broek M, Driven L, Klarenbeek N, et al. Clinical and radiological outcomes of four disease activity driven treatment strategies: 8-year results of the BEST study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):106. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.1837

# Эффективность динамической электронейростимуляции при остеоартрозе коленных суставов (результаты многоцентрового рандомизированного исследования)

Лесняк О.М.<sup>1,6</sup>, Кадочникова Е.Ю.<sup>1</sup>, Алексеева Л.И.<sup>2</sup>, Дыдыкина И.Г.<sup>3</sup>,  
 Ершова О.Б.<sup>3</sup>, Зайцева Е.М.<sup>2</sup>, Короткова Т.А.<sup>2</sup>, Попова Т.А.<sup>4</sup>, Сухарева М.Л.<sup>2</sup>,  
 Таскина Е.А.<sup>2</sup>, Ходырев В.Н.<sup>1</sup>, Шарاپова Е.П.<sup>2</sup>, Солодовников А.Г.<sup>1</sup>, Власов А.А.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; <sup>2</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; <sup>4</sup>Городской ревматологический центр МАУЗ ГКБ№40, Екатеринбург, Россия; <sup>5</sup>Корпорация ДЭНАС МС, Екатеринбург, Россия; <sup>6</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup>620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3; <sup>3</sup>115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>1</sup>150000 Ярославль, ул. Революционная, 5; <sup>6</sup>620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189; <sup>6</sup>620146 Екатеринбург, ул. Академика Постовского, 15; <sup>1</sup>191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia;

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; <sup>4</sup>City Rheumatology Center, City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg, Russia; <sup>5</sup>DENAS MS Corporation, Yekaterinburg, Russia; <sup>6</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia  
<sup>3</sup>3, Repin St., Yekaterinburg 620028; <sup>3</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;  
<sup>5</sup>5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000; <sup>4</sup>189, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102;  
<sup>1</sup>15, Academician Postovsky St., Yekaterinburg 620146;  
<sup>4</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, Russia

## Контакты:

Ольга Михайловна Лесняк;  
[olga.m.lesnyak@yandex.ru](mailto:olga.m.lesnyak@yandex.ru)

Contact: Olga Lesnyak;  
[olga.m.lesnyak@yandex.ru](mailto:olga.m.lesnyak@yandex.ru)

Поступила 31.10.14

Динамическая электронейростимуляция (ДЭНС) – вариант чрескожной электронейростимуляции с дифференцированным подходом к выбору зон воздействия и оптимизацией электрокожного лечебного воздействия на рефлексогенные зоны и акупунктурные точки для обезболивания и лечения функциональных расстройств.

**Цель** – изучить клиническую эффективность и безопасность терапии аппаратом «ДиаДЭНС-ПК» в лечении остеоартроза (ОА) коленных суставов (КС).

**Материал и методы.** Проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в которое вошли 132 пациента с ОА КС с интенсивностью боли свыше 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), с индексом Лекена 4–12. В основной группе (n=66) проводилась ДЭНС аппаратом «ДиаДЭНС-ПК» с помощью выносного электрода – аппликатора на область КС-мишени в режиме стимуляции «Терапия», частотой 77 Гц, уровнем мощности 15 единиц. Группе плацебо проводилась идентичная процедура включенным аппаратом-плацебо, который по внешним признакам ничем не отличался от работающего, однако не продуцировал электрические импульсы. Курс лечения – 10 процедур по 30 мин. Основным показателем эффективности являлась динамика альгофункционального индекса Лекена. В качестве дополнительных показателей эффективности использовались результаты теста «Встань и иди» (в секундах), а также изменение интенсивности боли по ВАШ и индекса WOMAC.

**Результаты и обсуждение.** В обеих группах наблюдались статистически значимое снижение боли по ВАШ и улучшение показателя теста «Встань и иди» к окончанию курса лечения (p<0,0001). Статистически значимое различие в интенсивности боли по ВАШ в сравниваемых группах после процедуры лечения было отмечено во время первого (p=0,037) и второго (p=0,010) визитов. В группе ДЭНС наблюдалось сохранение анальгетического эффекта терапии через 2 нед (p=0,006) и через 1 мес (p=0,070) после окончания лечения. После 10 процедур было зарегистрировано статистически значимое различие между группами в тесте «Встань и иди» (p=0,033) и по индексу Лекена (p=0,022). В обеих группах наблюдалось достоверное снижение суммарного индекса WOMAC. В группе ДЭНС положительная динамика всех подшкал была статистически значимой начиная со второго визита, тогда как в контрольной группе улучшение суммарного индекса WOMAC происходило только за счет подшкалы боли.

**Заключение.** ДЭНС – эффективный способ лечения ОА КС, уменьшающий интенсивность боли и улучшающий функцию суставов.

**Ключевые слова:** остеоартроз коленных суставов; динамическая электронейростимуляция; чрескожная электронейростимуляция; терапия «ДиаДЭНС-ПК».

**Для ссылки:** Лесняк ОМ, Кадочникова ЕЮ, Алексеева ЛИ и др. Эффективность динамической электронейростимуляции при остеоартрозе коленных суставов (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):281–288.

## EFFICIENCY OF DYNAMIC ELECTRONEUROSTIMULATION IN KNEE OSTEOARTHRITIS: RESULTS OF A MULTICENTER RANDOMIZED STUDY

Lesnyak O.M.<sup>1,6</sup>, Kadochnikova E.Yu.<sup>1</sup>, Alekseeva L.I.<sup>2</sup>, Dydykina I.G.<sup>3</sup>, Ershova O.B.<sup>3</sup>, Zaitseva E.M.<sup>2</sup>, Korotkova T.A.<sup>2</sup>, Popova T.A.<sup>4</sup>, Sukhareva M.L.<sup>2</sup>, Taskina E.A.<sup>2</sup>, Khodyrev V.N.<sup>1</sup>, Sharapova E.P.<sup>2</sup>, Solodovnikov A.G.<sup>1</sup>, Vlasov A.A.<sup>5</sup>

Dynamic electroneurostimulation (DENS) is a type of percutaneous electroneurostimulation with a differentiation approach to choosing exposure areas and to optimizing electrocutaneous therapeutic action on the reflexogenic areas and acupuncture points for analgesia and for the treatment of functional disorders.

**Objective:** to study the clinical efficiency and safety of therapy using a DiaDENS-PC apparatus in the treatment of knee osteoarthritis (OA).

**Subjects and methods.** A multicenter randomized double-blind placebo-controlled study was conducted in 132 knee OA patients with pain value above 40 mm on visual analogue scale (VAS) and Lequesne's index of 4–12. In a study group (n = 66), DENS was carried out with a DiaDENS-PC apparatus using a trailing electrode applicator to the knee target in a Therapy stimulation mode at a frequency 77 Hz, a power of 15 units. In the placebo group, the similar procedure was performed with a switched-on placebo apparatus that did not differ in appearance from the working apparatus; but produced no electrical pulses. The treatment cycle consisted of 10 sessions lasting 30 min. Changes in Lequesne's algofunctional index were primary end point. The results of the Get-Up to Go test (in seconds) and changes pain on VAS and WOMAC were used as secondary end points.

**Results and discussion.** Both groups showed a statistically significant reduction of pain and improvement of Get-Up and to Go test results by the end of the treatment course (p < 0.0001). There was a statistically significant difference in pain in the compared groups after a treatment session during the first (p = 0.037) and second (p = 0.010) visits. The analgesic effect of therapy was observed to persist in the DENS group 2 weeks (p = 0.006) and 1 month (p = 0.070)

after treatment termination. After 10 sessions, there was a statistically significant difference between the groups in the Get-Up and Go test ( $p = 0.033$ ) and Lequesne's index ( $p = 0.022$ ). Both groups exhibited a significant decrease in the total WOMAC scores. In the DENS group, positive changes in all subscales were statistically significant starting from the second visit whereas in the control group, the total WOMAC scores improved only at the expense of the pain subscale.

**Keywords:** knee osteoarthritis; dynamic electroneurostimulation; percutaneous electroneurostimulation; therapy with DiaDENS-PC.

**For reference:** Lesnyak OM, Kadochnikova EYu, Alekseeva LI, et al. Efficiency of dynamic electroneurostimulation in knee osteoarthritis: Results of a multicenter randomized study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):281–288 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-281-288>

Остеоартроз (ОА) — самое частое заболевание суставов [1]. В России распространенность ОА с преимущественным поражением коленных (КС) и/или тазобедренных суставов составляет 13%. При этом доля пациентов с ОА составляет до 75% всех обращений к ревматологу, 35% — к хирургу и 20% — к терапевту [2]. Проблема ОА крупных суставов актуальна в клинической медицине не только из-за его высокой распространенности, но и в связи со значительными функциональными нарушениями, а также негативным влиянием на качество жизни пациентов, обусловленными этим заболеванием [1].

Лечение ОА включает медикаментозные и немедикаментозные методы. До сих пор эффективное купирование боли, одного из основных симптомов ОА, является первоочередной задачей терапии данного заболевания. Наиболее часто с этой целью используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [3], применение которых довольно часто (в 27% случаев) сопровождается неблагоприятными реакциями (НР) [3]. Вследствие этого актуален поиск новых, в том числе немедикаментозных, методов лечения ОА, обладающих анальгетическим эффектом.

Электронеуростимуляция — метод физиотерапии, заключающийся в лечебном применении импульсных токов для восстановления деятельности органов и тканей, утративших нормальную функцию [4]. Чрескожная электронеуростимуляция (ЧЭНС) — вариант электронеуростимуляции, оказывающий воздействие преимущественно на чувствительные афферентные проводники. В свою очередь, динамическая электронеуростимуляция (ДЭНС) — способ ЧЭНС, заключающийся в воздействии на рефлексогенные зоны и акупунктурные точки импульсами электрического тока, форма которых зависит от динамики изменения полного электрического сопротивления (импеданса) в подэлектродном участке кожи и меняется в процессе процедуры. Это обстоятельство минимизирует эффект адаптации (привыкания) возбудимых тканей к стимуляции и, следовательно, позволяет применять ДЭНС длительное время без потери эффекта. Воздействие на рецепторный аппарат кожных покровов, биологически активные точки, на чувствительные афферентные проводники в зоне боли осуществляется очень короткими по длительности (400 мкс) нейроподобными по форме (биполярными) электрическими импульсами низкой частоты (10–200 Гц) и низкой интенсивности (в среднем 200–400 мкА) [4, 5]. Экспериментальные и клинические исследования по изучению механизмов действия ДЭНС были проведены Институтом рефлексотерапии Федерального научного клинико-экспериментального центра традиционных методов диагностики и лечения Минздрава России и ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» [4, 5].

При ОА КС ДЭНС действует на основные патогенетические звенья боли. Динамически изменяющаяся форма импульсов приводит к активации нервных волокон различ-

ного диаметра, что позволяет одновременно подавлять активность ноцицептивной системы и активировать антиноцицептивную систему. Существенную роль в формировании лечебного воздействия также играют психофизиологические феномены отвлечения и суггестивный эффект [4, 5].

Эффективность ЧЭНС при ОА КС была подтверждена в ряде клинических исследований, результаты которых были обобщены в метаанализе М. Osiri и соавт. [6]. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) С. G. T. Vance и соавт. [7] доказано, что ЧЭНС обладает анальгетическим действием, причем преимущественно за счет влияния на боль при движении, что способствует улучшению функции пораженного сустава. До настоящего времени было проведено единственное одноцентровое плацебоконтролируемое исследование эффективности ДЭНС при гонартрозе на небольшой группе пациентов. Авторы отметили улучшение в 96% случаев, в том числе в 44% — значительное, в контрольной группе улучшение отмечалось в 66% случаев, и в 33% оно было значительным. Полученный терапевтический эффект сохранялся до 6 мес у пациентов с умеренными и выраженными, свыше 6 мес — у больных с субклиническими и слабыми проявлениями синовита [8]. Следует отметить, что исследование опубликовано только в виде тезисов, поэтому его методологическое качество оценить невозможно.

Нами ранее также было проведено пилотное одноцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое исследование эффективности и безопасности терапии аппаратом «ДиаДЭНС-ПК» в лечении ОА КС с включением 58 пациентов [9, 10]. Было продемонстрировано, что 10 процедур ДЭНС превосходят плацебо (ПЛ) по влиянию на интенсивность боли и функцию суставов. Терапевтический эффект был наиболее выраженным к шестой-десятой процедуре.

Эти результаты позволили обосновать проведение данного многоцентрового исследования для их подтверждения. **Цель** исследования — изучить клиническую эффективность и безопасность ДЭНС в купировании боли и улучшении функции КС при ОА.

### Материал и методы

Настоящая работа представляет собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах. В каждом центре оно получило одобрение локального комитета по этике.

#### **Критерии включения больных в исследование:**

— женский пол, возраст 45 лет и старше, наличие ОА КС, соответствующего критериям Американской коллегии ревматологов (ACR): боль в КС в течение большинства дней последних 3 мес, утренняя скованность <30 мин, II–III рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence (рентгенография в пределах 6 мес до включения в исследование);

- боль в КС при ходьбе  $\geq 40$  мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- индекс Лекена от 4 до 12;
- прием НПВП в течение  $\geq 30$  дней за предшествующие 3 мес;
- информированное согласие;
- наличие возможности и желания выполнять указания врача.

**Критерии исключения:**

- боль в суставах, впервые возникшая в течение последних 3 нед;
- IV рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence;
- хирургическое вмешательство на КС в анамнезе;
- начало приема «хондропротекторов» менее чем за 3 мес до исследования;
- внутрисуставное и/или периартикулярное введение препаратов (включая препараты гиалуроновой кислоты) в любую область опорно-двигательного аппарата в течение 6 мес до включения в исследование;
- вторичный ОА на фоне других воспалительных и/или метаболических заболеваний суставов;
- тяжелые заболевания печени, почек, крови, сердечно-сосудистой системы, способные повлиять на выживаемость пациентов;
- имплантированный кардиостимулятор, так как электрические импульсы аппарата «ДиаДЭНС-ПК» могут нарушить его работу;
- признаки острого инфекционного заболевания;
- онкологическое заболевание на момент осмотра или в течение последних 5 лет;
- обширные повреждения кожи тела либо заболевания или повреждения кожи в области КС;
- алкогольная, наркотическая или медикаментозная зависимость;
- предубеждение к применению электротерапии, акупунктуры, невральная терапия;
- одновременное участие в другом клиническом испытании.

В исследовании приняли участие 132 пациента, по 66 в каждой группе. Расчет размера выборки производился с учетом ожидаемого снижения индекса Лекена на фоне лечения на 30%.

**Рандомизация, схема лечения.** С помощью компьютерной программы случайных чисел пациенты с ОА КС, соответствующие критериям включения, были рандомизированы на две группы. Основная получала стандартные сеансы ДЭНС на область КС. Использовался прибор «ДиаДЭНС-ПК» – электростимулятор чрескожный универсальный с электропунктурной диагностикой (регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № ФСР 2010/07915 от 31.05.2010). Воздействие проводилось с помощью выносного электрода – аппликатора в режиме стимуляции «Терапия», частота 77 Гц, уровень мощности – 15 единиц, продолжительность процедуры – 30 мин. Пациентам группы ПЛ проводилась идентичная процедура включенным аппаратом-ПЛ, который по внешним признакам ничем не отличался от работающего. Все звуковые сигналы, надписи на дисплее были аналогичными, однако аппарат-ПЛ не продуцировал электрические импульсы. Продолжительность лечения –

10 процедур с возможными перерывами на выходные и праздники, но не более 3 дней.

Все пациенты, включенные в исследование, были предупреждены, что во время процедуры они могут испытывать легкое покалывание в области расположения электродов или не испытывать никаких ощущений.

После окончания лечения для оценки продолжительности клинического эффекта пациент оставался под наблюдением в течение месяца. Очные визиты проводились через 2 нед и 1 мес после окончания лечения. Оценка жалоб и данных объективного исследования в каждом центре проводилась независимым врачом ревматологом, который не знал, кому из больных проводилась ДЭНС, а кому ПЛ-процедура.

Рандомизация и лечение в каждом центре осуществлялись врачом или медсестрой, которые знали о характере процедур. Они вели журнал, недоступный для других участников исследования. Журнал передавался по окончании исследования координатору для дальнейшего анализа.

**Оценка эффективности и безопасности.** В качестве сустава-мишени выбирался КС с наиболее интенсивной болью. Для оценки эффективности лечения были выбраны показатели в соответствии с рекомендациями третьей конференции OMERACT III (Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials, 1996) и ORS (Osteoarthritis Research Society) по дизайну и проведению клинических исследований при ОА [4–8, 11, 12]. Основным показателем эффективности служила динамика индекса Лекена. Расчет выборки производился, исходя из ожидаемого его снижения на 30% по сравнению с последним визитом.

Оценка эффективности осуществлялась во время шести визитов пациента в исследовательский центр, которые проводились соответственно во время 1, 3, 6, 10-й (последней) процедур, а также через 2 нед и 1 мес после окончания лечения (табл. 1).

Оценка индекса Лекена проводилась во время 1, 4, 6-го визитов, оценка эффективности лечения врачом и пациентом – во время 4-го визита [14]. Во время каждого визита до и после процедуры, а также при 5-м и 6-м визитах после окончания лечения оценивали боль по ВАШ и функциональную способность по тесту «Встань и иди». Для проведения этого теста пациенту предлагалось посидеть на стуле в удобной позе в течение 5 мин, затем встать со стула и пройти по прямой 5 м. Время прохождения теста определялось по секундомеру. Во время 1, 2, 3-го визитов до, а 4-го визита – после процедуры лечения проводилась оценка индекса WOMAC [13].

При анализе индивидуальной переносимости и безопасности лечения проводилось измерение артериального давления и пульса после пребывания минимум 5 мин в положении сидя, до и после процедуры, а также осуществлялся опрос пациентов, в том числе о замеченных ими дополнительных эффектах – возможных изменениях сна, настроения, работоспособности и др.

**Характеристика пациентов, включенных в исследование.** В исследование вошли 132 женщины в возрасте от 46 до 82 лет, преимущественно имевшие повышенную массу тела, сопутствующую патологию и получавшие по этому поводу соответствующую терапию (табл. 2). Каждая третья пациентка имела также ОА тазобедренных суставов, 40%

Таблица 1 Схема оценки эффективности лечения аппаратом ДЭНС при ОА КС

Визит	Процедура	Время проведения оценки	Параметры оценки эффективности лечения				
			боль по ВАШ	тест «Встань и иди»	индекс WOMAC	индекс Лекена	потребность в НПВП
1	№ 1	До процедуры	+	+	+	+	+
		После процедуры	+	+			
2	№ 3	До процедуры	+	+	+		+
		После процедуры	+	+			
3	№ 6	До процедуры	+	+	+		+
		После процедуры	+	+			
4	№ 10	До процедуры	+	+			+
		После процедуры	+	+	+	+	+
5	Через 2 нед после окончания лечения	-	+	+	++		+
6	Через 1 мес после окончания лечения		+	+	++	+	+

всех включенных в исследование больных пользовались при ходьбе вспомогательным оборудованием. Группы были исходно сопоставимы по оцениваемым показателям, кроме возраста: пациенты группы ПЛ были старше пациентов группы ДЭНС в среднем на 3,2 года. В группе ДЭНС в два раза больше больных принимали НПВП по сравнению с группой контроля, хотя это различие статистически незначимо.

Досрочно завершили курс лечения в группе ДЭНС 4 (5,7%) пациента: один выбыл сразу после первого визита из-за боязни попасть в группу ПЛ, двое – на 7-м сеансе лечения в связи с усилением интенсивности болей, один – из-за развития тахикардии во время второго сеанса лечения. В группе ПЛ один пациент выбыл из-под наблюдения после первого визита по неуточненным об-

стоятельствам. Таким образом, общее количество досрочных завершений в группе ДЭНС – 4 (5,7%), в группе ПЛ – 1 (1,5%;  $p=0,366$ ).

Пациент считался закончившим лечение, если он получил хотя бы одну процедуру (Intention-to-treat analysis).

**Статистический анализ.** Статистический анализ был проведен с использованием лицензионного статистического пакета Stata 13, исходные данные вносились в MS Access двумя независимыми наборщиками. После проверки данных на полноту и непротиворечивость были рассчитаны основные параметры описательной статистики: для количественных данных – в виде среднего и стандартного отклонения, для качественных данных определялась частота признака. Проверка количественных данных на нормальность распределения была проведена при помощи теста Шапиро–Уилка. С учетом неоднозначных результатов теста на нормальность для сравнения двух групп между собой использовался критерий Манна–Уитни, а для сравнения значений показателя внутри группы во время разных визитов – парный критерий Вилкоксона. Для сравнения показателя внутри группы в динамике во время нескольких визитов использован непарметрический дисперсионный анализ повторных измерений по Фридману с последующим применением критерия множественных сравнений Данна. Для сравнения качественных данных в двух группах использован точный тест Фишера, для сравнения внутри группы в динамике – тест Мак-Нимара. Различия считались достоверными при  $p<0,05$ , все тесты проводились как двусторонние. Для дисперсионного анализа повторных измерений с применением критерия множественных сравнений применялась поправка Бонферрони.

Исследование проведено при финансовой и организационной поддержке Корпорации ДЭНАС МС.

### Результаты

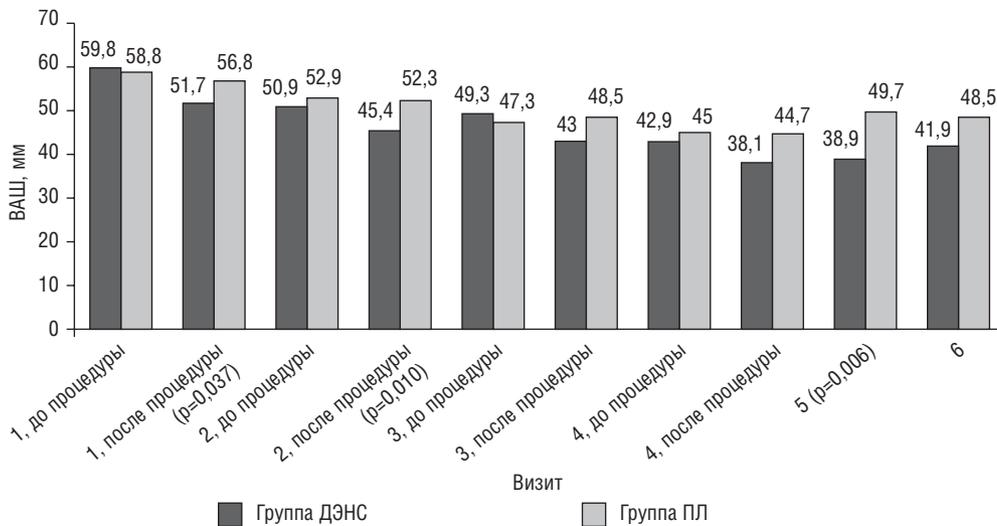
**Альгофункциональный индекс Лекена.** Статистически значимое снижение индекса Лекена на фоне лечения наблюдалось только в группе ДЭНС ( $p<0,0001$ ). Статистически значимые различия между группами были зарегистрированы уже к четвертому визиту ( $p=0,022$ ) и сохранялись к шестому (последнему) визиту ( $p=0,004$ ; табл. 3). Нам не удалось выявить различия по частоте снижения индекса Лекена на 30% и более: в группе ПЛ такая динамика зафиксирована у 6 (9,2%), а в группе ДЭНС – у 8 (12,4%) больных. При этом снижение индек-

Таблица 2 Характеристика пациентов,  $M\pm\delta$

Показатель	Группа ДЭНС (n=66)	Группа ПЛ (n=66)	p
Возраст, годы	63,3±8,3	66,5±8,7	0,039
Масса тела, кг	82,5±17,3	76,9±17,4	0,085
Рост, см	159,9±7,0	164,8±37,5	0,559
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,3±6,5	30,3±4,6	0,098
Индекс Лекена, баллы	10,2±2,3	9,8±1,9	0,381
Боль по ВАШ, мм	59,8±14,5	58,8±13,9	0,716
Тест «Встань и иди», с	9,8±2,8	9,9±3,6	0,897
Индекс WOMAC, баллы:	44,6±15,9	45,5±16,5	0,902
подшкала боли	43,6±16,9	47,7±15,9	0,177
подшкала скованности	44,0±21,9	40,7±23,4	0,344
подшкала повседневной активности	46,2±17,5	48,2±16,4	0,553
Прием НПВП на момент включения в исследование, n (%)	15 (22,7)	7 (10,6)	0,101

Таблица 3 Динамика индекса Лекена на фоне лечения,  $M\pm\delta$

Визит	Группа ДЭНС	Группа ПЛ	p (различие между группами)
1	10,2±2,3	9,8±2,0	0,381
4	8,5±2,2	9,5±2,5	0,022
6	8,6±2,3	9,9±2,5	0,004
p (динамика внутри группы)	<0,0001	0,348	



**Рис. 1.** Динамика интенсивности боли по ВАШ, мм. В случае статистически значимых различий между двумя сравниваемыми группами приведены значения p

кса Лекена вне зависимости от величины в группе ДЭНС отмечалось достоверно чаще, чем в контроле (60,6 и 30,3% соответственно).

**Боль по визуальной аналоговой шкале.** В обеих группах наблюдалось статистически значимое уменьшение боли к окончанию курса лечения ( $p < 0,0001$ ). Вместе с тем при использовании ДЭНС в отличие от контроля боль уменьшалась на 5–8 мм по ВАШ после каждой процедуры, на которой производилось измерение. Максимальное снижение боли наблюдалось после 1-й и 3-й процедур ДЭНС (рис. 1).

К началу следующего визита, во время которого производилось измерение, интенсивность боли в группах выравнивалась, но после процедуры она вновь была меньше в группе ДЭНС. Статистически значимое различие между группами по этому показателю было отмечено при первом ( $p = 0,037$ ) и втором ( $p = 0,010$ ) визитах (соответственно 1-я и 3-я процедуры).

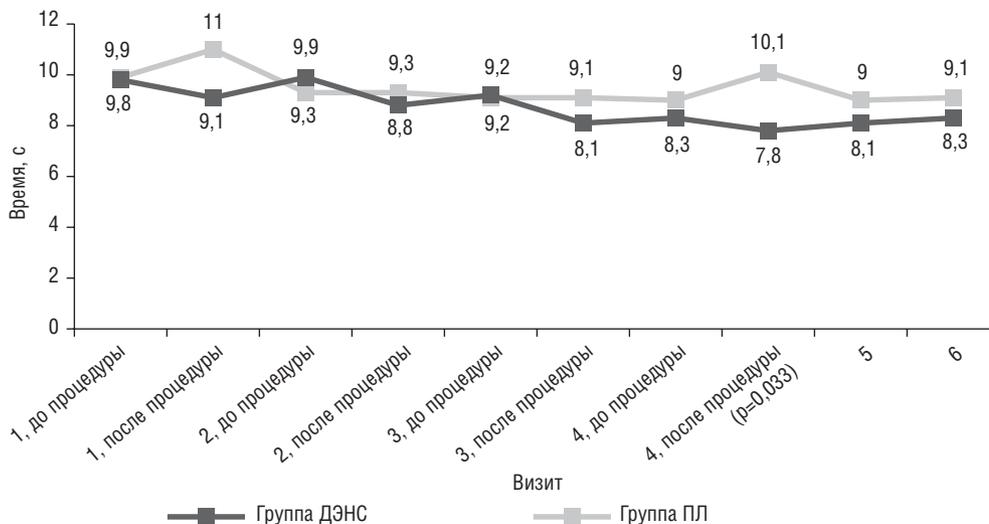
В целом, к концу исследования в группе ДЭНС боль уменьшилась на 36%, а в группе ПЛ – на 24%. В группе ДЭНС через 2 нед после завершения курса лечения аналь-

гетический эффект был значительно более выражен, чем в контроле ( $p = 0,006$ ), однако через 1 мес различия были недостоверны ( $p = 0,070$ ).

**Тест «Встань и иди».** В обеих группах наблюдалась достоверная положительная динамика результатов теста «Встань и иди» на фоне лечения ( $p < 0,0001$ ). По окончании всех 10 процедур лечения, во время 4-го визита, в группе ДЭНС зафиксированы достоверно более благоприятные результаты, чем в контроле ( $p = 0,033$ ; рис. 2).

**WOMAC.** Статистически значимых различий между группами по суммарному индексу WOMAC и по отдельным подшкалам не было зарегистрировано (рис. 3). В обеих группах отмечалось достоверное снижение суммарного индекса в процессе лечения, по сравнению с первым визитом: в группе ПЛ – начиная с 3-го визита ( $p_{1-3} < 0,001$ ), а в группе ДЭНС – со 2-го визита ( $p_{1-2} = 0,008$ ).

Суммарный индекс WOMAC в группе ПЛ уменьшился к концу лечения на 20%, тогда как в группе ДЭНС – на 23,8%. Через 1 мес после окончания лечения



**Рис. 2.** Динамика теста «Встань и иди» в группах, с

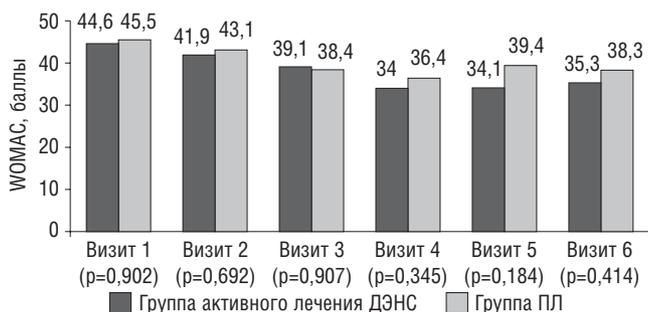
в группе ДЭНС отмечено уменьшение индекса, по сравнению с исходными данными, на 20,9%, в группе ПЛ – на 15,9%.

Вместе с тем анализ показал, что в контроле улучшение суммарного индекса WOMAC происходило в основном за счет подшкалы боли. Убедительной динамики по скованности в группе ПЛ зарегистрировано не было. Статистически значимая положительная динамика повседневной активности зафиксирована во время 3-го и 4-го визитов. При этом в группе ДЭНС положительная динамика всех подшкал была статистически значимой, начиная со 2-го визита (табл. 4).

**Использование нестероидных противовоспалительных препаратов.** Частота использования НПВП в исследуемых группах существенно не различалась (рис. 4).

**Оценка эффективности лечения пациентом и врачом.**

В группе ДЭНС больные и врачи значительно чаще оценивали результат лечения как улучшение и значительное



**Рис. 3.** Динамика суммарного индекса WOMAC в исследуемых группах (баллы), p – различия между группами во время каждого визита

улучшение, чем в контроле (84,2 и 57,4%, p=0,004; 76,8 и 45,6%, p<0,0001 соответственно).

**Переносимость лечения.** НР в группе ДЭНС отмечались у 4 больных. У трех из них лечение было прекращено из-за НР: в одном случае – после первой процедуры из-за тахикардии и в двух – после 7-го сеанса из-за усиления боли. У одного пациента отмечался эпизод аллергического дерматита, предположительно на кожный крем (лечение не прерывалось).

В группе ПЛ НР зарегистрированы у трех больных: у двух из них во время 3-го и 4-го визитов отмечались головные боли после процедуры; у одного во время 3-го визита появились высыпания на коже под электродами (в анамнезе подобные явления отмечались на контакт с металлическими электродами). Все продолжили участие в исследовании.

### Обсуждение

Уменьшение интенсивности боли в суставах, улучшение подвижности в них и расширение физической активности пациента являются важными целями лечения ОА. Они получены, в частности, при использовании ЧЭНС [15–17]. ДЭНС – более совершенный вариант ЧЭНС, который обеспечивает накопление эффекта в процессе курсового лечения и более длительное последствие [4].

Проведенные до настоящего времени исследования эффективности ДЭНС при ОА КС имели невысокое методологическое качество [8]. Ранее нами в пилотном одноцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании были продемонстрированы улучшение функционального состояния суставов и снижение боли на фоне использования ДЭНС [9]. Настоящая работа является первым многоцентровым рандомизиро-

**Таблица 4** Динамика изменения суммарного индекса и подшкал WOMAC на фоне лечения, мм, M±δ

Показатель/визит	Динамика		p между группами
	группа ДЭНС	группа ПЛ	
Индекс WOMAC/2	-3,0±12,9 (p <sub>1-2</sub> =0,008)	-2,4±10,8 (p <sub>1-2</sub> =0,88)	0,476
Боль/2	-3,4±15,8 (p <sub>1-2</sub> =0,013)	-4,9±10,1 (p <sub>1-2</sub> <0,001)	0,966
Скованность/2	-3,8±18,9 (p <sub>1-2</sub> =0,026)	-1,3±20,3 (p <sub>1-2</sub> =0,823)	0,159
Повседневная активность/2	-1,8±12,9 (p <sub>1-2</sub> =0,012)	-1,1±10,6 (p <sub>1-2</sub> =0,301)	0,110
Индекс WOMAC/3	-5,3±14,7 (p <sub>1-3</sub> =0,001)	-6,7±13,2 (p <sub>1-3</sub> <0,001)	0,799
Боль/3	-5,9±17,3 (p <sub>1-3</sub> =0,004)	-9,7±15,2 (p <sub>1-3</sub> <0,001)	0,414
Скованность/3	-6,8±21,7 (p <sub>1-3</sub> =0,002)	-5,7±19,0 (p <sub>1-3</sub> =0,024)	0,432
Повседневная активность/3	-3,2±15,3 (p <sub>1-3</sub> =0,027)	-4,9±13,7 (p <sub>1-3</sub> =0,020)	0,901
Индекс WOMAC/4	-10,5±16,9 (p <sub>1-4</sub> <0,0001)	-8,5±17,8 (p <sub>1-4</sub> =0,002)	0,242
Боль/4	-10,8±18,2 (p <sub>1-4</sub> <0,0001)	-11,5±17,9 (p <sub>1-4</sub> <0,001)	0,899
Скованность/4	-12,0±21,9 (p <sub>1-10</sub> <0,001)	-6,4±24,3 (p <sub>1-4</sub> =0,059)	0,083
Повседневная активность/4	-8,8±18,7 (p <sub>1-4</sub> <0,0001)	-7,7±18,1 (p <sub>1-4</sub> =0,008)	0,337
Индекс WOMAC/5	-11,6±18,1 (p <sub>1-5</sub> <0,0001)	-6,4±16,9 (p <sub>1-5</sub> =0,045)	0,242
Боль/5	-11,8±19,9 (p <sub>1-5</sub> <0,001)	-9,8±18,4 (p <sub>1-5</sub> =0,004)	0,248
Скованность/5	-13,4±24,4 (p <sub>1-5</sub> <0,001)	-4,0±24,1 (p <sub>1-5</sub> =0,236)	0,052
Повседневная активность/5	-10,9±17,6 (p <sub>1-5</sub> =0,002)	-7,4±18,0 (p <sub>1-5</sub> =0,149)	0,279
Индекс WOMAC/6	-11,6±18,1 (p <sub>1-6</sub> <0,0001)	-6,4±16,9 (p <sub>1-6</sub> <0,0001)	0,242
Боль/6	-10,9±21,2 (p <sub>1-6</sub> <0,001)	-11,3±20,0 (p <sub>1-6</sub> =0,003)	0,699
Скованность/6	-13,0±21,0 (p <sub>1-6</sub> <0,001)	-5,1±25,3 (p <sub>1-6</sub> =0,177)	0,132
Повседневная активность/6	-8,6±20,1 (p <sub>1-6</sub> =0,007)	-5,9±16,9 (p <sub>1-6</sub> =0,059)	0,361

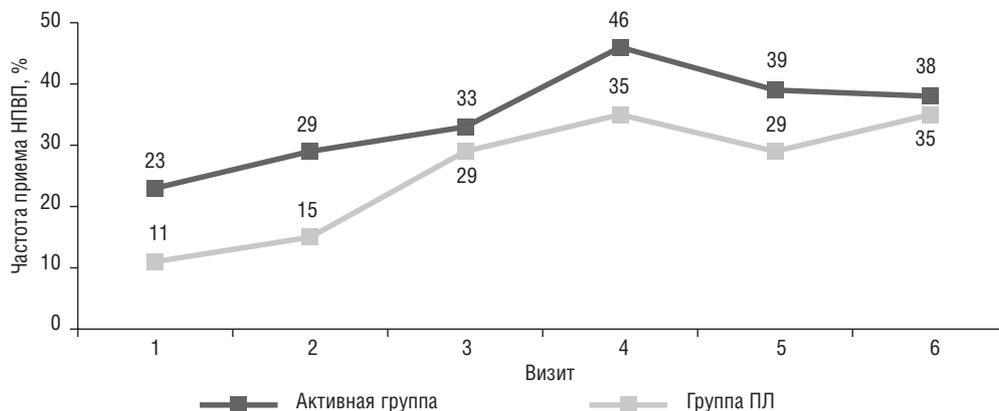


Рис. 4. Частота использования НПВП, %

ванным плацебоконтролируемым двойным слепым исследованием по изучению эффективности ДЭНС в лечении ОА КС.

Использование ДЭНС у наших больных позволяло быстро получить хороший анальгетический эффект — положительная динамика боли по ВАШ регистрировалась сразу после каждой процедуры. Хотя к началу следующей процедуры боль усиливалась вновь, после сеанса лечения в группе ДЭНС эффект был более выражен, чем в контроле. Эти различия не всегда были статистически значимы. Однако через 2 нед после окончания лечения боль в группе ДЭНС была менее интенсивна, чем в контроле. При этом частота использования НПВП в обеих группах существенно не различалась.

Функция сустава улучшалась несколько медленнее. По окончании всех 10 процедур динамика альгофункционального индекса Лекена, а также времени выполнения теста «Встань и иди» была значительно более благоприятна в группе ДЭНС, что свидетельствовало о лучшем функциональном состоянии этих пациентов. Различия между группами по WOMAC были не столь выраженными. В группе ДЭНС, начиная со второго визита, наблюдалась статистически значимая положительная динамика индекса и отдельных подшкал WOMAC, тогда как в группе ПЛ существенное улучшение отмечалось только по подшкале боли. Вместе с тем статистически значимых различий между группами при анализе WOMAC не наблюдалось.

Эффективность ДЭНС по мнению врачей и больных была выше, чем в группе ПЛ. Больные хорошо переносили ДЭНС, и частота НР не отличалась от таковой в контроле.

Следует отметить ограничения нашего исследования. Мы не наблюдали достоверных различий по основному показателю эффективности — частоте снижения индекса Лекена на 30% и более. Однако любое снижение индекса Лекена в группе ДЭНС наблюдалось значительно чаще, чем в контроле (60,6 и 30,3% соответственно). Кроме того, нам не удалось продемонстрировать статистически значимые различия по WOMAC.

Важно также, что при проведении данного исследования мы использовали стандартный уровень мощности аппарата в 15 единиц для того, чтобы не демаскировать ПЛ. В то же время при обычной процедуре ДЭНС мощность индивидуально доводят до 20–25, иногда 30 единиц до появления у пациента стойкого ощущения покалыва-

ния, поскольку именно в этих условиях отмечается наиболее выраженный обезболивающий эффект [4, 5]. Нам же необходимо было провести процедуры так, чтобы больной не мог отличить активное лечение от ПЛ. Таким образом, эффективность лечения в данном исследовании продемонстрирована при минимальной мощности ДЭНС, в условиях обычной практики при повышении мощности она могла бы быть выше.

В целом проведенное исследование продемонстрировало хороший и быстрый анальгетический эффект от процедур ДЭНС аппаратом «ДиаДЭНС-ПК» при ОА КС. К концу курса из 10 процедур отмечалось улучшение функционального состояния суставов, что может быть обусловлено обезболивающим эффектом ДЭНС. Полученные результаты показывают, что ДЭНС может быть дополнительным симптоматическим средством при лечении гонартроза.

#### Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения кандидатской диссертации Е.Ю. Кадочниковой «Клиническая эффективность и безопасность лечения остеоартроза коленных суставов чрескожной электронейростимуляцией ДиаДЭНС ПК», утвержденной ученым советом ГБОУ ВПО УГМУ в 2010 г. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проводилось при финансовой и организационной поддержке корпорации ДЭНАС МС. Концепция и дизайн исследования разработаны О.М. Лесняк, Л.И. Алексеевой, А.А. Власовым и Е.Ю. Кадочниковой. Статистическая обработка проводилась А.Г. Солодовниковым. Организацию и проведение пилотного исследования, обработку материала основного исследования, подготовку обзора литературы и рукописи статьи осуществляла Е.Ю. Кадочникова. Остальные авторы проводили клиническое исследование и принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Настоящее исследование было представлено в виде устных докладов на 16-м Европейском конгрессе по физической и реабилитационной медицине (3–6 июня 2008 г., Брюгге, Бельгия) и на Съезде ревматологов России (май 2013 г., Москва), постерного доклада на V Российском конгрессе по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (ноябрь 2013 г., Москва), II Евразийском конгрессе ревматологов 20–23 мая 2014 г., Москва.

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонова ВА, Фоломеева ВА, Эрдес Ш. Ревматические болезни в России в начале XXI века. Научно-практическая ревматология. 2003;(1):6–10 [Nasonova VA, Folomeeva VA, Erdes Sh. Rheumatic diseases in Russia in the beginning of the XXI century. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;(1):6–10 (In Russ.)].
- Галушко ЕА, Большакова ТЮ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;(1):11–7 [Galushko EA, Bolshakova TY, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among the adult population of Russia according to epidemiological studies (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;(1):11–7 (In Russ.)].
- Лесняк ОМ. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006. С. 19, 68 [Lesnyak OM. *Osteoartrit. Diagnostika i vedenie bol'nykh osteoartritom kolennykh i tazobedrennykh sustavov. Klinicheskie rekomendatsii* [Osteoarthritis. Diagnosis and management of patients with osteoarthritis of the knee and hip joints. Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. P. 19, 68].
- Разумов АН, Василенко АМ, Бобровницкий ИП и др. Динамическая электронейростимуляция. Учебное пособие. Екатеринбург; 2008. 138 с. [Razumov EN, Vasilenko AM, Bobrowniki FE, et al. *Dinamicheskaya elektroneirostimulyatsiya. Uchebnoe posobie* [Dynamic electroneurostimulation. The tutorial]. Ekaterinburg; 2008. 138 p.].
- Мейзеров ЕЕ, Ардашинская ГА, Чернышов ВВ. ДЭНС при болевых синдромах. Рефлексотерапия. 2005;(1):32–4 [Meizerov EE, Ardashinskaya GA, Chernyshov VV. DENS in pain syndromes. *Refleksoterapiya*. 2005;(1):32–4 (In Russ.)].
- Osiri M, Welch V, Brosseau L, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis (Review). A reprint of a Cochrane review. *The Cochrane Library*. 2007. Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>
- Vance CGT, Rakel BA, Blodgett NP. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, pain sensitivity, and function in people with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Physical Therapy*. 2012;92(7):898–910. doi: 10.2522/ptj.20110183
- Корышев ВИ, Хан МА, Черемхин КЮ и др. Применение динамической электронейростимуляции при остеоартрозе коленных суставов, VII Московская ассамблея «Здоровье столицы»: Тезисы докладов. Москва; 2008. P. 173 [Koryshev VI, Khan MA, Cheremin KY, et al. *Primenenie dinamicheskoi elektroneirostimulyatsii pri osteoartrtoze kolennykh sustavov, VII Moskovskaya assambleya «Zdorov'e stolitsy»: Tezisy dokladov* [Use dynamic electroneurostimulation in osteoarthritis of the knee, VII Moscow Assembly «Health capital»: The abstracts]. Moscow; 2008. P. 173].
- Власов АА, Кадочникова ЕЮ, Лесняк ОМ. ДиаДЭНС-ПК при остеоартрозе коленных суставов. Уральский медицинский журнал. 2009;2(56):27–31. [Vlasov AA, Kadochnikova EY, Lesnyak OM. DiaDENS-PC in osteoarthritis of the knee. *Ural Medical Journal*. 2009;2(56):27–31 (In Russ.)].
- Lesnyak O, Kadochnikova E, Vlasov A. Randomized placebo-controlled trial on efficacy of dynamic electroneurostimulation in knee osteoarthritis. In: Proceedings of the 16th Congress of Physical and Rehabilitation Medicine (Belgium, Brugge, 3–6 June, 2008), pp.23–25.
- Brooks P, Hochberg M. Outcome measures and classification criteria for the rheumatic diseases. A compilation of data from OMERACT (Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials), ILAR regional leagues and other groups. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:896–906. doi: 10.1093/rheumatology/40.8.896
- Tugwell P, Boers M, Brooks P, et al. OMERACT: an international initiative to improve outcome measurement in rheumatology. *Trials*. 2007 Nov 26;8:38. doi: 10.1186/1745-6215-8-38
- Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):483–9. doi: 10.1136/ard.2009.113100
- Lequesne M, Mery C, Samson M. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation-value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol*. 1987;65:85–9. doi: 3109/03009748709102182
- Leung MC, Poon NMM. The effects of electro-acupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation on patients with painful osteoarthritic knees: a randomized, controlled trial with follow-up evaluation. *J Altern Complement Med*. 2003;9(5):641–9. doi: 10.1089/107555303322524490
- Itoh K, Itoh S, Katsumi Y. A pilot study on using acupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation to treat chronic non-specific low back pain. *Chin Med*. 2008 Feb 29;3:2. doi: 10.1186/1749-8546-3-2
- Pearl PW, Law P, Gladys L, et al. Optimal stimulation frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation on people with knee osteoarthritis. *J Rehabil Med*. 2004;36:220–5. doi: 10.1080/16501970410029834

# Инфекционный эндокардит в практике ревматолога: вопросы клинической картины и диагностики

Белов Б.С., Тарасова Г.М.

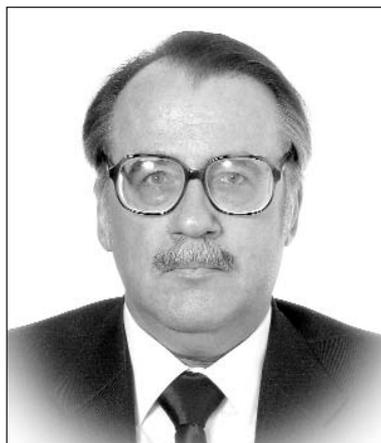
ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

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

**Контакты:** Борис Сергеевич Белов;  
[belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

**Contact:** Boris Belov;  
[belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

Поступила 15.01.15



**Б.С. Белов** – руководитель лаборатории изучения роли инфекции при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



**Г.М. Тарасова** – старший научный сотрудник лаборатории изучения роли инфекции при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

## Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Определение, эпидемиология, современная классификация, этиология инфекционного эндокардита (ИЭ).
2. Клиническая картина болезни.
3. Диагностика и дифференциальный диагноз ИЭ.

В настоящее время проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) сохраняет свое значение для клиницистов разных специальностей, в том числе для ревматологов. Характерной чертой современного ИЭ является его полиэтиологичность, обусловленная широким спектром возбудителей. В лекции подробно освещены клиническая картина болезни, а также данные лабораторных и инструментальных исследований. Представлены современные международные диагностические критерии ИЭ. Выраженный клинический полиморфизм, стертость симптоматики, моносиндромный дебют в виде масок – все это повышает значение дифференциальной диагностики ИЭ, особенно на ранних стадиях болезни. Излагаются основные подходы к разграничению ИЭ с вызывающими наибольшие дифференциально-диагностические проблемы заболеваниями

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит; классификация; клиническая картина; диагностика; дифференциальная диагностика.

**Для ссылки:** Белов БС, Тарасова ГМ. Инфекционный эндокардит в практике ревматолога: вопросы клинической картины и диагностики. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):289–298.

## INFECTIVE ENDOCARDITIS IN A RHEUMATOLOGIST'S PRACTICE: ISSUES OF ITS CLINICAL PRESENTATION AND DIAGNOSIS

Belov B.S., Tarasova G.M.

At present, the problem of infective endocarditis (IE) remains relevant for clinicians of different specialties, including rheumatologists. The distinctive feature of present-day IE is its polyetiological pattern due to a broad spectrum of pathogens. The lecture highlights in detail clinical picture of the disease, laboratory and instrumental findings. It presents current international diagnostic criteria for IE. The obvious clinical polymorphism, subtle symptoms, and monosyndromic onset as masks, all increases the significance of differential diagnosis of IE, in early disease stages in particular. Main approaches to differentiating IE from diseases posing the greatest differentially diagnostic challenges are set forth.

**Keywords:** infective endocarditis; classification; clinical presentation; diagnosis; differential diagnosis.

**For reference:** Belov BS, Tarasova GM. Infective endocarditis in a rheumatologist's practice: Issues of its clinical presentation and diagnosis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(3):289–298 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-289-298>

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на клапанах сердца, пристеночном эндокарде, реже — на эндотелии аорты и крупных артерий, протекающее с возможной генерализацией септического процесса и развитием иммунопатологических проявлений.

В современных условиях проблема ИЭ сохраняет свою значимость для клиницистов разных специальностей, в том числе и ревматологов. Заболевание регистрируется во всех странах мира и в различных климатогеографических зонах. Заболеваемость, по данным разных авторов, составляет от 1,5 до 11,6 случая на 100 тыс. населения в год. Среди госпитализированных пациентов на долю ИЭ приходится 0,17–0,26%. Мужчины поражаются в 1,5–3 раза чаще женщин, а в возрастной популяции старше 60 лет это соотношение достигает 8:1. Средний возраст заболевших составляет 43–50 лет. В последнее время отмечается четкая тенденция к нарастанию частоты заболевания у лиц пожилого и старческого возраста. Это объясняется, с одной стороны, «постарением» населения в развитых странах, а также в России. С другой стороны, в этой группе пациентов значительно чаще отмечаются факторы, предрасполагающие к развитию ИЭ (см. ниже).

### Классификация

В табл. 1 представлены категории ИЭ, выделяемые в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества (ESC) 2009 г. [1].

### Этиология

В доантибиотическую эру ведущие позиции в этиологии ИЭ занимали зеленящие стрептококки (*Streptococcus viridans*), на долю которых приходилось до 90% случаев заболевания. С начала 1970-х годов, наряду с широким внедрением в клиническую практику антибиотиков, нарастанием числа инвазивных диагностических и лечебных манипуляций, интенсивным развитием кардиохирургии и, с другой стороны, распространением потребления наркотиков, существенно повысилась этиологическая роль стафилококков и грамотрицательных микроорганизмов. Длительное (в ряде случаев — необоснованное) лечение антибиотиками, глюкокортикоидами и цитостатиками, более широкое применение парентерального питания привели в последние годы к нарастанию частоты грибкового ИЭ. Развитие и усовершенствование микробиологических и серологических методов исследования позволили выявить целый ряд редких возбудителей ИЭ (риккетсии, хламидии, легионеллы, бруцеллы).

В настоящее время на долю стафилококков и стрептококков приходится около 80% случаев ИЭ с вариациями частот в зависимости от форм болезни (табл. 2, 3). В целом же современный ИЭ представляет собой полиэтиологичное заболевание, возникновение и развитие которого могут быть обусловлены возбудителями, составляющими чрезвычайно обширный перечень, пополняемый практически ежегодно.

### Клиническая картина

В настоящее время является общепризнанным выделение острого и подострого вариантов течения ИЭ.

Таблица 1 Классификация и дефиниции ИЭ

<i>ИЭ в зависимости от локализации инфекции, наличия или отсутствия внутрисердечного устройства (материала)</i>	
Левосторонний ИЭ нативного (собственного) клапана	
Левосторонний ИЭПК:	
– ранний ИЭПК (<1 года после клапанной операции)	
– поздний ИЭПК (>1 года после клапанной операции)	
Правосторонний ИЭ	
ИЭ, связанный с внутрисердечными устройствами (кардиостимулятор или кардиовертер-дефибриллятор)	
<i>ИЭ в зависимости от формы приобретения</i>	
ИЭ, связанный с оказанием медицинской помощи:	
– нозокомиальный (внутрибольничный, госпитальный): появление первых симптомов ИЭ более чем через 48 ч от момента госпитализации	
– ненозокомиальный (негоспитальный): появление первых симптомов ИЭ в течение менее чем 48 ч от момента госпитализации у пациента, получавшего следующую медицинскую помощь:	
1) сестринский уход на дому, внутривенное введение препаратов (включая химиотерапию), гемодиализ – в течение 30 дней до появления первых симптомов ИЭ; или	
2) экстренная госпитализация за 90 дней до первых проявлений ИЭ; или	
3) проживание в домах престарелых или длительное нахождение в хосписах хронически больных	
Внебольничный ИЭ: появление первых симптомов болезни в течение не более 48 ч от момента госпитализации у больного, не удовлетворяющего критериям инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи	
ИЭ, связанный с внутривенным введением лекарственных препаратов (наркоманы):	
– ИЭ у активного внутривенного наркомана без других источников инфицирования	
<i>Активный ИЭ</i>	
ИЭ с персистирующей лихорадкой и позитивной культурой крови; или	
Морфологические признаки активного воспаления, обнаруженные при операции; или	
Пациент, все еще получающий антибактериальную терапию; или	
Гистопатологические доказательства активного ИЭ	
<i>Повторный ИЭ</i>	
Рецидив: повторные эпизоды ИЭ, вызванные теми же микроорганизмами менее чем через 6 мес после первичного инфицирования	
Повторное инфицирование: инфицирование другими возбудителями или повторные эпизоды ИЭ, вызванные теми же бактериями более чем через 6 мес после первичного инфицирования	

**Примечание.** ИЭПК – ИЭ протезированного клапана.

**Таблица 2** Частота основных возбудителей у различных категорий больных ИЭ нативных (собственных) клапанов [2]

Патогены	Частота, %			
	внебольничный ИЭ	ИЭ, связанный с медпомощью		ИЭ наркоманов
		нозокомиальный	ненозокомиальный	
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	47	42	81
Коагулазо-негативные стафилококки	6	15	25	3
Зеленящие стрептококки	28	11	6	10
<i>Str. bovis</i>	18	3	8	1
Энтерококки	9	14	42	5
Пиогенные стрептококки	8	0	0	4
Прочие	6	14	0	3
Микроб не идентифицирован	5	4,5	0	0
Не выделено	11	9	6	5

Острый ИЭ чаще вызывается высоковирулентной микрофлорой, возникает преимущественно на неизмененных клапанах, протекает с ярко выраженной клинической картиной сепсиса, быстрым (иногда – в течение нескольких дней) формированием деструкции и перфорации клапанных створок, множественными тромбоэмболиями, прогрессирующей сердечной недостаточностью и, при отсутствии экстренного кардиохирургического лечения, часто заканчивается летальным исходом.

При подостром ИЭ клиническая картина разворачивается постепенно, в течение 2–6 нед, и отличается разнообразием и варьирующей степенью выраженности симптомов, что весьма часто (до 50% случаев) влечет за собой задержку с диагнозом. Данная форма, как правило, развивается у больных с предшествовавшей сердечной патологией и, при своевременно начатом и адекватном лечении, характеризуется более благоприятным прогнозом.

Необходимо отметить, что современная клинико-патогенетическая концепция ИЭ, признаваемая абсолютным большинством авторов, предусматривает только одностороннюю направленность развития патологических процессов в сторону их усугубления (при отсутствии лечения) без какой-либо хронизации и, тем более, самокупирования. Следовательно, применение термина «хроническое течение ИЭ», фигурировавшего в ранних работах, в настоящее время является необоснованным.

Клиническая симптоматика болезни развивается, как правило, спустя 2 нед с момента возникновения бакте-

риемии. Одним из частых и наиболее ранних симптомов заболевания является лихорадка (в большинстве случаев неправильного типа), сопровождающаяся ознобом различной выраженности. В то же время температура тела может быть субфебрильной (и даже нормальной) у пожилых и истощенных пациентов, при застойной недостаточности кровообращения, печеночной и/или почечной недостаточности. Характерны значительная потливость, быстрая утомляемость, прогрессирующая слабость, анорексия, быстрая потеря массы тела (до 10–15 кг).

При сборе анамнеза следует обращать особое внимание на наличие у данного больного тех или иных факторов, предрасполагающих к развитию ИЭ (табл. 4).

«Периферические» симптомы заболевания, описываемые при классической клинической картине, в настоящее время встречаются значительно реже, в основном при длительном и тяжелом течении болезни у пожилых пациентов. Однако геморрагические высыпания на коже, слизистых оболочках и переходной складке конъюнктивы (симптом Лукина), узелковые плотные болезненные гиперемированные образования в подкожной клетчатке пальцев кистей или на тенаре ладоней (узелки Ослера), мелкие эритематозные высыпания на ладонях и подошвах (повреждения Джэйнуэя), а также овальные с бледным центром геморрагические высыпания на глазном дне (пятна Рота), несмотря на их низкую встречаемость (от 5 до 25%), по-прежнему сохраняют свою диагностическую значимость.

**Таблица 3** Частота основных возбудителей у различных категорий больных ИЭ, связанным с внутрисердечными устройствами (ИЭВУ), ИЭПК и в целом [2]

Патогены	Частота, %				в целом
	ИЭВУ	ИЭПК			
		ранний (<2 мес)	среднесрочный (2-12 мес)	поздний (>12 мес)	
<i>St. aureus</i>	23	0	7	25	26
Коагулазо-негативные стафилококки	54	17	27	9	10
Зеленящие стрептококки	0	2	7	11	18
<i>Str. bovis</i>	4	2	7	9	13
Энтерококки	0	20	7	20	10
Пиогенные стрептококки	0	0	0	3	5
Прочие	16	0	33	12	8
Микроб не идентифицирован	0	40	13	8	5
Не выделено	8	40	13	12	9

Таблица 4 Факторы риска развития ИЭ

Кардиогенные факторы	Факторы, способствующие возникновению бактериемии	Состояния, сопровождающиеся снижением иммунитета
Клапанные протезы	Медицинские манипуляции	Сахарный диабет
Перенесенный ИЭ	(стоматологические, хирургические, урогинекологические, гастроэнтерологические и др.)	Наркомания, токсикомания (в том числе алкоголизм)
Врожденные и приобретенные пороки сердца	Центральные венозные катетеры	ВИЧ-инфекция
Гипертрофическая кардиомиопатия (обструктивная)	Внутривенное употребление наркотиков	Онкопатология
Пролапс митрального клапана	Очаговая инфекция	Лечение иммунодепрессантами
	Травмы, ранения	Дистрофии, переохлаждения
		Пожилой возраст

Симптомы поражения опорно-двигательного аппарата встречаются примерно в 60% случаев, нередко являясь начальными признаками, а иногда и опережая на несколько месяцев обычную картину болезни. Характерны распространенные миалгии и артралгии (реже — моно- или олигоартрит) с преимущественным поражением плечевых, коленных и (иногда) мелких суставов кистей и стоп. Примерно в 15–20% случаев встречаются миозиты, тендиниты и энтезопатии. Возможно развитие септических артритов различной локализации. Возникновение интенсивных болей в нижнем отделе спины может быть обусловлено развитием метастатического бактериального дисцита или позвонкового остеомиелита.

Ведущий клинический синдром заболевания — эндокардит с быстрым (в течение примерно 3 нед) формированием клапанной регургитации, преимущественно — аортальной. В последнее время наблюдается учащение локализации процесса на митральном, трикуспидальном клапанах и клапанах легочной артерии. В случаях изолированного поражения трикуспидального клапана (правосторонний ИЭ наркоманов или нозокомиальный ИЭ при инфицировании постоянных венозных катетеров) в дебюте заболевания на первый план выступает клиническая картина двусторонней (нередко абсцедирующей) пневмонии, плохо поддающейся лечению. Нередко развивается миокардит, сопровождающийся дилатацией полостей сердца, глухостью тонов и прогрессированием недостаточности кровообращения. Примерно у 10% больных встречается эфемерный фибринозный перикардит. В отдельных случаях при прорыве миокардиального абсцесса возможен гнойный перикардит.

Поражение почек протекает по типу очагового или диффузного гломерулонефрита. У части больных возникают тромбозомболические инфаркты. В 10–30% случаев развивается почечная недостаточность различной степени выраженности, в 3% (при длительном течении болезни) — амилоидоз.

Нередко отмечается увеличение печени. Более чем у половины больных наблюдается спленоmegалия, ее степень обычно коррелирует с длительностью болезни. Однако раннее установление диагноза и назначение соответствующего лечения ведут к снижению частоты развития данного симптома, в достаточной степени характерного для ИЭ.

Поражение центральной или периферической нервной системы встречается у 20–40% больных и является ведущим синдромом в клинической картине заболевания в 15% случаев. Неврологическая патология отличается достаточным разнообразием. Наиболее характерно раз-

витие ишемического инсульта, обусловленного тромбозом эмболией в русле средней мозговой артерии (90% случаев). Данный синдром может развиваться на всех стадиях болезни (в том числе во время лечения и после его окончания), однако наиболее часто он встречается в течение первых 2 нед от начала антибактериальной терапии. Примечательно, что в 30–40% случаев ишемический инсульт протекает клинически асимптомно и диагностируется только с помощью инструментальных методов визуализации. У 2–10% больных наблюдается геморрагический инсульт, обусловленный разрывом микотических аневризм мозговых сосудов. В отдельных случаях развивается гнойный менингит или эмболические абсцессы мозга. У пожилых пациентов возможно появление симптомов токсической энцефалопатии разной степени выраженности вплоть до развития галлюцинаций и делирия [4]. Следует иметь в виду, что развитие неврологических осложнений возможно даже в поздние сроки антибактериальной терапии.

Тромбозомболические осложнения, оказывающие значимое влияние на течение и прогноз заболевания, встречаются в 25–50% случаев. Преимущественная локализация тромбозомболий — головной мозг, легкие, селезенка, реже — периферические артерии, почки, коронарные артерии и т. д. В литературе последних лет активно обсуждаются вопросы взаимосвязи развития тромбозомболических феноменов с различными параметрами болезни (этиология и локализация ИЭ, размеры вегетаций и т. д.), однако на сегодняшний день единого мнения по этому вопросу нет.

Основные изменения лабораторных показателей: анемия, сдвиг лейкоцитарной формулы влево при нормальном (чаще) или уменьшенном количестве лейкоцитов, тромбоцитопения, резко повышенная СОЭ, гипопро-теинемия, гипергаммаглобулинемия, появление С-реактивного белка, положительный ревматоидный фактор, высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов, антинуклеарный фактор в низких титрах, протеинурия, гематурия.

По данным метаанализа, значимость прокальцитонинового теста для рутинного применения в диагностике ИЭ на сегодняшний день остается сомнительной из-за низких чувствительности (61%) и специфичности (73%) [5]. Однако выполнение данного теста может быть полезным при проведении дифференциальной диагностики ИЭ и ревматических заболеваний.

Большое значение для диагностики и выбора лечения имеют данные исследования крови на гемокультуру с последующим определением чувствительности выделен-

ного возбудителя к антибиотикам. При соблюдении соответствующих правил взятия проб крови и применении современных методов микробиологического исследования частота выделения возбудителя, по данным зарубежных авторов (см. выше), составляет около 90%. В условиях российских клиник данный показатель, к большому сожалению, значительно ниже. Основными причинами получения отрицательных результатов посевов крови или неправильной их интерпретации могут быть: предшествовавшая антибиотикотерапия, несоблюдение правил взятия образцов крови и их транспортировки, недостаточно качественная техника микробиологического исследования, особенности возбудителя.

Назначение антимикробных препаратов больным с предполагаемым ИЭ до момента взятия крови для исследования на гемокультуру снижает частоту выделения возбудителей до 35–40%. При краткосрочной или неадекватной первичной антибактериальной терапии гемокультура может стать положительной спустя несколько дней после отмены антибиотиков (если позволяет состояние больного). В случаях предшествовавшего длительного лечения бактерицидными антибиотиками в высоких дозах негативная гемокультура сохраняется в течение нескольких недель.

Взятие крови для исследования на гемокультуру производится посредством пункции периферических вен с соблюдением правил асептики и антисептики во избежание контаминации проб (взятие крови из сосудистых катетеров нецелесообразно). Посев выполняют одновременно в два флакона с аэробными и анаэробными условиями из расчета 10 мл крови на 50 мл среды, при отсутствии иных рекомендаций фирмы-изготовителя. Взятые образцы необходимо немедленно доставить в лабораторию либо поместить для кратковременного хранения в термостат при температуре 37 °С. Немаловажное значение придается своевременному информированию персонала микробиологической лаборатории о предполагаемом диагнозе ИЭ.

Следует отметить, что при нелеченом ИЭ бактериемия имеет место практически всегда, поэтому выбор определенного времени для забора крови (повышение температуры тела больного) не имеет под собой достаточных оснований. Также не отмечено существенных различий по частоте выделения возбудителя из артериальной или венозной крови.

При наличии у больного остро протекающего ИЭ (выраженные явления интоксикации, быстро прогрессирующая клапанная регургитация, нарастание застойной недостаточности кровообращения) следует выполнить трехкратный посев крови, взятой из разных вен, с интервалом 0,5–1 ч, а затем начинать эмпирическую антибиотикотерапию. В случаях подострого ИЭ, когда состояние больного позволяет отложить антибактериальную терапию, производят трехкратный посев крови в течение 24 ч. Если после 48–72-часовой инкубации рост микрофлоры в пробах крови отсутствует, следует выполнить повторные 2–3-кратные посева. При дальнейшем отсутствии бактериального роста целесообразна консультация клинического микробиолога с целью выбора оптимальной методики исследования (длительное культивирование, применение обогащенных питательных сред и т. д.), а также выполнение специфических серологических реакций. Последнее нередко дает ценную информацию для

диагностики ИЭ, вызванного хламидиями, риккетсиями, бруцеллами.

Из инструментальных методов исследования наиболее информативной является эхокардиография (ЭхоКГ), позволяющая выявить вегетации на клапанах и хордах, перфорации или разрывы створок клапанов, разрывы хорд, миокардиальные абсцессы, а также оценить степень и динамику клапанной регургитации. Разрешающая диагностическая способность трансоральной доплероэхокардиографии (ТЭхоКГ) составляет 80%. Применение полипроекционной чреспищеводной ЭхоКГ повышает чувствительность данного метода для диагностики ИЭ до 90–94%, позволяя распознавать вегетации размером 1–1,5 мм, с большей степенью достоверности диагностировать абсцессы миокарда и поражение клапанных протезов.

Следует отметить, что при развернутой клинической картине болезни и соответствующих данных лабораторных исследований отсутствие достоверных эхокардиографических признаков ИЭ (особенно у больных с приобретенными пороками сердца и клапанными протезами) не является поводом для исключения данного диагноза. В подобных ситуациях целесообразно повторное эхокардиографическое исследование через 7–10 дней.

В ряде клинических ситуаций (разграничение вегетаций и тромбов, пролабирование клапанной створки, наличие сердечной опухоли — миксомы или эластомы, миксоматозные изменения и т. д.) могут быть полезными инновационные методики визуализации, включающие срезную компьютерную томографию, позитронно-эмиссионную томографию и магнитно-резонансную томографию. Однако указанные методы должны лишь дополнять ЭхоКГ, но не заменять ее [6].

#### *Особенности течения инфекционного эндокардита у отдельных категорий больных*

В течение последних 20 лет наблюдается некоторое уменьшение значимости таких факторов риска *грибкового ИЭ*, как наличие клапанных протезов, ревматических пороков сердца и длительное применение антибиотиков. Данное обстоятельство, по всей вероятности, может быть объяснено улучшением качества кардиохирургической техники, жестким подходом к выбору клапанных протезов и контролю качества их стерилизации, определенным снижением частоты ревматических пороков сердца в развитых странах, более разумной политикой применения антибиотиков у стационарных больных. В то же время отмечается явное увеличение удельного веса такого фактора, как длительно стоящие катетеры центральных вен, по причине нарастающей распространенности парентерального питания. Все большую роль в развитии грибкового ИЭ играют иммуносупрессивные состояния, обусловленные как фоновым заболеванием (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, солидные опухоли, трансплантация органов), так и необходимостью применения глюкокортикоидов и цитостатических препаратов (азатиоприн, циклофосфамид). Аортальный клапан сердца поражается в 44% случаев, митральный — в 26%, трикуспидальный — в 7%. Однако у реципиентов клапанных протезов соотношение частоты поражения аортального и митрального клапанов составляет 4,3 : 1. У 18% больных процесс развивается на пристеночном эндокарде (муральный эндокардит), что создает дополнительные трудности в диагно-

стике. Характерны крупные вегетации, достигающие в диаметре 2 см и более. Перивальвулярное распространение инфекции с формированием абсцессов миокарда наблюдается более чем у 60% больных, особенно при аспергиллезном ИЭ. Частота развития эмболий (преимущественно в сосуды головного мозга и почек) превышает 70%. По данным американских авторов, эмболические феномены различной локализации были первым клиническим проявлением грибкового ИЭ у 47% больных [6]. В подобных ситуациях требуется немедленное хирургическое вмешательство, при отсутствии которого летальный исход наступает в 100% случаев.

В последние годы большое внимание исследователей привлекает проблема *ИЭ у больных наркоманией*, вводящих наркотики внутривенно. Частота ИЭ у этой категории лиц в 4 раза превышает таковую среди больных с ревматическими пороками сердца и в 30 раз выше, чем в общей популяции [7]. Данная форма имеет ряд клинических особенностей. В подавляющем большинстве случаев поражается трикуспидальный клапан (правосторонний ИЭ). Как упоминалось выше, болезнь нередко начинается с двусторонней (в ряде случаев абсцедирующей) пневмонии. На фоне проводимой терапии кратковременное улучшение сменяется новыми вспышками септического процесса, что объясняется повторными микротромбоземболиями с пораженного трехстворчатого клапана. Аускультативная симптоматика трикуспидального клапанного порока вырисовывается позднее. Более того, даже при частичном разрушении трикуспидального клапана возникающая регургитация потока крови относительно невелика и легко переносима больными за счет включения компенсаторных механизмов и малого объема крови, возвращающегося в правое предсердие.

Правосторонний ИЭ у больных наркоманией, по данным зарубежных авторов, протекает относительно благоприятно и в большинстве случаев успешно поддается антибактериальной терапии [8]. При поражении левых отделов сердца у данной категории пациентов чаще вовлекается в процесс аортальный клапан (>80%), «периферические» симптомы отмечаются в 25% случаев, остеомиелит и септический артрит – в 20%, эмболии крупных артерий – в 25%, застойная сердечная недостаточность – в 50%. Показатели смертности при левостороннем ИЭ у больных наркоманией на порядок превышают таковые при поражении правых отделов сердца (29,4 и 2,9% соответственно) [9].

Как уже упоминалось, прослеживается четкая тенденция к нарастанию частоты *ИЭ у лиц пожилого и старческого возраста*. В данной возрастной группе преобладают такие предрасполагающие к развитию ИЭ факторы, как сахарный диабет, инфицированные кожные язвы, медицинские манипуляции на мочевыводящих путях и толстой кишке, длительно стоящие катетеры центральных вен, пороки сердца дегенеративного генеза, клапанные протезы и др. [10]. В 23% случаев ИЭ у пожилых имеет нозокомиальный (госпитальный) генез. Значительно чаще фигурируют в качестве этиологических факторов энтерококки и *Str. bovis*. Выделяют ряд клинических ситуаций, при которых у лиц пожилого возраста следует заподозрить наличие ИЭ: лихорадка с необъяснимой сердечной или почечной недостаточностью; лихорадка с цереброваскулярными расстройствами или болью в спине; ане-

мия неясного генеза и потеря массы тела; вновь появившийся шум над областью сердца; госпитальная инфекция с лихорадкой у больных с внутривенными катетерами; гипотензия; спутанность сознания. Однако температура тела у этих больных может быть субфебрильной (и даже нормальной). Одним из косвенных симптомов, свидетельствующих о развивающемся ИЭ, является прогрессирующая застойная недостаточность кровообращения. Учитывая высокую частоту фоновой патологии сердечных клапанов, аускультативная диагностика ИЭ у пожилых больных нередко затруднена. По этой же причине крайне низка информативность трансторакальной ЭхоКГ (45% положительных результатов). В то же время применение чреспищеводного датчика позволяет повысить чувствительность метода до 90–93%.

### Диагностика

В современной мировой клинической практике для диагностики ИЭ применяют критерии, разработанные научно-исследовательской группой Duke Endocarditis Service из Даремского университета (США) [11]. Данная система критериев предусматривает диагностические градации определенного, возможного и отвергнутого ИЭ (табл. 5).

Определенный диагноз ИЭ правомерен при наличии либо одного из двух патологических критериев, выявляемых при исследовании операционного или аутопсийного материала, либо определенной совокупности клинических критериев. Последние в соответствии с их диагностической значимостью подразделяются на большие и малые, аналогично критериям Джонса для диагноза острой ревматической лихорадки (ОРЛ).

Диагноз возможного ИЭ ставится в тех случаях, когда имеющаяся клиническая картина и данные дополнительных исследований в целом соответствуют данному заболеванию, не подпадая под категорию отвергнутого ИЭ, но в то же время не набирается достаточного числа критериев для определенного ИЭ. В подобных ситуациях окончательное решение вопроса о наличии ИЭ и целесообразности проведения эмпирической антибактериальной терапии принимает лечащий врач.

Диагноз ИЭ считается отвергнутым при наличии у больного какого-либо иного заболевания, имеющего сходную с ИЭ клиническую картину (например, онкопатология), или при полном регрессировании симптомов болезни при краткосрочной (4 дня и менее) антибиотикотерапии.

Данные критерии весьма совершенны в смысле специфичности (до 95%), более чувствительны по сравнению с ранее предлагавшимися схемами и общеприняты в настоящее время. Вместе с тем хотелось бы отметить, что сложный и многогранный процесс диагностики ИЭ, как и любого другого заболевания, невозможно уложить в рамки какой-либо схемы. Любая система критериев требует достаточно высокой врачебной квалификации и правильной интерпретации клинической симптоматики и данных дополнительных исследований. Решающая же роль в диагностике принадлежит опыту и суждениям клинициста.

### Дифференциальный диагноз

Чрезвычайное разнообразие форм и вариантов течения, нередкая стертость клинической и лабораторной

Таблица 5 Диагностические критерии ИЭ [11]

Определенный ИЭ	КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
<p><b>Патологические критерии:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• микроорганизмы, выделенные из вегетаций, эмболов или миокардиальных абсцессов, или</li> <li>• патоморфологические изменения – вегетации или абсцессы миокарда, подтвержденные гистологически</li> </ul> <p><b>Клинические критерии:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• два больших критерия, или</li> <li>• один большой и три малых критерия, или</li> <li>• пять малых критериев</li> </ul> <p><b>Возможный ИЭ</b> Один большой и один малый критерий или три малых критерия</p> <p><b>Отвергнутый ИЭ</b> Точный альтернативный диагноз Регрессирование симптомов болезни при антибиотикотерапии до 4 дней Отсутствие патоморфологических признаков ИЭ в операционном или аутопсийном материале при антибиотикотерапии до 4 дней Недостаточно критериев для возможного ИЭ</p>	<p><b>Большие критерии</b></p> <p><b>Позитивная гемокультура:</b> типичные для ИЭ возбудители, выделенные из двух отдельно взятых проб крови: зеленящие стрептококки, <i>Str. bovis</i>, НАСЕК-группа (<i>Haemophilus</i> spp., <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>, <i>Cardiobacterium hominis</i>, <i>Eikenella</i> spp., <i>Kingella kingae</i>), <i>St. aureus</i> или внебольничные энтерококки при отсутствии первичного очага, или <i>согласующиеся с ИЭ возбудители, выделенные из гемокультуры при следующих условиях:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• как минимум два положительных результата исследования проб крови, взятых с интервалом не менее 12 ч, или</li> <li>• три положительных результата из трех, или</li> <li>• большинство положительных результатов из четырех проб крови и более (интервал между взятием первой и последней проб должен составлять как минимум 1 ч), или</li> <li>• <i>однократный высев C. burnetii или титр IgG-антител &gt; 1:800</i></li> </ul> <p><b>Доказательства поражения эндокарда</b> <i>Положительные данные ЭхоКГ*:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• свежие вегетации, или</li> <li>• абсцесс, или</li> <li>• частичная дегисценция клапанного протеза, или</li> <li>• <i>вновь сформированная клапанная регургитация</i> (нарастание или изменение имевшегося сердечного шума не учитывается)</li> </ul> <p><b>Малые критерии</b> <i>Предрасположенность:</i> кардиогенные факторы или частые внутривенные инъекции лекарств** <i>Температура</i> 38 °С <i>Сосудистые феномены:</i> эмболии крупных артерий, инфаркт легкого, микотические аневризмы, внутрисерпные кровоизлияния, геморрагии на переходной складке конъюнктивы, повреждения Джейнуэя <i>Иммунологические феномены:</i> гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор <i>Микробиологические данные:</i> позитивная гемокультура, не удовлетворяющая большому критерию***, или серологическое подтверждение активной инфекции, обусловленной потенциальным возбудителем ИЭ****</p>

**Примечание.** \* – при наличии клапанных протезов, возможном диагнозе ИЭ по клиническим критериям или предполагаемом паравальвулярном абсцессе выполняется чрепизлещеводная ЭхоКГ; \*\* – в том числе наркомания и токсикомания; \*\*\* – исключая однократные позитивные культуры коагулазоотрицательных стафилококков (обычно эпидермального стафилококка) и микроорганизмов, не являющихся причиной ИЭ; \*\*\*\* – бруцеллы, хламидии, легионеллы.

симптоматики, моносиндромный дебют болезни в виде так называемых «масок» (легочной, почечной, неврологической, гематологической и т. д.) служат источником как гипо-, так и гипердиагностики ИЭ. По нашим данным, диагностические проблемы возникают у 70% больных в силу объективных и субъективных причин. При этом на первоначальном этапе обследования могут фигурировать различные диагнозы (рис. 1). Данное обстоятельство влечет за собой значительную задержку во времени с диагностикой ИЭ и, соответственно, назначением адекватной антибиотикотерапии. В нашей работе диагноз ИЭ был поставлен в 1/3 случаев спустя 4–12 мес (и более!) от момента появления первых симптомов болезни (рис. 2).

В связи с изложенным, проблема дифференциального диагноза ИЭ представляется весьма актуальной. Спектр нозологических форм, с которыми приходится разграничивать ИЭ, особенно на ранних стадиях заболевания, чрезвычайно широк. Поэтому в рамках данной лекции представлен перечень только тех болезней, при которых в наибольшей степени возникают дифференциально-диагностические проблемы (табл. 6).

При **острой ревматической лихорадке**, в отличие от первичного ИЭ, прослеживается хронологическая связь с А-стрептококковой инфекцией глотки (что подтверждается микробиологическими и серологическими исследованиями), полиартрит имеет симметричный и мигрирующий характер, отмечаются преимущественное поражение митрального клапана сердца с более медленным формированием порока, высокая подвижность и быстрое обратное развитие клинических и лабораторных симптомов на фоне противовоспалительной тера-

пии. Более сложен процесс дифференциальной диагностики повторной атаки ОРЛ и вторичного ИЭ на фоне приобретенного порока сердца. Наличие в ближайшем анамнезе медицинских манипуляций, сопровождаю-

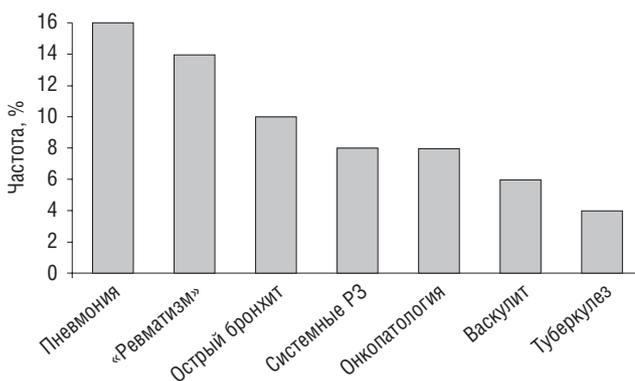


Рис. 1. Структура первоначальных диагнозов у больных ИЭ [12]

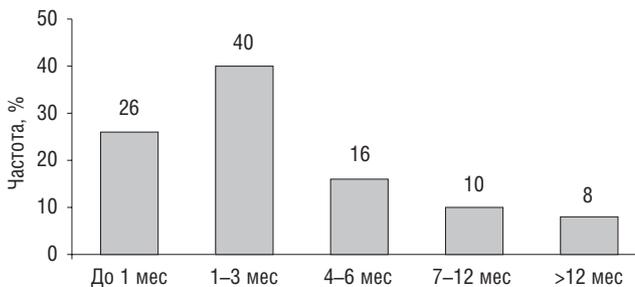


Рис. 2. Сроки установления диагноза ИЭ [12]

щихся бактериемией (стоматологических, урогинекологических и др.), ознобы даже при субфебрильной температуре тела, быстрое формирование нового порока сердца (или усугубление уже имеющегося) с преобладанием клапанной регургитации и развитием застойной недостаточности кровообращения, появление петехий на коже и слизистых оболочках, увеличение селезенки, высокие лабораторные параметры воспалительной активности, отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии — все это заставляет заподозрить наличие вторичного ИЭ еще до получения данных ЭхоКГ и исследования на гемокультуру.

Возможность раннего развития иммунной патологии в клинической картине ИЭ обуславливает необходимость его своевременного разграничения с системными заболеваниями соединительной ткани, и в первую очередь — с **системной красной волчанкой**. Значимость этого вопроса обусловлена как определенной общностью клинико-лабораторных проявлений (лихорадка, серозиты, суставной синдром, миокардит, поражение клапанов сердца, нефрит, анемия, увеличение СОЭ и т. д.), так и возможностью сочетания указанных нозологических форм. Несмотря на известные различия ИЭ и системной красной волчанкой, дифференциальная диагностика их в ряде случаев представляется крайне затруднительной, что приводит к запоздалой этиопатогенетической терапии. Для установления диагноза системной красной волчанки большое значение имеют молодой возраст, женский пол, усиленное выпадение волос, эритема на щеках и над скуловыми дугами, фотосенсибилизация, язвы в полости рта или носа. Наиболее частым симптомом поражения сердца при этом заболевании является перикардит; клапанная патология — эндокардит Либмана—Сакса — развивается значительно позднее и относится к категории признаков высокой активности болезни. Следует отметить, что антинуклеарный фактор и антитела к нативной ДНК могут выявляться и при ИЭ, однако повторное обнаружение данных показателей в высоких титрах более характерно для системной красной волчанки.

**Болезнь Стилла**, так же как ИЭ, протекает с лихорадочным синдромом, лейкоцитозом, значительным повышением СОЭ и уровня С-реактивного белка. Характерно наличие пятнисто-папулезных кожных высыпаний, часто нестойких, локализующихся на груди, животе, верхних и нижних конечностях и сопровождающихся

лимфаденопатией и гепатоспленомегалией, выраженность которых коррелирует с воспалительной активностью заболевания. Часто выявляются перикардит и экссудативный плеврит. Клапанный аппарат сердца, как правило, интактен. Развитие суставного синдрома с выраженным синовитом и вовлечением в процесс шейного отдела позвоночника существенно облегчает диагностический процесс. При проводимой эмпирической антибактериальной терапии положительный эффект не наблюдается.

Определенные проблемы (особенно у больных детей и подростков — представителей монголоидной расы) могут возникнуть при разграничении ИЭ с **болезнью Кавасаки**, протекающей с вальвулитом и формированием клапанной недостаточности. Основные симптомы болезни Кавасаки следующие [13]:

- резистентная к антибиотикам лихорадка в течение  $\geq 5$  дней;
- двусторонний конъюнктивит;
- типичные изменения губ и полости рта (гиперемия, отечность, сухость губ, малиновый язык, диффузное поражение слизистой оболочки полости рта и глотки);
- острое негнойное увеличение лимфатических узлов шеи;
- полиморфная сыпь, преимущественно на туловище;
- изменения кистей и стоп (эритема ладоней и подошв; в острой стадии отечность кистей и стоп; шелушение кожи пальцев кистей и стоп в период реконвалесценции).

Диагноз болезни Кавасаки правомерен при выявлении у больного 5 из 6 вышеуказанных симптомов или сочетании 4 симптомов с аневризмами венечных артерий (по данным двухмерной ЭхоКГ или коронарографии).

Поражение кожи по типу геморрагической пурпуры, сочетающейся с суставным синдромом, относят к типичным начальным проявлениям **геморрагического васкулита (болезни Шенлейна—Геноха)**. В отличие от ИЭ, при этом заболевании не наблюдается клапанной патологии сердца и позитивной гемокультуры.

Дифференциально-диагностические трудности возможны при разграничении ИЭ и **АНЦА-ассоциированных системных васкулитов** [гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), микроскопический полиангиит, синдром Черджа—Стросс], протекающих с развитием вальвулопатии. Необходимо подчеркнуть, что наличие антинуклеарных цитоплазматических антител (АНЦА) не может служить достоверным дифференциально-диагностическим критерием, поскольку этот феномен описан и для больных ИЭ [14]. В этих случаях наряду с микробиологическим исследованием крови могут помочь уже упоминавшиеся методики визуализации (компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография и др.).

В отличие от ИЭ, для **неспецифического аортоартериита (болезни Такаюсу)**, протекающего с формированием аортальной недостаточности вследствие дилатации аорты, характерны преходящие парестезии, перемежающаяся хромота у молодых женщин, сосудистые шумы, асимметрия или отсутствие пульса (чаще в зоне локтевой, лучевой и сонной артерии), различия артериального давления на конечностях. Важное значение для верификации диагноза

**Таблица 6** Заболевания, с которыми необходимо дифференцировать ИЭ

- ОРЛ
- Системная красная волчанка
- Болезнь Стилла
- Болезнь Кавасаки
- Болезнь Шенлейна—Геноха
- АНЦА-ассоциированные системные васкулиты
- Неспецифический аортоартериит
- Первичный антифосфолипидный синдром
- Лимфопролиферативные болезни
- Опухоли
- Хронический пиелонефрит

аортоартериита имеют данные ультразвукового сканирования сосудов и контрастной ангиографии. В то же время возможно развитие вторичного ИЭ у больных неспецифическим аортоартериитом [14].

В процессе обследования больного нередко требуется проведение дифференциальной диагностики ИЭ с поражением сердца в рамках **антифосфолипидного синдрома** — своеобразного симптомокомплекса, характеризующегося наличием артериальных и/или венозных тромбозов любой локализации, различными формами акушерской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности), тромбоцитопенией, а также другими разнообразными неврологическими (хорея, судороги, ишемия мозга), кардиологическими (клапанные пороки, инфаркт миокарда), кожными (сетчатое лифедо, язвы голени), почечными (почечная недостаточность, нефрогенная артериальная гипертензия), гематологическими (гемолитическая анемия) расстройствами. У некоторых больных возможно быстрое развитие тяжелой клапанной патологии, обусловленной тромботическими вегетациями, неотличимыми от ИЭ. В подобных ситуациях решающую дифференциально-диагностическую роль играет повторно выделенная гемокультура. Следует помнить о возможности развития вторичного антифосфолипидного синдрома с наличием соответствующих клинических и/или лабораторных (антитела к фосфолипидам) признаков на фоне текущего ИЭ.

Выраженность и стойкость лихорадочного синдрома, особенно в дебюте первичного ИЭ, требует проведения дифференциальной диагностики с **узелковым полиартериитом и лимфопролиферативными заболеваниями**. При этих нозологических формах не отмечается формирования пороков сердца и положительной гемокультуры, однако в ряде случаев может потребоваться морфологическое подтверждение (соответственно признаки васкулита в биоптате кожно-мышечного лоскута и наличие клеток Березовского—Штернберга в биоптате лимфатического узла).

Достаточно сложен дифференциальный диагноз ИЭ со **злокачественными новообразованиями**, особенно у лиц пожилого возраста. Высокая лихорадка часто отмечается при гипернефроме, опухолях толстой кишки, поджелудочной железы и др. В то же время у пожилых людей нередко встречается грубый систолический шум мит-

ральной регургитации как следствие хронической ишемической болезни сердца или протодиастолический шум аортальной регургитации дегенеративного генеза. У таких больных при наличии опухоли наблюдаются анемия, повышение СОЭ. В подобных ситуациях, прежде чем остановиться на диагнозе ИЭ, необходимо настойчиво искать опухоль, применяя все современные диагностические методы. Следует иметь в виду, что у больных пожилого и старческого возраста возможно сочетание ИЭ и опухоли.

Значительные трудности представляет дифференциальная диагностика ИЭ и **хронического пиелонефрита** в стадии обострения, особенно у пожилых больных. Так, развитие пиелонефрита с характерной клинической картиной (лихорадка с ознобом, анемия, повышение СОЭ, иногда — бактериемия) может наводить на мысль о наличии ИЭ с вовлечением в процесс почек. С другой стороны, у больных, длительно страдающих пиелонефритом, возможно развитие ИЭ, вызванного микрофлорой, наиболее часто встречающейся при инфекциях мочевыводящих путей (кишечная палочка, протей, энтерококки и др.).

В заключение следует подчеркнуть, что ИЭ обязательно должен быть включен в алгоритм диагностического поиска у всех больных с лихорадкой неясного генеза. Кроме того, при появлении, на первый взгляд, малообъяснимой клинической симптоматики (субфебрилитет, слабость, апатия, недомогание), последовавшей за стоматологическими или хирургическими процедурами у пациентов с кардиогенными факторами риска ИЭ, врач должен сохранять высокий «индекс настороженности» в отношении этого грозного и коварного 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**

- Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2369–413. doi: 10.1093/eurheartj/ehp285
- Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1425–33. doi: 10.1056/NEJMcp1206782
- Morris NA, Matiello M, Lyons JL, Samuels MA. Neurologic complications in infective endocarditis: identification, management, and impact on cardiac surgery. *Neurohospitalist*. 2014;4(4):213–22. doi: 10.1177/1941874414537077
- Yu CW, Juan LI, Hsu SC, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2013;31(6):935–41. doi: 10.1016/j.ajem.2013.03.008
- Thuny F, Grisoli D, Cautela J, et al. Infective endocarditis: prevention, diagnosis, and management. *Can J Cardiol*. 2014;30(9):1046–57. doi: 10.1016/j.cjca.2014.03.042
- Melgar GR, Nasser RM, Gordon SM, et al. Fungal prosthetic valve endocarditis in 16 patients: an 11-year experience in a tertiary care hospital. *Medicine*. 1997;76(2): 94–103. doi: 10.1097/00005792-199703000-00002
- Fowler VG, Bayer A. Infective endocarditis. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012. P. 464–73.
- Bashore TM. Infective endocarditis. In: Otto CM, Bonow RO, editors. *Valvular heart disease*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2014. P. 396–419.
- Faber M, Frimodt-Moller N, Espersen F, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis in Danish intravenous drug users: high proportion of left-sided endocarditis. *Scand J Infect Dis*. 1995;27:483–7. doi: 10.3109/00365549509047050
- Bassetti M, Venturini S, Crapis M, et al. Infective endocarditis in

- elderly: An Italian prospective multi-center observational study. *Int J Cardiol.* 2014;177(2):636–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.184
11. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):633–8. doi: 10.1086/313753
  12. Тарасова ГМ. Инфекционный эндокардит: ревматологические аспекты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2010. 26 с. [Tarasova GM. *Infektsionnyy endokardit: revmatologicheskie aspekty: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Infective endocarditis: rheumatological aspects: Diss. ... cand. med. sci.]. Moscow; 2010. 26 p].
  13. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics.* 2004;114(6):1708–33. doi: 10.1542/peds.2004-2182
  14. Сугралиев АБ, Арабидзе ГГ, Насонов ЕЛ и др. Септический эндокардит при неспецифическом аортоартериите. Клиническая медицина. 2003;(1):69–73 [Sugraliev AB, Arabidze GG, Nasonov EL, et al. Bacterial endocarditis in non-specific aortoarteriiti. *Klinicheskaya meditsina.* 2003;(1):69–73 (In Russ.)].

### Вопросы для самоконтроля

1. Какой возбудитель является наиболее частой причиной инфекционного эндокардита (ИЭ) у пациентов пожилого и старческого возраста?
  - А. Бета-гемолитический стрептококк
  - Б. Эпидермальный стафилококк
  - В. Энтерококк
  - Г. Зеленыющий стрептококк
  - Д. Золотистый стафилококк
2. Какой возбудитель является наиболее частой причиной ИЭ у инъекционных наркоманов?
  - А. Бета-гемолитический стрептококк
  - Б. Эпидермальный стафилококк
  - В. Энтерококк
  - Г. Зеленыющий стрептококк
  - Д. Золотистый стафилококк
3. При каком заболевании IgA-ревматоидный фактор обнаруживается достаточно часто?
  - А. Пневмония
  - Б. Реактивный артрит
  - В. Анкилозирующий спондилит
  - Г. Хронический пиелонефрит
  - Д. ИЭ
4. Какое внесердечное проявление ИЭ встречается чаще других?
  - А. Гломерулонефрит
  - Б. Поражение опорно-двигательного аппарата
  - В. Плеврит
  - Г. Васкулит
  - Д. Перикардит
5. Что относится к «большим» диагностическим Duke-критериям ИЭ?
  - А. Лихорадка
  - Б. Позитивная гемокультура
  - В. Лейкоцитоз
  - Г. Узелки Ослера
  - Д. Спленомегалия
6. Что из перечисленного входит в малые диагностические Duke-критерии ИЭ?
  - А. Гломерулонефрит
  - Б. Поражение опорно-двигательного аппарата
  - В. Плеврит
  - Г. Спленомегалия
  - Д. Перикардит
7. Что является основной причиной негативной гемокультуры при ИЭ?
  - А. Несоблюдение правил взятия и транспортировки проб крови
  - Б. Неадекватная микробиологическая техника
  - В. Особенности возбудителя
  - Г. Предшествующее назначение антибиотиков
  - Д. Длительность заболевания
8. Каковы отличия клапанных вегетаций, выявляемых при ЭхоКГ у больных ИЭ, от таковых при тромбоэндокардите в рамках антифосфолипидного синдрома?
  - А. Вегетации при ИЭ имеют большие размеры
  - Б. При ИЭ вегетации локализуются преимущественно на митральном клапане, при антифосфолипидном синдроме – на аортальном
  - В. При ИЭ вегетации сопровождаются клапанной недостаточностью
  - Г. Вегетации при ИЭ более «рыхлые»
  - Д. Отличий нет
9. В отличие от ревматического кардита, для ИЭ характерно:
  - А. Стойкость лихорадочного синдрома
  - Б. Поражение суставов
  - В. Наличие систолического сердечного шума на верхушке
  - Г. Повышение СОЭ
  - Д. Ни одно из перечисленных выше

Ответы на с. 311

## Современный взгляд на патогенез спондилоартритов – молекулярные механизмы

Насонов Е.Л., Галушко Е.А., Гордеев А.В.

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

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

**Контакты:** Елена Андреевна Галушко; [Orgcom@irramn.ru](mailto:Orgcom@irramn.ru)

**Contact:** Elena Galushko; [orgcom@irramn.ru](mailto:orgcom@irramn.ru)

Поступила 03.03.15



**Е.А. Галушко** – заведующая учебно-методическим отделом с центром информационных технологий ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



**А.В. Гордеев** – профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории микроциркуляции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

В настоящее время одним из основных звеньев патогенеза спондилоартритов (СПА) считается нарушение иммунного гомеостаза слизистой оболочки кишечника у генетически предрасположенных лиц, что приводит к развитию системного хронического воспаления. Результаты исследований последних лет позволяют говорить о ключевой роли оси интерлейкин 23/интерлейкин 17 (ИЛ23/ИЛ17) в развитии этих заболеваний. Многофакторные звенья патогенеза СПА характеризуются не только гиперпродукцией ИЛ23, но и изменением чувствительности к этому цитокину клеток-мишеней с параллельным увеличением их числа, что приводит к хроническому аутовоспалительному процессу, который реализуется через широкий спектр клинических проявлений различных вариантов СПА.

**Ключевые слова:** спондилоартриты; иммунный гомеостаз; интерлейкины.

**Для ссылки:** Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов – молекулярные механизмы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):299–307.

### MODERN IDEA ON THE PATHOGENESIS OF SPONDYLOARTHRITIS: MOLECULAR MECHANISMS Galushko E.A., Gordeev A.V.

As of now, impaired immune homeostasis of the intestinal mucosa in genetically predisposed individuals is considered to be one of the major components in the pathogenesis of spondyloarthritis (SpA), which leads to systemic chronic inflammation. The results of recent studies may suggest that the interleukin-23/interleukin-17 (IL-23/IL-17) axis plays a leading role in the development of these diseases. The multifactorial components of the pathogenesis of SpA are characterized by not only the hyperproduction of IL-23, but also by the change in cell target susceptibility to this cytokine with a concurrent increase in their number, resulting in the chronic autoinflammatory process that occurs via a wide spectrum of clinical manifestations of different types of SpA.

**Keywords:** spondyloarthritis; immune homeostasis; interleukins.

**For reference:** Galushko EA, Gordeev AV. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: Molecular mechanisms. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):299–307 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-299-307>

Последнее десятилетие отмечено серьезным интересом клиницистов, микробиологов, иммунологов, иммуногенетиков к изучению проблемы спондилоартритов (СПА), к числу которых в настоящее время относят: анкилозирующий спондилит (АС), псориазический артрит (ПсА), реактивные артриты (РеА), энтеропатические артропатии (артриты при воспалительных заболеваниях кишеч-

ника – ВЗК) и недифференцированные спондилоартриты [1, 2].

Отражением несовершенства представлений о природе СПА, а также их клинического многообразия и существования недифференцированных форм являются не только продолжающиеся с 70-х годов XX в. до настоящего времени споры по поводу собственно определения СПА, но и дискуссии о подходах

к диагностике и лечению этих заболеваний [2, 3]. Не в последнюю очередь это связано с отсутствием единого взгляда на мультиморбидные звенья патогенеза СпА, в результате которого в воспалительный процесс вовлекаются не только осевой скелет, энтезисы, периферические суставы, но и кожа, глаза, кишечник, крупные сосуды (аортит), клапаны сердца.

На примере многофакторного патогенеза СпА ученые и клиницисты пытаются решить в наши дни не только множество практически важных для ревматологии задач, но и понять некоторые важнейшие процессы, лежащие в основе аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, а также наметить новые подходы к их успешной терапии и эффективной профилактике.

В частности, это касается изучения проблемы патологии кишечника при СпА. Диапазон различных вариантов поражения кишечника при СпА крайне широк: от субклинических изменений до манифестных проявлений болезни Крона (БК) и язвенного колита.

На основании результатов проведенных за последние годы генетических, микробиологических и иммунологических исследований показано, что роль кишечника в патогенезе СпА может иметь ключевое значение. Не исключено, что ее изучение в дальнейшем позволит ответить на многие дискуссионные вопросы о заболеваниях, входящих в эту группу воспалительных артропатий [4–7].

#### **Нарушения иммунного гомеостаза слизистой оболочки кишечника в патогенезе спондилоартритов**

В настоящее время одним из основных звеньев патогенеза СпА считается нарушение иммунного гомеостаза слизистой оболочки кишечника у генетически предрасположенных лиц, что приводит к развитию хронического воспаления [4].

Как известно, слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью, известной как GALT (gut-associated lymphoid tissue), которая является одним из значимых компонентов всей иммунной системы человека. В слизистой оболочке кишечника локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, 25% площади слизистой оболочки кишечника состоит из иммунологически активной ткани, обладающей уникальной способностью регулировать иммунопосредованный ответ на бактериальные антигены с помощью лимфоидных фолликулов тонкой кишки, которые содержат антиген-презентирующие клетки [8].

Физиологическое состояние кишечника характеризуется сбалансированным взаимодействием эффекторных (Th1, Th2, Th17) и регуляторных ( $T_{reg}$ ) клеток, определяющих наличие иммунной толерантности к антигенам резидентной микрофлоры кишечника.

По современным представлениям, CD4+ Т-хелперные (Th) клетки занимают центральное место в инициации, регуляции и поддержании разнообразия иммунного ответа в патогенезе широкого спектра ревматических заболеваний (PЗ) у взрослых и детей. Образование Th-клеток связано со стимуляцией наивных Т-клеток посредством Т-клеточных рецепторов, костимуляторных молекул и цитокинов, образующихся в процессе врожденного иммунного ответа. В 1989 г. T.R. Mosmann и R.L. Coffman [9] выдвинули концепцию о существовании двух популяций Th-кле-

ток, в основе которой лежали данные о различном профиле синтеза цитокинов этими клетками и их функциональной активности.

Th1-клетки, активированные интерлейкином (ИЛ) 12, синтезируют интерферон  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ) и опосредуют клеточные иммунные реакции, в то время как Th2-клетки секретируют ИЛ4 и ИЛ13 и опосредуют гуморальные иммунные реакции. Вскоре была открыта еще одна субпопуляция Th-клеток, так называемые Th17-клетки, которые синтезируют широкий спектр цитокинов, в первую очередь ИЛ17А, ИЛ17F, ИЛ21 и ИЛ22.

ИЛ17А – димерный гликопротеин (15 кДа), состоящий из 155 аминокислот. Его биологическая функция направлена на обеспечение взаимодействия между врожденным и приобретенным иммунитетом [10, 11]. Он является представителем структурно близких цитокинов (ИЛ17→ИЛ17F), среди которых ИЛ17F имеет 50% гомологию с ИЛ17А. В кровяном русле ИЛ17А циркулирует в виде гомодимера, состоящего из двух цепей ИЛ17А, или гетеродимера, включающего ИЛ17F. ИЛ17А и ИЛ17А/F связываются с рецепторным комплексом, состоящим из субъединиц ИЛ17 рецептора А-типа (ИЛ17РА) и ИЛ17 рецептора С-типа (ИЛ17РС). Эта система рецепторов открыта относительно недавно и обеспечивает сигнализацию посредством особого пути, связанного с активацией Act1 (также известной как CIKS – Connection to IKK and SAPK/JNK), регулирующей продукцию иммунных медиаторов, ассоциирующихся с врожденным иммунитетом: ИЛ1, ИЛ6, фактор некроза опухоли (ФНО) и ИЛ8 [1, 10, 11].

В регуляции образования и активации Th17-клеток особую роль играют члены семейства ИЛ12-цитокинов – ИЛ12 и ИЛ23 (см. далее).

Наряду с этими цитокинами в формировании Th17 (по крайней мере, у мышей) важную роль играют трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ), ИЛ1 и ИЛ6. На молекулярном уровне дифференцировка Th17-клеток регулируется факторами транскрипции, включая STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), ROR $\gamma$  (retinoic acid-receptor-related orphan receptor), IRF4 (interferon regulatory factor 4), AHR (aryl hydrocarbon receptor), BATF (basic leucine zipper transcription factor ATF-like) и Runx1 (runt-related transcription factor 1) [1, 10]. Наряду с ИЛ17А, Th17-клетки синтезируют ИЛ22, ИЛ26, хемокиновый лиганд 20 и экспрессируют хемокиновые рецепторы (CCR4, CCR6). Существенную роль в функционировании Th17-клеток могут играть так называемые CD4+ Т-регуляторные ( $T_{reg}$ ) клетки, которые, с одной стороны, подавляют экспрессию ROR $\gamma$ , но под влиянием провоспалительных цитокинов могут трансформироваться в Th17-клетки [1, 12].

У больных СпА, помимо общей генетической предрасположенности, имеются нарушения практически во всех звеньях иммунной системы кишечника, включая барьерные функции эпителия, распознавание антигена; передачу сигнала дендритными клетками и сигнальными молекулами; презентацию антигена HLA, функционирование моноцитов-макрофагов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов [4, 13].

Результаты исследований последних лет позволяют говорить о ключевой роли оси ИЛ23/ИЛ17 в развитии хронического воспаления. Показано, что многофакторные звенья патогенеза СпА характеризуются не только гипер-

продукцией ИЛ23, но и изменением чувствительности к этому цитокину клеток-мишеней с параллельным увеличением их числа [14–17].

#### Источники секреции ИЛ23 при спондилоартритах

Слизистая оболочка кишечника является ключевым местом образования ИЛ23 у больных СпА, а воспаление кишечника — одним из морфологических и/или клинических проявлений всей группы заболеваний [17].

Н. Mielants и соавт. [18] еще в 1995 г. показали, что у больных СпА, включая недифференцированные формы, в 65% случаев (у здоровых лиц — в 3%) при илеоколоноскопии выявляются воспалительные изменения в кишечнике, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений кишечного заболевания, что было подтверждено позже в ряде других исследований [19, 20]. Как оказалось, это было связано с повышенным образованием ИЛ23. Частота выявления микроскопического субклинического воспаления кишечника [5, 6, 21] составляет: 60% — при АС, 90% — при постэнтероколитическом РеА, 20% — при урогенитальном РеА, 16% — при ПсА, 65% — при недифференцированном СпА и 80% у больных с дебютом заболевания в подростковом возрасте.

Эта ассоциация явилась основанием для выдвижения гипотезы о наличии тесной патогенетической взаимосвязи/общности между воспалительным поражением кишечника и различными вариантами СпА.

Экспрессия ИЛ23 повышается при СпА, так же как и при БК, в клетках Панета — клетках тонкой кишки, обеспечивающих антибактериальную защиту и функционально схожих с нейтрофилами [19, 22]. В спокойном состоянии постоянная продукция небольшого количества ИЛ23 и ИЛ17 в слизистой оболочке кишечника способствует укреплению эпителиального барьера за счет синтеза  $\alpha$ -дефенсина (противомикробных пептидов) и уменьшению бактериальной колонизации. При нарушении иммунного ответа у генетически предрасположенных лиц активированные дендритные клетки начинают продуцировать большое количество ИЛ23, который стимулирует синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ6). ИЛ23 также увеличивает продукцию ИЛ17. В воспалительном окружении основное действие ИЛ17 — это запуск дополнительных воспалительных каскадов за счет хемокинов, притягивающих гранулоциты. Образуется замкнутый круг, что ведет к развитию хронического воспаления, важнейшей черты как СпА, так и ВЗК [23].

Не случайно при СпА описаны следующие гистологические характеристики поражения кишечника: *острое* (по типу бактериального энтероколита с преобладанием нейтрофилов) и *хроническое* воспаление, которое характеризуется смешанным воспалительным инфильтратом и структурным ремоделированием слизистой оболочки кишечника, морфологически напоминающим раннюю стадию БК [24]. Именно у этих 30% больных при многолетнем динамическом наблюдении развивается БК, т. е. можно полагать, что больные изначально имели субклиническую форму ВЗК (стадия стриктур), при которой аксиальное или периферическое поражение суставов, псориаз и рецидивирующие увеиты были единственными клиническими проявлениями БК [6, 25].

Однако, в отличие от БК, у больных идиопатическим АС избыточная экспрессия ИЛ23 является очень

специфичной, поскольку активация данного цитокина не повышает уровень ИЛ17. Было высказано предположение, что отсутствие индукции ИЛ17 в тонкой кишке может быть связано с присутствием высоких уровней ТФР $\beta$  в отсутствие ИЛ1 $\beta$  и ИЛ6 [19, 22]. Считается, что ТФР $\beta$  играет важную роль в регуляции работы иммунной системы. Через белок Foxp3 он влияет на регуляторные Т-клетки и Т-хелперы 17 (в том числе за счет преобразования эффекторных Т-клеток в регуляторные). Это может приводить к супрессии иммунного ответа и усиленному ангиогенезу, что делает заболевание более «агрессивным» [14, 26]. Помимо СпА, также доказано участие ТФР $\beta$  в развитии онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, синдрома Марфана, синдрома Лойеса–Дитса, болезни Паркинсона и синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), при котором чаще, чем в популяции, встречаются клинические проявления ревматических синдромов, в том числе относящиеся к группе СпА: ПсА и РеА, характеризующиеся более тяжелым течением, нежели их «идиопатические» варианты [27].

Учитывая отсутствие индукции ИЛ17 в кишечнике у больных АС, дальнейшие исследования были сосредоточены на изучении ИЛ22 (опосредованного индуктора ИЛ23), который также синтезируется в тонкой кишке у больных СпА. Основными клетками, экспрессирующими ИЛ22, считаются NKp44 + NKp46S естественные киллеры (ЕК), являющиеся эффекторными клетками врожденной иммунной системы и осуществляющие прямую цитотоксическую функцию без предварительной активации, потому что в периферической крови человека ЕК-клетки составляют 10–12% от общего числа лимфоцитов. В значительном количестве эти клетки обнаруживаются также в селезенке и легких, несколько меньше — в печени и кишечнике и совсем мало — в костном мозге [28, 29].

Еще одним источником экспрессии ИЛ23 в кишечнике у больных СпА являются ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны (РАМР), характеризующиеся способностью распознавать консервативные структуры микроорганизмов посредством клеточных Toll-подобных рецепторов (TLR) и цитоплазматических NOD-подобных рецепторов [14, 30]. В роли паттернов могут выступать самые разнообразные структуры микроорганизмов различных групп [31], которые через РАМР могут активировать дендритные клетки и моноциты, тем самым вызывая гиперпродукцию ИЛ23.

Нарушение баланса между ингибирующими рецепторами NKG2A и активирующими рецепторами NKG2D является также важным компонентом патогенеза СпА. Поэтому ЕК (компонент врожденного иммунитета) вместе с Т-регуляторными клетками (Т-киллерами) можно рассматривать как два взаимодополняющих инструмента иммунного ответа организма, направленного против патологических клеток [17, 31, 32].

В острой фазе патологического процесса бактериальные агенты могут вызвать острое воспаление кишечника с нарушением микробиома [7, 31]. Некоторые бактерии не погибают внутри макрофагов, что может не только приводить к развитию дисбиоза кишечника с формированием постоянного хронического воспаления слизистой оболочки кишечника, но и опосредованно вызывать развитие РеА у генетически предрасположенных лиц (рис. 1).

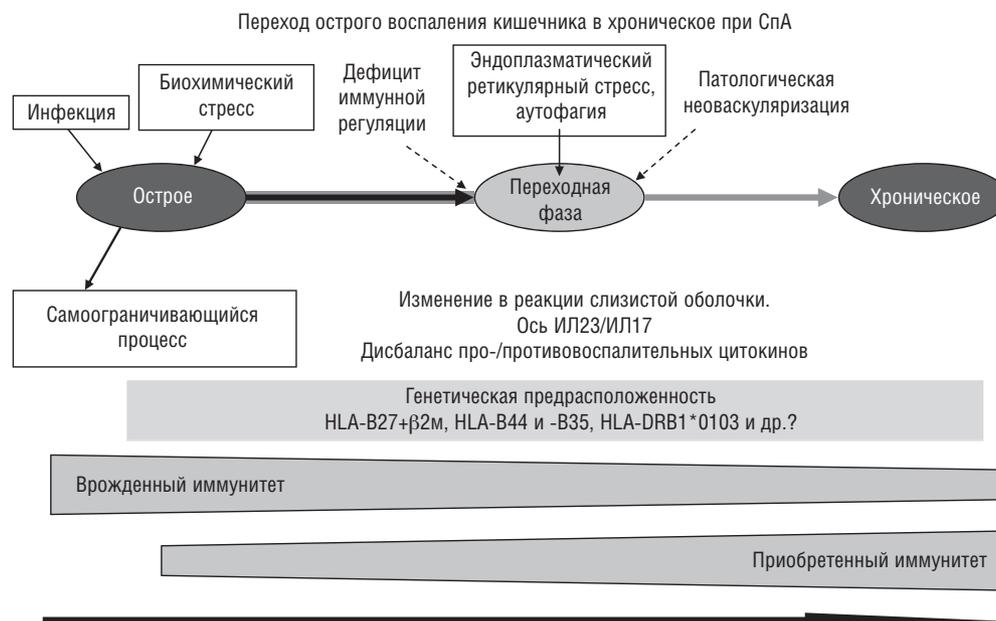


Рис. 1. Основные звенья многофакторного патогенеза СпА

Имеющиеся данные показывают, что даже без явной клинической картины поражения кишечника у больных СпА существуют выраженные иммунологические изменения в слизистой оболочке кишечника, что приводит к активации и повышению выработки ИЛ23 с активизацией оси ИЛ17/ИЛ23 [12, 17].

Одним из первых клинических подтверждений взаимосвязи микроорганизмов с воспалением кишечника и поражением суставов явились клинические наблюдения, показывающие развитие периферического артрита у генетически предрасположенных лиц на фоне перенесенной бактериальной инфекции, вызванной такими штаммами, как *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella* и *Campylobacter jejuni* [33–35].

Дальнейшее подтверждение общности патогенеза СпА и поражения кишечника было показано в исследовании R.E. Hammett и соавт. [36], которые проводили исследования на трансгенных линиях мышей, позитивных по HLA-B27. Оказалось, что у особей, находившихся в среде, свободной от бактериальных инфекций, не развивалось воспаление кишечника и суставов, в то время как у других, находящихся в контакте с окружающей средой, формировалась классическая картина СпА с поражением кишечника, периферическим артритом, сакроилиитом, увеитом и псориазом. Важным результатом данного исследования, подтвержденным в последующих работах, стало выявление участия микроорганизмов в патогенезе этих заболеваний [37–39]. В самом деле, повышение титра антител к различным микроорганизмам было выявлено более чем у 50% пациентов с АС [40]. Кроме того, найдено сходство между *Klebsiella nitrogenase* и HLA-B27, а также между *Klebsiella pullulanase* и коллагеновыми волокнами I, III и IV типов. Интересно, что повышенные уровни антител против *Klebsiella* и I, III, IV и V типов коллагеновых волокон были обнаружены у пациентов как с БК, так и с АС [41, 42].

В недавних исследованиях [14, 17, 43] было продемонстрировано, что за экспрессию ИЛ23 у больных СпА отвечает не только кишечник, но и слизистая оболочка

урогенитального тракта мужчин. Давно известно, что у больных АС встречаются эпидидимит и орхит. В 2012 г. были проведены исследования на HLA-B27 трансгенных линиях мужских особей крыс, которые подтвердили гипотезу о том, что уrogenитальный тракт у мужчин представляет собой еще одну очень важную анатомическую зону для гиперпродукции ИЛ23 с последующей активацией оси ИЛ23/ИЛ17. В патогенезе СпА воспаление уrogenитального тракта имеет большое значение не только для индукции, но и для прогрессирования СпА [43].

#### Роль генетических маркеров в патогенезе спондилоартритов

В работах, посвященных изучению генетических маркеров, также было показано участие ИЛ23 в патогенезе СпА.

Общеизвестно, что многие аутоиммунно-воспалительные заболевания имеют генетически обусловленную природу, связанную с присутствием в генотипе определенных аллельных вариантов генов, продукты которых прямо или опосредованно участвуют в регуляции иммунного ответа. Вклад отдельных локусов в риск развития заболевания, как правило, модулируется влиянием всего генетического окружения, а также воздействием различных факторов окружающей среды (триггеров) [1, 4–7].

О важной роли HLA-B27 антигена в патогенезе СпА и ВЗК известно достаточно давно. За последние десятилетия были предложены несколько теорий влияния HLA-B27 на возникновение и развитие воспаления кишечника при СпА. Первыми из них были теории элиминации и мимикрии [6, 7, 44]. Однако сегодня они представляют лишь исторический интерес. В настоящее время широко обсуждается теория **биохимического полиморфизма**, основанная на таких биологических внутриклеточных феноменах, как стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и аутофагия.

Важнейшей функцией ЭПР является фолдинг (сворачивание) протеинов. Благодаря транслокации в ЭПР

линейные последовательности аминокислот приобретают необходимую трехмерную структуру, после чего функционально зрелые протеины перемещаются в цитозоль. Значительным достижением конца XX в. явилась кристаллизация трехмерной структуры пептид-связывающего участка молекулы антигена B27, в частности наиболее распространенного на планете субтипа 05, который, как и ряд других субтипов, ассоциируется со СпА. Известно, что в нормальных условиях белки класса HLA I связываются с  $\beta$ 2-микроглобулином ( $\beta$ 2m) в клеточном ЭПР [45].

Нарушение нормального фолдинга под влиянием различных «триггеров» (ишемия, воспаление, вирусная и бактериальная инфекции и др.) и накопление в просвете ЭПР измененных или неправильно свернутых протеинов с их последующей агрегацией получило название «стресс ЭПР», а система контроля за качеством скручивания белков – UPR (unfolded protein response) [46, 47].

При СпА под влиянием избыточной продукции ИЛ23 процесс складывания (фолдинга) тяжелой цепи HLA-B27 происходит медленнее, чем у других HLA-аллелей, что приводит к образованию неправильно свернутых цепей (misfolding) [48]. При ЭПР-стрессе происходит их избыточное накопление, приводя к активации не только UPR, но и ядерного фактора NF- $\kappa$ B, ключевого транскрипционного регулятора синтеза провоспалительных цитокинов, включая ИЛ17 и ФНО $\alpha$ , которые также играют важную роль в развитии воспаления как в кишечнике при БК, так и при СпА [7, 14, 49].

Важно, что система UPR включается только после начала болезни и экспрессия ИЛ23 совпадает с началом морфологически очевидного воспаления кишечника [50]. Эти временные и причинно-следственные корреляции с высокой долей вероятности могут являться убедительным доказательством роли воспаления кишечника в развитии СпА.

Имеются данные о том, что отложение  $\beta$ 2m, вызванное высокой скоростью диссоциации между тяжелой цепью HLA-B27 и  $\beta$ 2m, происходит и в синовиальной ткани, что может привести к хронизации воспалительного процесса [49, 51].

Накапливаются также сведения, что ЭПР-стресс и UPR индуцируют экспрессию гена множественной лекарственной резистентности (MDR), выявляемую при воспалительном поражении кишечника [52]. С другой стороны, существует мнение, что UPR может вносить вклад в описанные механизмы и другим путем – через стимуляцию ангиогенеза, запуская экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), мощного регулятора ангиогенеза при гипоксии [53].

Под влиянием ЭПР-стресса также происходит активация феномена аутофагии [7, 54] – внутриклеточного процесса, играющего важную роль как в поддержании клеточного гомеостаза, так и в процессах врожденного иммунитета, особенно в защите от вирусов и внутриклеточных бактерий [55]. Аутофагии могут подвергаться различные макромолекулы, а также дефектные, частично денатурированные и неправильно свернутые белки, в том числе неправильно свернутые цепи HLA-B27 и  $\beta$ 2m у больных СпА [56].

Важным с точки зрения нового взгляда на механизмы развития воспаления кишечника стало открытие ассоциа-

ции между повышенным риском развития БК и генами, связанными с аутофагией, поскольку для образования аутофагосом необходима активность многочисленных белков Atg-семейства (autophagosome-related proteins). Первым таким геном стал *ATG16L1* [57]. Окончательно роль мутаций в этом гене пока неизвестна, но данные экспериментов с участием *S. typhimurium* и эпителиальных клеток тонкой кишки свидетельствуют о том, что при наличии мутации *ATG16L1* нарушаются клиренс патогенов и элиминация бактерий.

За последние годы с открытием новых генетических маркеров наше понимание генетической составляющей в развитии СпА значительно расширилось.

В настоящее время в патогенезе СпА доказана роль и других генетических маркеров, взаимодействующих с HLA-B27, продукты которых участвуют в процессах презентации и распознавания пептидов организма и антигенов клетками иммунной системы, а также ряда аллелей генов цитокинов и рецепторов к ним. Одним из них является ген аминопептидазы *ERAP1* (endoplasmic reticulum amino peptidase-1), отвечающий в том числе и за биохимический полиморфизм HLA-B27 [58].

Аминопептидаза *ERAP1* локализуется в основном в ЭПР и играет основную роль в функционировании иммунопротеосомного комплекса. Она индуцирует протеолитическую активность в отношении ряда рецепторов провоспалительных цитокинов (ИЛ23, ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ФНО $\alpha$ ), приводя к образованию растворимых форм данных рецепторов [17, 59]. Вариации структуры белка *ERAP1*, определяемые заменами в кодирующей части гена *ERAP1*, могут приводить к образованию функциональных продуктов, различающихся по средству или специфичности к субстрату, скорости его расщепления, а также уровню экспрессии данного белка [6, 17].

Другим ключевым генетическим маркером является ген, кодирующий субъединицу рецептора ИЛ23 (IL23R locus, 381 Gln (R381Q)) и отвечающий за активацию пути распространения ИЛ23 и ИЛ17 (ось ИЛ23/ИЛ17). Этот ген встречается не только при АС, но и при БК [60].

Было показано, что те пациенты со СпА, которые имеют высокий уровень полиморфизма аллелей гена, отвечающих за функционирование оси ИЛ23/ИЛ17, экспрессировали самые высокие уровни рецептора ИЛ23 (ИЛ23р), участвующего в дифференцировке Th17- и Th1-клеток, в то время как присутствие защитных аллелей было связано с низким уровнем экспрессии этих рецепторов. И более того, изменения в локусах, которые были генетически связаны со СпА, но не связаны с осью ИЛ23/Th17, не влияли на экспрессию Th17- и Th1-специфических генов [61].

#### Ось ИЛ23/ИЛ17 в патогенезе спондилоартритов

В начале XXI в. было установлено, что именно поляризация иммунного ответа в направлении образования субпопуляции Th17-клеток, синтезирующих широкий спектр цитокинов, в первую очередь ИЛ17А, ИЛ17Е, ИЛ21 и ИЛ22, играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе как СпА, так и других иммуновоспалительных заболеваний человека, включая псориаз, ВЗК, аллергические заболевания, ожирение, канцерогенез и атерогенез [1, 10]. Сегодня уже очевидно, что некоторые стереотипные изменения функционирования иммунной системы могут реализовываться крайне разнообразными клиническими прояв-

лениями, формирующими типичные нозологические ассоциации у конкретного больного [62].

Активация созревания недифференцированных Th-клеток до форм Th1 и Th17 происходит под воздействием ИЛ12 и ИЛ23, которые высвобождаются антиген-презентирующими клетками (АПК) [32, 63]. При этом ИЛ23 «стабилизирует» фенотип Th17-клеток и индуцирует синтез ИЛ17.

ИЛ12 и ИЛ23 представляют собой гетеродимерные цитокины, состоящие из двух субъединиц гликозилированных протеинов, связанных дисульфидными мостиками и имеющих общую для обоих цитокинов субъединицу р40. При ее связывании с субъединицей р35 образуется ИЛ12, а с субъединицей р19 – ИЛ23. Каждая из этих субъединиц названа в соответствии со своей молекулярной массой [17]. Эти цитокины оказывают воздействие путем связывания с двухцепочечными гетеродимерными рецепторными комплексами, экспрессируемыми на поверхности CD4+ Т-лимфоцитов и ЕК. Через общую субъединицу р40 ИЛ12 и ИЛ23 связываются с цепью 1 рецептора к ИЛ12, обеспечивая первичное взаимодействие цитокина с рецептором. Специфичность сигнала обеспечивается связыванием уникальной субъединицы каждого цитокина с уникальной субъединицей рецепторного комплекса: ИЛ12р35 связывается с рецептором 2 к ИЛ12, а ИЛ23р19 связывается с рецептором к ИЛ23, запуская внутриклеточную сигнализацию и активируя клетки, несущие рецепторы [64, 65]. При СпА, как и при многих других заболеваниях, сопровождающихся иммунными нарушениями, наблюдается патологическое образование ИЛ12 и ИЛ23.

О роли ИЛ12 в патогенезе артрита свидетельствует ряд клинических исследований [1, 17, 32, 66]. Было выявлено, что уровень ИЛ12 коррелирует с уровнями ФНОα, ИЛ8 и ИЛ10 [1, 26]. Повышенное содержание ИЛ1, ИЛ2, ИЛ10, ИФНγ и ФНОα обнаружено в синовиальной ткани у пациентов с ПсА [17]. Описаны случаи тяжелого обострения артрита в ответ на введение экзогенного ИЛ12 у пациентов с ревматоидным артритом [66].

Цитокин ИЛ23 стимулирует Th17-клетки, начинающие продуцировать провоспалительные факторы, включая ИЛ17, которые в свою очередь также стимулируют образование других провоспалительных агентов [14, 17, 32].

В кровяном русле ИЛ17А циркулирует в виде гомодимера, состоящего из двух цепей ИЛ17А, или гетеродимера, включающего ИЛ17F. ИЛ17А и ИЛ17А/F связываются с рецепторным комплексом, состоящим из субъединиц ИЛ17-рецептора А-типа (ИЛ17РА) и ИЛ17-рецептора С-типа (ИЛ17РС). Установлено, что ИЛ17А синтезируется широким спектром иммунокомпетентных клеток, включая тучные клетки, нейтрофилы, дендритные клетки, макрофаги, ЕК [1, 65]. Мишенями для ИЛ17А, а также других цитокинов (ИЛ17F, ИЛ21, ИЛ22, ССЛ20) являются клетки, экспрессирующие ИЛ17R, включая кератиноциты, синовиоциты, фибробласты, эпителиальные клетки. Активация этих клеток индуцирует синтез цитокинов, усиливающих рекрутирование Th17-клеток и нейтрофилов в зону воспаления [17], что формирует столь разнообразные клинические проявления у больных СпА (рис. 2).

**Клиническая взаимосвязь между спондилоартритом, поражением кишечника и ИЛ23**

Клиническая взаимосвязь между ВЗК и СпА хорошо изучена за последние годы [5, 6]. Сегодня особый интерес представляет расшифровка многообразных причин подобной ситуации.

В недавно проведенном проспективном исследовании бельгийской когорты больных (GIANT) были получены новые данные о клинической взаимосвязи воспаления слизистой оболочки кишечника с ранним СпА (длительность болезни для аксиального СпА – 3,6 года, для периферического СпА – 1,3 года) [13]. Бессимптомное воспаление кишечника выявлено у 46,2% больных СпА и связано с мужским полом, молодым возрастом, скоростью прогрессирования и активностью заболевания (по BASDAI). В то же время не отмечалось ассоциа-

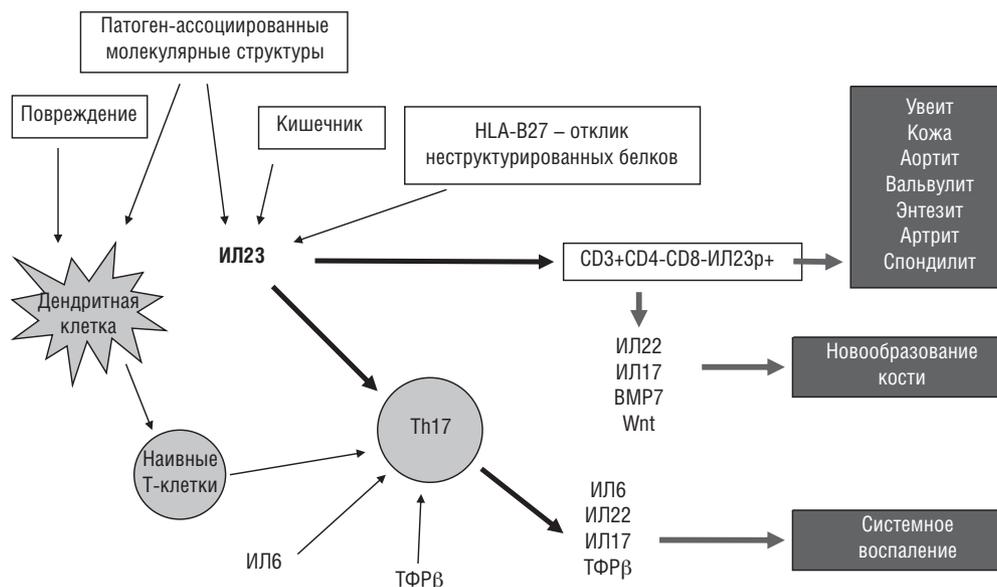


Рис. 2. Взаимосвязь оси ИЛ23/ИЛ17 и разнообразного спектра клинических проявлений СпА (цит. по [17], с изменениями и дополнениями)

Основные клинические исследования мАТ, ингибирующих активацию оси ИЛ23/ИЛ17 при СпА

Антитело	Характеристика	Исследование	Область применения
УСТ (Stelara)	Полностью человеческие IgG1 мАТ к р40-субъединице ИЛ12/23	PSUMMIT I [69] PSUMMIT II [70] TOPAS [71]	Зарегистрирован для псориаза. ПсА, АС, при болезни Крона
Бродалимумаб (AMG 827)	Полностью человеческие IgG2 мАТ к ИЛ17Р	Mease (ACR 2013) [1]	Псориаз, ПсА
Секукинумаб (AIN457)	Полностью человеческие IgG1 мАТ к ИЛ17А	McInnes I.B. et al. [72] (больные с ПсА) Baeten D. et al. [73] (больные с АС)	При псориазе, ПсА, АС, хроническом неинфекционном увеите
Иксекизумаб (LY2439821)	Гуманизированные, модифицированные IgG4 мАТ к ИЛ17А		Псориаз, ПсА

ций с наличием у больных позитивности по HLA-B27, с периферическим артритом в анамнезе и приемом НПВП. Также было показано, что хроническое воспаление кишечника связано с более выраженным отеком костного мозга в зоне крестцово-подвздошных сочленений по данным магнитно-резонансной томографии и, следовательно, может оказывать влияние на течение и прогноз СпА.

У больных АС – наиболее изученным заболеванием из группы СпА – выявлено повышение уровня ИЛ23 по сравнению с больными ОА как в сыворотке крови, так и в суставной жидкости, что может косвенно свидетельствовать о местном воспалении [14, 67, 68].

Важным доказательством роли кишечника в патогенезе СпА является участие оси ИЛ23/ИЛ17 в развитии энтезита, ключевого и начального патогенетического проявления всей группы СпА. Исследование, проведенное на модели артрита, индуцированного у мышей коллагеном II типа (СА1А), сопровождающегося энтезитами и выраженным синовитом, показало, что в месте прикрепления сухожилия к кости (анатомической области для развития как осевых, так и периферических энтезитов) были выявлены ROR-γ<sub>t</sub>CD3+CD4–CD8–Т-клетки, экспрессирующие ИЛ23р. Эти клетки отвечают на ИЛ23 увеличением экспрессии ИЛ17А и ИЛ22, а также индуцируют костный морфогенетический белок 7 (BMP7), играющий ключевую роль в дифференцировке остеобластов [15]. Характерно, что ИЛ23 вызывал воспаление энтезиса даже при ингибировании Th17-клеток. При этом клиническое развитие энтезита было стремительным, в течение 6 дней, а длительная стимуляция ИЛ23 приводила к деструктивному артриту. Доказано, что Т-клетки, экспрессирующие ИЛ23р, обнаруживаются и в сосудистой оболочке дуги аорты. Гиперэкспрессия ИЛ23р также инициирует процессы, которые стимулируют пролиферацию кератиноцитов [17], что приводит к воспалительному поражению кожи [14] с развитием псориаза.

Таким образом, анализ научных исследований, проведенных за последние годы, подтверждает одну из ключевых ролей оси ИЛ23/ИЛ17 в патогенезе СпА, в основе которого лежит сложное взаимодействие между совокупностью генетических факторов, кишечником и факторами окружающей среды, что приводит к хроническому аутовоспалительному процессу, который реализует себя через широкий спектр клинических проявлений различных вариантов СпА.

Изучение многофакторного патогенеза СпА, основанное на экспериментальных исследованиях и клинко-лабораторных данных, послужило обоснованием разработки новых терапевтических подходов к лечению больных СпА (см. таблицу).

Впервые терапевтическая эффективность ингибции Th17-клеток и синтеза ИЛ17А и ИЛ23 при СпА была продемонстрирована у пациентов с псориазом и ПсА, получавших лечение препаратом устекинумаб (УСТ), относящимся к новому классу медикаментов, обладающих селективным воздействием на цитокины ИЛ12 и ИЛ23 [69, 70]. УСТ является генно-инженерным биологическим препаратом и представляет собой полный человеческий иммуноглобулин G1 каппа (IgG1κ), моноклональные антитела (мАТ) к человеческому ИЛ12р40. Эти антитела с высокой аффинностью связываются с человеческими ИЛ12 и ИЛ23. В настоящее время опубликованы результаты 24-недельного исследования УСТ у больных с активным АС (TOPAS [71]), показавшие его высокую клиническую эффективность (20% улучшение по критериям ASAS – у 75%; 40% улучшение – у 65% и 50% ответ по BASDAI – у 55% больных). Другие препараты, влияющие на ось ИЛ23/ИЛ17, – мАТ, связанные с прямой ингибцией эффектов ИЛ17 (секукинумаб, бродалимумаб, иксекизумаб; см. таблицу) – находятся на последних стадиях клинических исследований и продемонстрировали свою эффективность не только при псориазе, но и при ПсА и АС [72, 73].

Таким образом, ингибция ИЛ23/ИЛ17-зависимых иммунных реакций является перспективным направлением в лечении не только СпА, но и широкого круга иммуновоспалительных РЗ. Истинное место этого направления терапии, а также биологические особенности различных типов мАТ, от которых могут зависеть эффективность и безопасность лечения, требуют дальнейшего изучения.

**Прозрачность исследования**

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

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):545–52 [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):545–52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1547
2. Эрдес ШФ. Развитие концепции спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):474–6 [Erdes ShF. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):474–6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-474-476
3. Ребров АП, Гайдуква ИЗ. Комментарии к статье «Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита», опубликованной в №4 за 2013 г. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):228–9 [Rebrov AP, Gaidukova IZ. Comments on the article «Early diagnosis of ankylosing spondylitis» published in №4, 2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):228–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-228-229
4. Jacques P, van Praet L, Carron P, et al. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):569–82. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.012
5. Peluso R, Di Minno MN, Iervolino S, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:631408. doi: 10.1155/2013/631408
6. Colombo E, Latiano A, Palmieri O, et al. Enteropathic spondyloarthritis: a common genetic background with inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol*. 2009 May 28;15(20):2456–62. doi: 10.3748/wjg.15.2456
7. Schaeferbeke T, Truchetet ME, Richez C. Gut metagenome and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jul;80(4):349–52. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.02.005
8. Lakatos P.L. Pathogenesis of IBD. *World J Gastroenterol*. 2006;12(12):235–40.
9. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*. 1989;7:145–73. doi: 10.1146/annurev.iy.07.040189.001045
10. Zhu S, Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci*. 2012;122(11):487–511. doi: 10.1042/CS20110496
11. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(8):556–67. doi: 10.1038/nri2586
12. Kimura A, Kishimoto T. IL 6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010;40(7):1830–5. doi: 10.1002/eji.201040391
13. 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
14. Sherlock JP, Cua DJ. Interleukin-23: a promising therapeutic target in seronegative spondyloarthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Jun;13(3):445–8. doi: 10.1016/j.coph.2013.03.002
15. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR- $\beta$ + CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1;18(7):1069–76. doi: 10.1038/nm.2817
16. Smith JA, Colbert RA. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheum*. 2014;66:231–41. doi: 10.1002/art.38291
17. Wendling D, Guillot X, Prati C. The IL-23/Th-17 pathway in spondyloarthritis: The Royal Road? *Joint Bone Spine*. 2014 Sep 19. pii: S1297-319X(14)00195-X. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.08.003
18. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol*. 1995;22:2273–8.
19. Ciccica F, Bombardieri M, Principato A, et al. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:955–65. doi: 10.1002/art.24389
20. Mielants H, Veys E, Cuvelier C, de Vos M. Course of gut inflammation in spondyloarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1996;10:147–64. doi: 10.1016/S0950-3579(96)80010-0
21. Simenon G, van Gossom A, Adler M, et al. Macroscopic and microscopic gut lesions in seronegative spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1990;17:1491–4.
22. Ciccica F, Accardo-Palumbo A, Giardina A, et al. Expansion of intestinal CD4+CD25(high) Treg cells in patients with ankylosing spondylitis: a putative role for interleukin-10 in preventing intestinal Th17 response. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3625–34. doi: 10.1002/art.27699
23. Maloy K. IL-23 / IL-17 axis in intestinal inflammation. *J Internal Med*. 2008;263:584–90. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01950.x
24. Jacques P, Elewaut D. Joint expedition: linking gut inflammation to arthritis. *Mucosal Immunol*. 2008;1:364–71. doi: 10.1038/mi.2008.24
25. Cuvelier C, Barbatis C, Mielants H, et al. Histopathology of intestinal inflammation related to reactive arthritis. *Gut*. 1987;28:394–401. doi: 10.1136/gut.28.4.394
26. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888–98. doi: 10.1056/NEJMra0707449
27. Tang C, Chen S, Qian H, et al. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology*. 2011;135:112–24. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03522.x
28. Esin S, Batoni G, Counoupas C, et al. Direct binding of human NK cell natural cytotoxicity receptor Nkp44 to the surfaces of mycobacteria and other bacteria. *Infect Immun*. 2008;76(4):1719e27.
29. Turner JE, Stockinger B, Helmby H. IL-22 mediates goblet cell hyperplasia and worm expulsion in intestinal helminth infection. *PLoS Pathog*. 2013;9(10):e1003698. doi: 10.1371/journal.ppat.1003698
30. Gaston JS, Goodall JC, Baeten D. Interleukin-23: a central cytokine in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3668–71. doi: 10.1002/art.30600
31. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*. 2010;330:1768–73. doi: 10.1126/science.1195568
32. Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat Immunol*. 2010;11:7–13. doi: 10.1038/ni.1818
33. Leirisalo-Repo M. Prognosis, course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998;24(4):737e51.
34. Merilahti-Palo R, Soderstrom KO, Lahesmaa-Rantala R, et al. Bacterial antigens in synovial biopsy specimens in Yersinia triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(2):87e90.
35. Geczy AF, Alexander K, Bashir HV, et al. A factor(s) in *Klebsiella* culture filtrates specifically modifies an HLA-B27 associated cell-surface component. *Nature*. 1980;283(5749):782e4.
36. Hammer RE, Maika S.D, Richardson J.A, et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell*. 1990;63(5):1099–112. doi: 10.1016/0092-8674(90)90512-D
37. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exper Med*. 1994;180(6): 2359–64. doi: 10.1084/jem.180.6.2359
38. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal

- Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife*. 2013;2:e01202. doi: 10.7554/eLife.01202
39. Ge S, He Q, Granfors K. HLA-B27 modulates intracellular growth of *Salmonella* pathogenicity island 2 mutants and production of cytokines in infected monocytic U937 cells. *PLoS One*. 2012;7(3):e34093. doi: 10.1371/journal.pone.0034093
  40. Stebbings S, Munro K, Simon MA, et al. Comparison of the fecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(12):1395e401.
  41. Rashid T, Ebringer A. Ankylosing spondylitis is linked to *Klebsiella* – the evidence. *Clin Rheumatol*. 2007;26(6): 858e64.
  42. Rashid T, Wilson C, Ebringer A. The link between ankylosing spondylitis, Crohn's disease, *Klebsiella*, and starch consumption. *Clin Dev Immunol*. 2013;(8):726–32. doi: 10.1155/2013/872632
  43. Taurog JD, Rival C, van Duivenvoorde LM, et al. Autoimmune epididymoorchitis is essential to the pathogenesis of male-specific spondylarthritis in HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2518–28. doi: 10.1002/art.34480
  44. Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):190–9 [Karateev AE, Galushko EA. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):190–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-190-199
  45. Kleizen B, Braakman I. Protein folding and quality control in the endoplasmic reticulum. *Curr Opin Cell Biol*. 2004;16:343–9. doi: 10.1016/j.ceb.2004.06.012
  46. Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep*. 2006;7(9):880–5. doi: 10.1038/sj.embor.7400779
  47. Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in renal pathophysiology: Janus faces. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(2):F323–F334. doi: 10.1152/ajprenal.00050.2008
  48. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, et al. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2633–43. doi: 10.1002/art.24763
  49. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol*. 2014;57(1):44e51.
  50. Kaser A, Adolph TE, Blumberg RS. The unfolded protein response and gastrointestinal disease. *Semin Immunopathol*. 2013;35(3):307e19.
  51. Hacquard-Bouder C, Ittah M, Breban M. Animal models of HLA-B27-associated diseases: new outcomes. *Joint Bone Spine*. 2006;73:132–8. doi: 10.1016/j.jbspin.2005.03.016
  52. Bodor M, Kelly EJ, Ho RJ. Characterization of the human MDR1 gene. *AAPS J*. 2005;7:E1–E5. doi: 10.1208/aapsj070101
  53. Abcouwer SF, Marjon PL, Loper RK, Vander Jagt DL. Response of VEGF expression to amino acid deprivation and inducers of endoplasmic reticulum stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2791–8.
  54. Ciccia 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*. 2013;73(8):1566e74.
  55. Benjamin JL, Sumpter Jr R, Levine B, et al. Intestinal epithelial autophagy is essential for host defense against invasive bacteria. *Cell Host Microbe*. 2013;13(6):723e34.
  56. Menendez-Benito V. Autophagy in MHC class II presentation: sampling from within. *Immunity*. 2007;26:1–3. doi: 10.1016/j.immuni.2007.01.005
  57. Duan Z, Pan F, Zeng Z, et al. Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2012;32:1209–14. doi: 10.1007/s00296-010-1769-7
  58. Burton P, Clayton D, Cardon L, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet*. 2007;39:1329–37. doi: 10.1038/ng.2007.17
  59. Reveille JD, Sims A-M, Danoy P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42:123–7. doi: 10.1038/ng.513
  60. Di Meglio P, di Cesare A, Laggner U, et al. The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. *PLoS ONE* 2011;6:e17160. doi: 10.1371/journal.pone.0017160
  61. Coffre M, Roumier M, Rybczynska M. Combinatorial control of Th17 and Th1 cell functions by genetic variations in genes associated with the interleukin-23 signaling pathway in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2013 Jun;65(6):1510–21. doi: 10.1002/art.37936
  62. 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: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
  63. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. 2010;129(3):311–21. doi: 10.1111/2Fj.1365-2567.2009.03240.x
  64. Adamopoulos I, Chao C, Geissler R, et al. Interleukin-17A upregulates receptor activator of NF-κB on osteoclast precursors. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):R29. doi: 10.1186%2Far2936
  65. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med*. 2006;203(12):2673–82. doi: 10.1084%2Fjem.20061775
  66. Suurmond J, Dorjee A, Boon M, et al. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and -negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R150. doi: 10.1186%2Far3466
  67. Wendling D. IL-23 and IL-17 in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010;30:1547. doi: 10.1007/s00296-009-1226-7
  68. Chen WS, Chang YS, Lin KC, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc*. 2012;75:303–8. doi: 10.1016/j.jcma.2012.05.006
  69. 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;382:780–9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2
  70. 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-tumor 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;73:990–9. doi: 1136/annrheumdis-2013-204655
  71. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof of concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:817–23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204248
  72. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:349–56. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202646
  73. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1705–13. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61134-4

# Новые возможности контроля эффективности метотрексата при ревматоидном артрите

Муравьев Ю.В.

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

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

**Контакты:** Юрий Владимирович Муравьев;  
[murawyu@mail.ru](mailto:murawyu@mail.ru)

**Contact:** Yuri Muravyev;  
[murawyu@mail.ru](mailto:murawyu@mail.ru)

Поступила 15.12.14

Обзор посвящен прогнозированию лечебного эффекта метотрексата при ревматоидном артрите с помощью определения его уровня в эритроцитах.

**Ключевые слова:** метотрексат; ревматоидный артрит; полиглутаматы; период полувыведения; эритроциты.  
**Для ссылки:** Муравьев Ю.В. Новые возможности контроля эффективности метотрексата при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):308–311.

## NEW POSSIBILITIES FOR MONITORING METHOTREXATE EFFICACY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Muravyev Yu.V.

The review deals with the prediction of the therapeutic effect of methotrexate in rheumatoid arthritis, by determining its level in the red blood cells.

**Keywords:** methotrexate; rheumatoid arthritis; polyglutamates; elimination half-life; red blood cells.

**For reference:** Muravyev YuV. New possibilities for monitoring methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis.

Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):308–311 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-308-311>

Метотрексат (МТ) – препарат, относящийся к группе антиметаболитов, по структуре близкий к фолиевой (птерилглутаминовой) кислоте, от которой отличается заменой аминогруппы на карбоксильную группу в 4-м положении птеридиновой молекулы и добавлением метиловой группы в 10-м положении 4-аминобензойной кислоты, в настоящее время считается основным («anchor drug») в лечении ревматоидного артрита (РА) [1–4].

Терапевтическая эффективность и неблагоприятные реакции (НР), возникающие в процессе лечения МТ, во многом объясняются антифолатными свойствами препарата. Фолиевая кислота в организме человека расщепляется ферментом дегидрофолатредуктазой (ДФР) с образованием метаболически активных продуктов – дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот, которые принимают участие в конверсии гомоцистеина в метионин, образовании пуринов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК, поэтому инактивация ДФР считается одним из основных фармакологических эффектов МТ, привлекая простотой и специфичностью.

В настоящее время нет основанной на терапевтическом контроле (ТК) валидированной модели, позволяющей прогнозировать лечебный эффект МТ и НР в результате его назначения. Предложенная ранее фармакогенетическая модель прогнозирования лечебного эффекта МТ (включающая пол, ревматоидный фактор, курение, активность болезни по DAS и полиморфизм генов четырех ферментов – аденозин монофосфат дисаминазы, аминоимидазол карбоксамид рибонуклеотид трансформилазы, инозин трифосфат пирофосфатазы и метилентетра-

гидрофосфат дегидрогеназы) до настоящего времени не нашла применения [5]. Поэтому в клинической практике препарат по-прежнему назначается методом проб и ошибок [6–8].

Ранее было показано, что у большинства больных РА плато эффективности достигалось при средней недельной дозе МТ 10 мг/м<sup>2</sup> [9], в то же время четкой связи между фармакокинетическими параметрами и клиническим ответом, как это наблюдается при назначении многих лекарственных препаратов, не установлено, поскольку 95% МТ в течение первых 24 ч после применения исчезает из плазмы, поступая, главным образом, в эритроциты. Поэтому определение его концентрации в плазме крови хотя и не сложно, но малоинформативно для обычной клинической практики [10]. Более того, заметные колебания концентрации препарата, наблюдающиеся в крови у разных больных, могут быть связаны с наличием двух генотипов фермента альдегид оксидазы (АО), катализирующей окисление МТ в 7-гидроксиметотрексат (7-ОН-МТ) – основной метаболит МТ, от которого только в определенной степени может зависеть польза препарата [11], поскольку уменьшение образования 7-ОН-МТ в результате подавления фолиевой кислотой АО улучшает клинический эффект, в то время как увеличение образования 7-ОН-МТ приводит к повышенной экскреции МТ и уменьшению его эффекта. Поэтому появилось предположение, что лечебный эффект МТ может быть обусловлен его внутриклеточным уровнем, определение которого гораздо сложнее, нежели концентрации препарата в плазме крови [10]. Активно изучается гипотеза, согласно которой определение уров-

ня МТ в эритроцитах позволит прогнозировать лечебный эффект МТ, установив целевой показатель его внутриклеточной концентрации [12–18].

Транспортировка МТ через клеточную мембрану эритроцитов осуществляется так же, как природных фолатов, – восстановленным переносчиком фолатов (ВПФ; reduced folate carrier – RFC) [19, 20]. Поэтому уменьшение транспортной способности ВПФ может быть связано как с потерей эффективности МТ, так и с фолатной недостаточностью [21–23].

Имеются данные, позволяющие считать, что МТ – пролекарство, представляющее собой неактивную молекулу [24]. Нативный МТ – МТ-глутамат (ГЛ) 1 – становится лекарством после проникновения в клетки, где быстро превращается в активные формы МТ-полиглутамата (ПГ)–МТПГ2–5 в результате присоединения под влиянием фермента фолилполиглутамат синтетазы (ФПС) до четырех остатков ГЛ, предупреждая таким образом выход МТ из эритроцитов. Глутамация может быть обратима под действием фермента гамма-глутамил гидролазы –  $\gamma$ -glutamyl hydrolase (ГГГ). Внутриклеточная концентрация МТПГ зависит от баланса активности этих двух ферментов (ФПС и ГГГ), поэтому оценка внутриклеточного уровня МТПГ и факторов, влияющих на его накопление, потенциально полезна для контроля лечения [25]. Таким образом, объяснение клинического эффекта МТ следует из хронологии его полиглутамирования в циркулирующих эритроцитах у больных РА, начавших или прекративших лечение МТ. МТ удерживается в клетках только в полиглутамированной форме, для образования которой ФПС последовательно присоединяет участки глутаминовой кислоты, что является относительно медленным процессом. При отсутствии полиглутамирования МТ быстро выделяется из клеток [26]. Наиболее распространенными формами МТПГ оказались: МТПГ3, составляющий 37% от общего количества МТПГ; МТПГ2 (21%); МТПГ4 (11%) и МТПГ5 (6%). МТПГ накапливается в эритроцитах-предшественниках до выхода их из костного мозга в общий кровоток, и представляется, что это характерно для МТПГ и в других клетках. В среднем необходимо 41,2 нед для достижения постоянного уровня концентрации МТПГ3 в эритроцитах, что хорошо коррелирует с клиническим эффектом МТ, который достигает плато к концу 6-го месяца лечения [27]. Считается, что применение МТ можно в определенной степени оптимизировать, контролируя концентрацию МТПГ в эритроцитах [13, 28]. МТПГ, образовавшиеся в клетках, оказывают ингибирующее действие не только на дегидрофолатредуктазу (ДФФ), но и на другие фолат-зависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимдазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (АИКАР) трансамилазу [24]. Предполагается, что полное ингибирование ДФФ, приводящее к снижению синтеза ДНК, имеет место главным образом при назначении сверхвысоких доз МТ (100–1000 мг/м<sup>2</sup>) и составляет основу антипролиферативного действия препарата, имеющего важное значение при лечении онкологических больных. Напротив, при использовании низких доз МТ (применяемых для лечения РА) фармакологические эффекты препарата связаны с действием его глутамированных метаболитов, ингибирующих активность АИКАР, что ведет к внутриклеточному и внеклеточному накоплению аденозина. В связи с этим следует

напомнить, что аденозин – пуриновый нуклеозид, образующийся после внутриклеточного расщепления АТФ, – обладает способностью подавлять агрегацию тромбоцитов и модулировать иммунные и воспалительные реакции, уменьшая секрецию таких цитокинов, как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкин 6 (ИЛ6) [29, 30].

Утверждение о том, что клинический эффект лечения МТ больных РА зависит от уровня МТПГ в эритроцитах, подтверждается рядом публикаций [12–14, 28, 31]. При этом концентрация длинных цепей – МТПГ3; МТПГ3–5 и суммарного МТПГ1–5 – коррелирует только с лечебным эффектом, в то же время связи с НР не установлено. Длинные цепи МТПГ более эффективно, нежели короткие, подавляют ключевые ферменты фолатного пути [32, 33]. Однако имеется и противоположная точка зрения [34]. Следует отметить, что перевод с перорального на парентеральное применение МТ повышает концентрацию МТПГ, а достижение терапевтического порога концентрации МТПГ в эритроцитах (60 нмоль/л) было связано со значительным увеличением лечебного эффекта МТ (хороший ответ на МТ). Пока остается не совсем понятным, какой из МТПГ следует оценивать для контроля лечения, поскольку специально проведенное исследование образования МТПГ и корреляции их концентрации с клиническим ответом (по DAS28) у не получавших ранее МТ больных РА показало, что именно короткая цепь МТПГ – МТПГ2 – является потенциальным индикатором клинического ответа и может служить маркером для контроля лечения [35]. Согласно результатам другого исследования, наиболее распространенными формами МТПГ оказались МТПГ3 (37%); МТПГ2 (21%); МТПГ4 и МТПГ5 (соответственно 11 и 6% от общего количества МТПГ).

Период полувыведения МТПГ3 составлял 4,3 нед; очевидно, поэтому больные РА не испытывают обострения в среднем около 1 мес после прекращения применения МТ [36]. Установлено также, что доза МТ достоверно коррелирует с длинными цепями МТПГ – МТПГ3, МТПГ4, МТПГ5, МТПГ1–5, МТПГ3–5, а длительное лечение МТ связано с более высокой концентрацией МТПГ4, МТПГ5, МТПГ3–5, МТПГ1–5, при этом применение преднизолона достоверно повышало уровень МТПГ2, МТПГ3, МТПГ4, МТПГ1–5, МТПГ3–5. Нестероидные противовоспалительные препараты достоверно снижали концентрацию МТПГ3, МТПГ1–5, МТПГ3–5, курение также достоверно снижало концентрацию этих соединений [37]. Еще в одном исследовании было показано, что после перевода больных РА с перорального на подкожное введение МТ концентрация МТПГ в эритроцитах повышалась и становилась устойчивой не менее чем через 6 мес. Снижение активности РА было связано с повышением содержания длинных цепей МТПГ [38].

Быстрое и эффективное подавление воспаления (достижение ремиссии/низкой активности) – главная цель лечения РА, однако МТ начинает действовать спустя недели и даже месяцы. Гипотетически целенаправленный мониторинг концентрации препарата, другими словами – ТК МТ, позволил бы решить вопрос о необходимости изменения терапии, чтобы достичь более быстрого и хорошего эффекта. Доза МТ, необходимая разным больным РА для достижения целевых уровней воспали-

тельной активности, значительно различается и почти непредсказуема. На практике ее повышают («быстрая эскалация дозы»), чтобы добиться лечебного эффекта; в результате у больных, с одной стороны, появляется возможность получить более высокую дозу препарата, чем необходимо для контроля РА, что чревато развитием НР, а с другой — не достичь лечебного эффекта, если доза МТ будет недостаточно высока, что нередко приводит к его преждевременной отмене/замене. Ряд исследователей доказали пользу контроля концентрации МТПГ в эритроцитах, однако пока этот метод не нашел практического применения [39]. Наибольшее подавление активности РА связывают с образованием длинных цепей МТПГ — МТПГЗ–5, — поэтому обсуждается целесообразность проведения дальнейших исследований для решения воп-

роса о полезности измерения концентрации МТПГ в эритроцитах с целью персонализации лечения больных РА [40]. В настоящее время решение этой проблемы является ключевым, поскольку давно назрела необходимость объективного контроля рационального применения МТ при РА [25].

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии. Москва: Филоматис; 2005. 200 с. [Nasonov EL. *Metotrexat: perspektivy primeneniya v revmatologii* [Methotrexate: prospects of application in rheumatology]. Moscow: Filomatis; 2005. 200 p.]
2. Kay J, Westhovens R. Methotrexate: the gold standard without standardization. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1081–2. doi: 10.1136/ard.2008.102822
3. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, et al. Methotrexate as the «anchor drug» for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:179–85.
4. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med*. 1999;159:2542–50. doi: 10.1001/archinte.159.21.2542
5. Wessels JA, van der Kooij SM, le Cessie S, et al. A clinical pharmacogenetic model to predict the efficacy of methotrexate monotherapy in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1765–75. doi: 10.1002/art.22640
6. Муравьев ЮВ. Вопросы стандартизации применения метотрексата в ежедневной практике ревматолога (обзор). Терапевтический архив. 2011;(5):33–7 [Murav'ev YuV. Questions of standardization of methotrexate in the daily practice of a rheumatologist (a review). *Terapevticheskii arkhiv*. 2011;(5):33–7 (In Russ.)].
7. Муравьев ЮВ, Евлюева НВ, Лебедева ВВ, Насонов ЕЛ. Современная практика лечения метотрексатом ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2012;50(4):117–9 [Murav'ev YuV, Evloeva NV, Lebedeva VV, Nasonov EL. The modern practice of methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(4):117–9 (In Russ.)].
8. Муравьев ЮВ. Дозирование метотрексата при лечении ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):456–9 [Murav'ev YuV. Dosage of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):456–9 (In Russ.)].
9. Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, et al. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1989;16(3):313–20.
10. Bannwarth B, Pehourcq F, Schaefferbeke T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30:194–210. doi: 10.2165/00003088-199630030-00002
11. Baggott JE, Morgan SL. Methotrexate catabolism to 7-hydroxymethotrexate in rheumatoid arthritis alters drug efficacy and retention and is reduced by folic acid supplementation. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2257–61. doi: 10.1002/art.24685
12. Dervieux T, Furst D, Lein DO, et al. Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transferase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2766–74. doi: 10.1002/art.20460
13. Dervieux T, Zablocki R, Kremer J. Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as a function of dosage intensity and route of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010;49:2337–45. doi: 10.1093/rheumatology/keq216
14. Angelis-Stoforidis P, Vajda FJ, Christophidis N. Methotrexate polyglutamate levels in circulating erythrocytes and polymorphisms correlate with clinical efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:313–20.
15. Kremer JM, Lee JK. The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1986;29:822–31. doi: 10.1002/art.1780290702
16. Hroch M, Tukova J, Dolezalova P, Chladek J. An improved high-performance liquid chromatography method for quantification of methotrexate polyglutamates in red blood cells of children with juvenile idiopathic arthritis. *Biopharm Drug Dispos*. 2009;30:138–48. doi: 10.1002/bdd.654
17. Becker ML, Gaedigk R, van Haandel L, et al. The effect of genotype on methotrexate polyglutamate variability in juvenile idiopathic arthritis and association with drug response. *Arthritis Rheum*. 2011;63:276–85. doi: 10.1002/art.30080
18. Becker ML, van Haandel L, Gaedigk R, et al. Analysis of intracellular methotrexate polyglutamates in patients with juvenile idiopathic arthritis: effect of route of administration on variability in intracellular methotrexate polyglutamate concentrations. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1803–12. doi: 10.1002/art.27434
19. Goldman ID. The characteristics of the membrane transport of amethopterin and the naturally occurring folates. *Ann N Y Acad Sci*. 1971;186:400–22. doi: 10.1111/j.1749-6632.1971.tb46996.x
20. Westerhof GR, Schornagel JH, Kathmann I, et al. Carrier- and receptor-mediated transport of folate antagonists targeting folate-dependent enzymes: correlates of molecular structure and biological activity. *Mol Pharmacol*. 1995;48:459–71.
21. Jansen G, Mauritz R, Drori S, et al. A structurally altered human reduced folate carrier with increased folic acid transport mediates a novel mechanism of antifolate resistance. *J Biol Chem*. 1998;273:189–98. doi: 10.1074/jbc.273.46.30189
22. Jansen G, Pieters R. The role of impaired transport in (pre)clinical resistance to methotrexate: insights on new antifolates. *Drug Resist Updat*. 1998;1(3):211–8. doi: 10.1016/S1368-7646(98)80042-3

23. Rots MG, Pieters R, Kaspers GJ, et al. Classification of ex vivo methotrexate resistance in acute lymphoblastic and myeloid leukaemia. *Br Haematol.* 2000;110:791–800. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02070.x
24. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? *J Clin Invest.* 1985;76(3):907–12. Review. doi: 10.1172/JCI112088
25. Kremer JM. Still trying to understand methotrexate. *J Rheumatol.* 2014;41(11):2099–101. doi: 10.3899/jrheum.141081
26. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, et al. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3299–308. doi: 10.1002/art.24034
27. Weinblatt ME, Trentham DE, Fraser PA, et al. Long-term prospective trial of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:167–75. doi: 10.1002/art.1780310203
28. Dervieux T, Furst D, Lein DO, et al. Pharmacogenetic and metabolite measurements are associated with clinical status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: results of a multicentred cross sectional observational study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1180–5. doi: 10.1136/ard.2004.033399
29. Cronstein BN. Going with flow: methotrexate, adenosine, and blood flow. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:421–2. doi: 10.1136/ard.2005.049601
30. Riksen NP, Barrera P, van den Broek PH, et al. Methotrexate modulates the kinetics of adenosine in humans *in vivo*. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:466–70. doi: 10.1136/ard.2005.048637
31. Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenetic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3095–103. doi: 10.1002/art.22129
32. Baggott JE, Vaughn WH, Hudson BB. Inhibition of 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribotide transformylase, adenosine deaminase and 5'-adenylate deaminase by polyglutamates of methotrexate and oxidized folates and by 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside and ribotide. *Biochem J.* 1986;236(1):193–200.
33. Allegra CJ, Drake JC, Jolivet J, Chabner BA. Inhibition of phosphoribosyl aminoimidazole carboxamide transformylase by methotrexate and dihydrofolic acid polyglutamates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82(15):4881–5. doi: 10.1073/pnas.82.15.4881
34. Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, et al. Determinants of red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2248–56. doi: 10.1002/art.24653
35. Hobl EL, Jilma B, Erlacher L, et al. A short-chain methotrexate polyglutamate as outcome parameter in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Dec 7. [Epub ahead of print].
36. Kremer JM, Rynes RI, Bartholomew LE. Severe flare of rheumatoid arthritis after discontinuation of long-term methotrexate therapy. Double-blind study. *Am J Med.* 1987;82(4):781–6. doi: 10.1016/0002-9343(87)90015-5
37. Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, et al. Determinants of red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2248–56. doi: 10.1002/art.24653
38. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(12):2540–7. doi: 10.3899/jrheum.110481
39. Stamp LK, Barclay M. Therapeutic drug monitoring in rheumatic diseases: utile or futile? *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(6):988–97. doi: 10.1093/rheumatology/ket355
40. Pan S, Stamp LK, Duffull SB, et al. Assessment of the relationship between methotrexate polyglutamates in red blood cells and clinical response in patients commencing methotrexate for rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(12):1161–70. doi: 10.1007/s40262-014-0179-5

**Ответы на вопросы к лекции  
Б.С. Белова, Г.М. Тарасовой  
«Инфекционный эндокардит  
в практике ревматолога:  
вопросы клинической  
картины и диагностики» (с. 298):**

- 1 – В,
- 2 – Д,
- 3 – Д,
- 4 – Б,
- 5 – Б,
- 6 – А,
- 7 – Г,
- 8 – Д,
- 9 – А.

# Болезнь Бехчета у детей (российский опыт)

Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С., Салугина С.О., Алекберова З.С.

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

**Контакты:** Евгений Станиславович Федоров;  
Evg2103@mail.ru

**Contact:** Evgenii Fedorov;  
Evg2103@mail.ru

Поступила 27.10.2014

В статье представлена клиническая характеристика болезни Бехчета (ББ) у российских детей. Представлены общепринятые критерии ББ, формулировка диагноза.

Работа основана на наблюдении 17 детей, соответствующих международным критериям ББ и находившихся на лечении в ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой с 2004 по 2013 г. Треть детей имели отягощенный семейный анамнез, примерно 30% пациентов были русскими. Возраст дебюта ББ колебался от грудного до 16 лет. Промежуток времени от начала заболевания до поступления в клинику и установления диагноза составил от 1 года до 10 лет. Клиническая симптоматика в дебюте чаще всего была представлена афтозным стоматитом и сопровождающей его лихорадкой, значительно реже – афтами гениталий. В дальнейшем в патологический процесс вовлекались другие органы и системы. В развернутой стадии болезни уже имелся клинический симптомокомплекс, включающий афтозный стоматит, язвенный процесс на гениталиях, поражение глаз, кожи, желудочно-кишечного тракта и, реже, ЦНС. Проявления заболевания в различных комбинациях сочетались между собой, нося мозаичный характер. Лечение детей с ББ включало глюкокортикоиды, колхицин, азатиоприн, по показаниям – ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Дана оценка их эффективности.

Педиатрические аспекты ББ, представленные в данной статье, публикуются в отечественной медицинской печати впервые.

**Ключевые слова:** болезнь Бехчета; системный васкулит; аутовоспалительные заболевания; детский возраст.

**Для ссылки:** Кузьмина НН, Федоров ЕС, Салугина СО, Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета у детей (российский опыт). Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):312–318.

## BEHCET'S DISEASE IN CHILDREN: RUSSIAN EXPERIENCE

Kuzmina N.N., Fedorov E.S., Salugina S.O., Alekberova Z.S.

The paper presents the clinical characteristics of Behcet's disease (BD) in Russian children, generally accepted criteria for BD, and diagnosis statement.

The investigation is based on an observation of 17 children who met the international criteria for BD and were treated at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2004 to 2013. One-third of children had a compromised family history; about 30% of the patients were ethnic Russian. The age at BD onset ranged from infancy to 16 years.

The interval between disease onset and diagnosis was 1 to 10 years. The clinical symptoms at onset represented mostly frequently aphthous stomatitis and its accompanying fever and much less frequently apthae of the genitalia.

Further the pathological process involved other organs and systems. In advanced stage of disease, there was already a clinical syndrome encompassing aphthous stomatitis, a genital ulcerative process, and lesions of the eye, skin, gastrointestinal tract, and less often central nervous system. The manifestations of the disease in different combinations can be concurrent with each other, showing a mosaic pattern. Treatment of children with BD included glucocorticoids, colchicine, azathioprine, and, if clinically indicated, tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. Their efficacy is discussed.

The pediatric aspects of BD, which are presented in this paper, are first published in Russian medical press.

**Keywords:** Behcet's disease; systemic vasculitis; autoinflammatory diseases; childhood.

**For reference:** Kuzmina NN, Fedorov ES, Salugina SO, Alekberova ZS. Behcet's disease in children: Russian experience. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):312–318 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-312-318>

Согласно современным воззрениям, болезнь Бехчета (ББ) рассматривается как системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, частым поражением глаз и рядом проявлений, включающих патологию суставов, желудочно-кишечного тракта, нервной системы и сосудов [1–3].

Первоначально данная патология рассматривалась в группе серонегативных спондилоартритов. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ББ кодируется в рубрике «Диффузные болезни соединительной ткани» под номером М35.2. ББ представлена во всех изданиях крупного американского руководства по педиатрической ревматологии под редакцией J. Cassidy и R. Petty в разделе «Системные вас-

кулиты» [2]. В настоящее время накапливается все больше фактов, позволяющих отнести ее к группе аутовоспалительных заболеваний и синдромов (АВС), интерес к изучению которых постоянно растет. Детская клиника ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой занимается данной проблемой более 10 лет. Накопленный при этом опыт лег в основу монографии Н.Н. Кузьминой, С.О. Салугиной и Е.С. Фёдорова «Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей» (2012) [4].

Данная статья посвящена описанию особенностей ББ в детском возрасте у российской когорты пациентов.

В прежние годы ББ считалась уделом только взрослого контингента больных. Последние десятилетия изменили это представление и открыли новую страницу педиатрической ревматологии.

**Эпидемиология**

ББ возникает в основном в определенных этнических группах, относящихся к народам «Великого шелкового пути» (японцы, корейцы, иранцы, арабы, турки, народы Северного Кавказа), но может встречаться у представителей любого этноса, на любой территории, что связано с миграционными процессами [5].

**Этиология и патогенез**

Хотя точная этиология ББ не известна, эпидемиологические данные в сочетании со множественными описаниями семейных случаев дают возможность предположить мультифакторную природу заболевания, при которой имеет место взаимодействие генетической предрасположенности и средовых факторов, включая различные микроорганизмы (вирусы простого герпеса I и II типов, *Streptococcus sanguis* и др.). Накапливаются данные об участии аутовоспаления в патогенезе ББ, однако ее развитие опосредовано также механизмами специфического, прежде всего – клеточного иммунитета [6, 7]. На значимость генетических факторов указывает ассоциация развития заболевания с HLA-антигеном I класса B51, при этом есть все основания полагать, что не меньшую роль играют не-HLA-ассоциированные наследственные факторы [8]. Важная роль в патогенезе ББ отводится провоспалительным цитокинам [2, 6].

Из 72 наблюдаемых нами детей с ABC у 17 диагностирована ББ. Диагноз верифицировался согласно критериям Международной группы по изучению ББ (ISBD, 1990) [9]. Все больные находились на стационарном режиме в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где выполнялось стандартное в педиатрической ревматологической практике исследование, а также типирование HLA-антигенов I класса.

Дети поступали в клинику из различных регионов Российской Федерации. Среди них было трое представителей народов Северного Кавказа, четыре татарина, один узбек, один азербайджанец, шесть русских, один украинец, одна немка. В этой группе было 12 мальчиков и 5 девочек. 30% наших больных были русскими по национальности, что явилось особенностью настоящего исследования.

У половины больных семейный анамнез был отягощен, у одного ребенка мать и сестра страдали ББ. У троих мать и сестра имели рецидивирующий афтозный стоматит, у родственников шести пациентов наблюдалась узловатая эритема, а в семье одного ребенка был случай лихорадки неясного генеза. Другие авторы также приводят данные, позволяющие говорить об участии наследственных факторов в возникновении ББ [10–12].

Возраст дебюта у наших пациентов варьировал от грудного до 16 лет (табл. 1).

Средний возраст начала болезни в наблюдаемой группе составил 6,8 года, тогда как в публикациях других авторов он был заметно выше и колебался от 8 лет до подросткового [2, 11–13]. Можно предположить, что начальные проявления ББ не всегда адекватно оцениваются врачами; возможно также, что в нашей стране врачи-педиатры знакомы с клинической картиной ББ лучше, чем зарубежные коллеги, и выявляют ее в более ранние сроки. Однако нельзя исключить, что ББ «помолодела».

**Клиническая картина болезни Бехчета у детей в дебюте заболевания и в процессе его эволюции**

У 12 пациентов первым признаком болезни была лихорадка, достигающая 38,0 °С и выше. У 10 детей она сопровождалась афтозным стоматитом, у одного – буллезным. Длительное время лихорадка и афтозный стоматит были единственными проявлениями заболевания, природа которого чаще всего расценивалась как вирусная (герпетическая).

У четырех детей первыми признаками ББ были изменения гениталий. У одного ребенка заболевание дебютировало поражением центральной нервной системы (ЦНС).

Темпы дальнейшего прогрессирования ББ были различными. Позднее у 6 мальчиков появились язвы гениталий, у 5 выявлен папулопустулез. Еще у 6 пациентов на различных сроках наблюдения отмечалась узловатая эритема.

Неблагоприятным прогностическим фактором было поражение ЦНС, выявленное на протяжении заболевания у двух пациентов и включающее: церебральный васкулит (n=1), парез нижних конечностей (n=1), гемипарез (n=1), гиперкинезы (n=1), парез кишечника (n=1), менингит в анамнезе (n=1). При этом разные варианты патологии ЦНС могут сочетаться у одного пациента.

В процессе дальнейшего наблюдения офтальмологом диагностирован увеит у 5 человек, конъюнктивит – у одного.

У трех больных были боли в животе, у одного – диарея, у одного – гастроэнтероколит, еще у одного – поражение всех отделов толстой кишки.

Вовлечение опорно-двигательного аппарата имело место у 5 человек: артралгии – у 4, сакроилиит – у одного.

Длительность заболевания на момент включения колебалась от 1 года до 10 лет. Поздняя диагностика была обусловлена недооценкой первых признаков заболевания, неодновременным их появлением, широким спектром вовлечения в патологический процесс различных органов и систем. Кроме того, между первыми признаками заболевания и формированием полного симптомокомплекса, отвечающего диагностическим критериям, проходит большой промежуток времени, что в основном совпадает с информацией, представленной в литературе [13–16].

Клиническая характеристика развернутой стадии ББ представлена в табл. 2.

*Афтозный стоматит.* Афты ротовой полости, имевшие место у всех 17 детей, чаще были множественными, реже – одиночными, чаще – небольших размеров (<10 мм), болезненными, имели тенденцию к внезапному появлению, локализовались на слизистой оболочке щек, губ, де-

**Таблица 1** Возраст дебюта ББ

Возраст, годы	Число больных, n (%)
Грудной возраст	6 (35,3)
1–3	1 (5,8)
3–5	1 (5,8)
5–7	2 (11,8)
7–10	2 (11,8)
10–15	4 (23,6)
>15	1 (5,8)

сен, языка, как правило, заживали без образования рубца. По данным литературы, рубцы могут быть при неонатальном варианте ББ [17, 18]. Язвенный процесс в ротовой полости мог нарастать, сохраняться от 7 до 14 дней, затем претерпевать обратное развитие, а через какое-то время рецидивировать вновь.

У 12 детей афты сопровождалась лихорадочным синдромом, который рецидивировал вместе с появлением новых афт. Температура обычно достигала 38,0–39,0 °С, реже – 40 °С, иногда сопровождалась ознобом, как правило, не реагировала на антипиретики и антибиотики. У отдельных пациентов лихорадка предшествовала появлению афт. Как и афтозный стоматит, лихорадка имела периодический рецидивирующий характер.

При сохранении только афт в виде изолированного признака дифференциальный диагноз проводился со стоматитом другой этиологии, прежде всего – герпетическим.

**Язвы гениталий.** Язвы гениталий обнаружены у 10 человек: у 9 детей подросткового возраста и у одного ребенка 4 лет. Эти язвы были единичными или множественными, чаще всего – болезненными, локализовались у маль-

чиков на мошонке и, реже, на половом члене, у девочек – на половых губах, вульве, слизистой оболочке влагалища. Генитальные язвы обычно появляются позже, чем язвы во рту, однако, как уже указывалось, у четверых наших пациентов они отмечены уже в дебюте заболевания одновременно с оральными. У одного пациента имелся отягощенный по линии матери семейный анамнез. У одного поражение гениталий проявлялось в виде буллезных язв, а в одном наблюдении выявлены эрозии и трещины ануса. Отмечен рецидивирующий характер поражения гениталий.

Следует подчеркнуть, что язвенный процесс в ротовой полости и на гениталиях причинял больным значительные страдания.

**Поражение органов зрения.** Увеит диагностирован у 5 человек, рецидивирующий конъюнктивит – у одного ребенка. Увеит, как правило, присоединялся позже появления основных признаков заболевания, характеризовался двусторонним поражением. Согласно нашим данным и литературным источникам, при ББ у детей может наблюдаться как передний, так и задний увеит. Тяжелый увеит часто приводит к потере зрения [13, 14, 18].

**Поражение кожи.** Кожные проявления отмечались у 12 детей. Они были представлены узловой эритемой у 6 человек, папулопустулезом – у 5. Изменения со стороны кожи появлялись в различные сроки от начала заболевания, чаще сочетались между собой.

**Положительный тест патергии** выявлен у 5 человек, однако он выполнялся не у всех детей.

**Поражение желудочно-кишечного тракта.** Клиническими проявлениями поражения желудочно-кишечного тракта были диарея и боли в животе. Эта симптоматика была обусловлена гастродуоденитом и хроническим колитом. Нередко дифференциальный диагноз приходилось проводить с болезнью Крона, реже – с другими кишечными заболеваниями.

**Поражение ЦНС.** В развернутой стадии, как было отмечено, поражение ЦНС проявлялось церебральным васкулитом, гемипарезом, парезом нижних конечностей, парезом кишечника, гиперкинезами. В анамнезе у одного ребенка – перенесенный гнойный менингит. Поражение ЦНС относится к проявлениям, определяющим неблагоприятный жизненный прогноз у подобных пациентов.

**Поражение опорно-двигательного аппарата.** Значительно реже, по сравнению с данными литературы, в нашем исследовании встречались признаки поражения опорно-двигательного аппарата, что нашло отражение в появлении артралгий у 4 детей и артрита у одного ребенка. В то же время в большинстве других исследований частота таких нарушений достигала 75% [10, 15]. У одного подростка при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлен сакроилиит. Это дало основание обсуждать вопрос, служит ли он проявлением ББ или сопутствующего анкилозирующего спондилита.

В целом наши результаты сопоставимы с данными литературы (табл. 3). Имеющиеся расхождения могут отражать этнические различия между обследованными контингентами пациентов, разные подходы к диагностике отдельных клинических синдромов и материально-технические возможности для их верификации [3, 10–18, 20–22].

**Таблица 2** Клиническая картина ББ у детей, п (%)

Показатель	Число больных, п (%)
Всего	17 (100)
Семейный анамнез:	
отягощен	7 (41)
без особенностей	6 (35)
нет сведений	4 (24)
Пол:	
мальчики	12 (71)
девочки	5 (29)
Лихорадка	12 (71)
Афтозный стоматит	17 (100)
Поражение гениталий:	
язвы гениталий	10 (59)
вульвовагинит	2 (12)
Перианальные язвы	2 (12)
Кожные изменения:	
узловая эритема	6 (35)
папулопустулез	5 (29)
Поражение глаз:	
увеит	5 (29)
конъюнктивит	1 (6)
Тест патергии	4 (24)
Поражение нервной системы:	
церебральный васкулит	1 (6)
гемипарез	1 (6)
парез нижних конечностей	1 (6)
гиперкинезы	1 (6)
менингит	1 (6)
Поражение желудочно-кишечного тракта:	
боли в животе	3 (18)
диарея	1 (6)
гастроэнтероколит	1 (6)
гастродуоденит	1 (6)
хронический колит	1 (6)
поражение толстой кишки	1 (6)
Поражение опорно-двигательного аппарата:	
артралгии	4 (24)
сакроилиит	1 (6)

Таблица 3 Частота клинических проявлений ББ у детей, по данным разных авторов

Источник	Число больных	Пол, мальчики/девочки	Средний возраст начала болезни, годы	Оральные язвы, %	Генитальные язвы, %	Кожные изменения, %	Тест патергии, %
Lang Y. и соавт. (цит по: [2])	37	19/18	8,7	75	84	30	7
Bahabri S.A. и соавт. [11]	12	7/5	11,5	65	83	92	57
Kone-Paunt I. и соавт. [15]	65	33/32	8,4	96	92	45	80
Edem B. и соавт. [13]	20	15/5	15,1	65	35	80	7
Kim D. и соавт. [21]	40	16/24	10,6	82	72	27	?
Uziel Y. и соавт. [12]	15	7/8	6,6	3,3	100	53	40
Karıncaoglu J. и соавт. [20]	83	38/45	12,3	82	–	35	37
Собственные данные	17	12/5	6,8	100	59	64	–

**Диагностика болезни Бехчета**

Существует множество классификаций и диагностических критериев ББ. Общеизвестными в настоящее время являются международные критерии ББ (ISBID, 1990), разработанные для взрослого контингента больных, которыми пользуются и педиатры [9] (табл. 4).

Диагноз считается достоверным, если афтозный стоматит – главный критерий ББ – сочетается с двумя из следующих признаков: рецидивирующие язвы гениталий, поражение глаз, поражение кожи, положительный тест патергии.

Диагноз в нашем исследовании был верифицирован согласно указанным критериям.

Следует еще раз подчеркнуть, что критерии ББ разрабатывались для применения у взрослых пациентов, у которых клиническая картина заболевания уже сформировалась. Определенное значение придается типированию I класса главного комплекса гистосовместимости (HLA). Установлено, что HLA-B51 с повышенной частотой встречается у лиц, страдающих ББ [8]. В нашем исследовании HLA-B51 выявлен у 60% пациентов. Наличие у пациента HLA-B51 в сочетании с клинической симптоматикой говорит в пользу диагноза ББ, его отсутствие не позволяет исключить указанный диагноз.

Дифференциальная диагностика в развернутой стадии ББ чаще всего проводится с генерализованной вирусной герпетической инфекцией, а также с рядом аутовоспалительных заболеваний, чаще всего с синдромами HIDS/MKD и PFAPA, и, реже, с ревматическими заболеваниями [1, 2, 4, 23–25].

*Лабораторные исследования.* Специфического лабораторного теста при ББ нет. В стадии обострения возможно нарастание острофазовых показателей воспаления (СОЭ, С-реактивного белка – СРБ), умеренный лейкоцитоз, нерезко выраженная анемия, гипергаммаглобулинемия, повышение содержания основных классов иммуноглобулинов). В отсутствие обострения лабораторные показатели у большинства детей полностью нормализуются, дети считают себя практически здоровыми. Однако примерно у 20% пациентов сохраняется небольшая лабораторная активность.

**Терминология и формулировка диагноза**

В настоящее время общепризнанным термином является «ББ» или «системный васкулит – ББ». Если заболевание диагностируется у ребенка, то диагноз может быть сформулирован как «ББ у детей». Принимая во внимание накопленный педиатрами-ревматологами опыт, нам представляется целесообразным обсудить термин

«ювенильная болезнь Бехчета» или «ювенильная болезнь/синдром Бехчета» по аналогии с ювенильным ревматоидным артритом, ювенильной склеродермией и другими нозологиями. Этой терминологией уже пользуются во Франции и Израиле [10, 12].

Поскольку у большинства детей происходит постепенное формирование ББ, то на стадии ее становления, когда у ребенка еще нет полного набора диагностических критериев, а имеются только рецидивирующий стоматит и рецидивирующие язвы гениталий или какой-либо другой диагностический признак, после проведения широкого диагностического поиска, исключающего иную причину данной патологии, правомерен диагноз неполного синдрома Бехчета (по аналогии с принятым термином «неполный синдром Рейтера»).

При наличии только одного признака – рецидивирующего афтозного стоматита или рецидивирующих язв гениталий – при обязательном исключении других, более распространенных причин для объяснения данных состояний, на наш взгляд, может быть оправдан диагноз «ББ вероятная».

В настоящее время разработаны и проходят валидацию специальные индексы для оценки активности ББ, применяемые у взрослого контингента пациентов [26, 27].

**Лечение болезни Бехчета у детей**

Поскольку ББ в детском возрасте встречается достаточно редко, стандартных схем и рекомендаций для лечения педиатрического контингента больных не существует.

Таблица 4 Критерии международной группы по изучению ББ (ISBD, 1990)

Критерий	Описание
Рецидивирующий афтозный стоматит	Мелкие или большие афты, а также герпетиформные высыпания, обнаруженные врачом при обследовании пациента, рецидивирующие более 3 раз в течение 1 года
	<i>Плюс два из нижеприведенных</i>
Рецидивирующие язвы гениталий	Афтозные или рубцующиеся изъязвления, обнаруженные врачом или больным
Поражение глаз	Передний или задний увеит, ретиальный васкулит, выявленный офтальмологом
Кожные проявления	Узловатая эритема, папулопустулез, акнеформные высыпания у лиц внепубертатного периода и не получающих глюкокортикоидную терапию
Положительный тест патергии	Выявленный при обследовании через 24–48 ч

Мы в своей практике в выборе схем терапии ориентировались на рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2008) [28], сформированные для лечения взрослого контингента, с поправками на возраст пациента. Именно такой подход принят большинством педиатров-ревматологов мира, работающих с детьми, страдающими ББ. Следует подчеркнуть, что лечение ББ у детей должно быть комплексным, длительным и, при необходимости, осуществляться совместно с офтальмологом, гинекологом, а также врачами других специальностей (невролог, гастроэнтеролог).

Пациентам с поражением слизистых оболочек и кожи в качестве стартовой терапии могут быть назначены глюкокортикоиды (ГК) местно, эффективными у таких пациентов при торпидном течении процесса являются колхицин и азатиоприн [24, 28–30]. Наш опыт, однако, показывает, что справиться с постоянно рецидивирующим афтозным процессом на слизистых оболочках рта и половых органах без применения невысоких доз ГК (0,2–0,4 мг/кг в пересчете на преднизолон внутрь) практически невозможно. В то же время назначение ГК (мы применяли практически исключительно метипред в эквивалентных дозах) позволяет быстро купировать афтозный процесс, причиняющий значительные страдания пациентам, и предотвратить или значительно уменьшить частоту рецидивов. По мере стабилизации состояния ребенка доза ГК снижается до поддерживающей, обычно 1/2–1 таблетка в сутки. В качестве стероид-сберегающих базисных препаратов у пациентов со слизисто-кожной симптоматикой мы предпочитаем использовать колхицин в возрастных дозах (0,04–0,07 мг/кг) или азатиоприн, либо, при тяжелых, упорных к терапии случаях, комбинацию этих препаратов. Согласно рекомендациям EULAR, пациентам с тяжелыми проявлениями заболевания, в частности с пануевитом, показано назначение ГК местно и системно, а также проведение цитостатической терапии (азатиоприн 2–2,5 мг/кг или циклоспорин А – ЦсА – 2–5 мг/кг).

В практику лечения тяжелых проявлений ББ у взрослых постепенно входит терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Среди последних ведущее место занимают ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА) и этанерцепт (ЭТЦ) [30, 31]. Наибольший опыт накоплен по использованию ИНФ. Основными показаниями для назначения ГИБП при ББ являются поражение глаз (тяжелый пануевит) и поражение ЦНС. Однако по мере накопления опыта показания к назначению ингибиторов ФНО $\alpha$  расширяются. Имеются отдельные описания успешного применения указанных препаратов у пациентов с тяжелыми, резистентными к стандартной терапии слизисто-кожными проявлениями. Мы применили ингибиторы ФНО $\alpha$  у 4 детей с ББ. Все указанные пациенты принадлежали к старшему детскому и подростковому возрасту. У двух из них использовался ИНФ, и еще у двух – АДА. Показанием к назначению было тяжелое жизнеугрожающее поражение ЦНС, приведшее к нижнему парапаразу с потерей способности к передвижению и тазовыми нарушениями у одного пациента (ИНФ); тяжелое поражение глаз – два пациента, применялись ИНФ и АДА; тяжелое слизисто-кожное поражение с непереносимостью стандартной терапии – одна пациентка. У трех больных применение ингибиторов

ФНО $\alpha$  было исключительно успешным и привело к предотвращению слепоты, восстановлению функциональной способности и прекращению рецидивирования слизисто-кожных проявлений. Только в одном наблюдении у пациента 12 лет с тяжелым пануевитом и потерей зрения на один глаз нам пришлось отказаться от продолжения терапии ИНФ после третьей инфузии из-за развития инфузионной реакции. По нашему мнению, причиной неудачи во многом явилась низкая комплаентность родителей пациента с нарушением срока проведения инфузий.

В качестве примера среднетяжелого течения ББ в детском возрасте приводим выписку из истории болезни.

**Больной А.Р., 6 лет.** Отец – украинец, мать – русская. Поступил в клинику с жалобами на периодическое появление болезненных язв во рту и на гениталиях, боли в левом коленном суставе. Из анамнеза жизни – ребенок от первой беременности, роды путем кесарева сечения. Единственный ребенок в семье. Раннее развитие нормальное. Перенесенные заболевания: энтеровирусная инфекция на первом году жизни, атопический дерматит, повторные ларинготрахеиты с ларингостенозом, с 11-месячного возраста – брадикардия, с 3 лет – дисфункция билиарного тракта.

*Настоящее заболевание с возраста 1 год 6 мес. Дебют с появления болезненных язв во рту, сохранявшихся 7–10 дней и рецидивирующих 1 раз в 1–2 мес. С 2 лет – рецидивирующие язвы на мошонке. Обследовался в различных медицинских учреждениях, проводился широкий диагностический поиск, исключался инфекционный (вирусный) генез стоматита и язвенного процесса на гениталиях. В возрасте 4 лет – учащение рецидивов афтозного процесса, появление болей в суставах без явных внешних изменений. Госпитализирован в детское отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в ноябре 2012 г. (в возрасте 4 лет). При поступлении на коже в аксиллярной и паховой областях – элементы пустулезной сыпи. Во время пребывания в стационаре отмечен рецидив афт слизистой оболочки рта, афты гениталий за время госпитализации не появлялись. В общем анализе крови: гемоглобин 122 г/л, лейкоциты  $11,3 \cdot 10^9$ /л; СОЭ (по Панченкову) 30 мм/ч, антинуклеарный фактор (АНФ) – отрицательно. При типировании HLA I класса выявлен HLA-B51-антиген. Наблюдение офтальмологом в динамике – без патологических отклонений. Был поставлен диагноз: болезнь Бехчета: рецидивирующий афтозный стоматит, рецидивирующие язвы гениталий, поражение кожи (псевдопустулез), HLA-B51-позитивный. Назначено лечение: метипред 8 мг/сут (0,5 мг/кг в пересчете на преднизолон). С началом терапии прекратилось рецидивирование афт гениталий, исчезли кожные элементы. При снижении дозы ГК вновь стал рецидивировать афтозный стоматит, но значительно реже и с меньшим количеством элементов, которые были практически безболезненными. Попытки назначения колхицина и азатиоприна были неудачными в связи с выраженными неблагоприятными реакциями (диарея с примесью слизи и крови, потеря аппетита). Рецидивы афтозного стоматита на фоне терапии ГК отмечались 1 раз в 3–4 мес, возникали всякий раз на снижение дозы метипреда, которую, однако, удалось довести до 3 мг (3/4 таблетки) в сутки. Наблюдение за ребенком продолжается.*

В качестве примера тяжелого течения ББ, развившейся у пациента детского возраста, приводим еще одну выписку из истории болезни.

**Большой М.Д.**, 1997 года рождения, житель Дагестана, аварец по национальности. **Диагноз:** болезнь Бехчета, тяжелая форма: рецидивирующий афтозный стоматит, рецидивирующие язвы гениталий в анамнезе, поражение кожи (узловатая эритема в анамнезе, псевдопустулез), двусторонний увеит (OD – субактивный, OS – ремиссия) в анамнезе, поражение ЦНС (церебральный васкулит, парапарез нижних конечностей), кишечника, орхоэпидидимит в анамнезе, положительный тест патергии, HLA-B51-позитивность. Задняя субкапсулярная катаракта. Нарушение проводимости сердца: эпизоды атриовентрикулярной (АВ)-блокады 2-й степени Мобитц II, без значительных пауз. Преходящая АВ-блокада 1-й степени. Инфекция мочевых путей.

Болен с 2003 г. (с 6 лет), когда впервые появились афты слизистой оболочки полости рта, державшиеся около 2 нед и оставлявшие после себя небольшие рубцы. Афты были резко болезненными, рецидивировали ежемесячно. С мая 2010 г. появились рецидивирующие афты гениталий, рецидивирующий орхоэпидидимит. Появление афт и симптомов орхоэпидидимита сопровождалось подъемом температуры до фебрильных цифр. В сентябре 2010 г. узловатая эритема на нижних конечностях, которая позднее рецидивировала. В августе 2011 г. (на 8-м году болезни) возникли недержание мочи и кала, слабость в правой ноге, нарушение чувствительности в ней. В августе-сентябре 2011 г. отмечен эпизод артрита правого голеностопного сустава. СОЭ от 13.12.11 – 28 мм/ч. Резкое ухудшение состояния 26–30.12.11, когда усилился парез нижних конечностей, из-за которого не смог ходить, narосли тазовые расстройства, появилось ощущение «тумана в глазах». На коже отмечались явления псевдопустулеза. На МРТ головного мозга от 12.01.10 – очаговые изменения в правой ножке и правых отделах продолговатого мозга. МРТ спинного мозга – без патологических отклонений.

Диагноз ББ впервые поставлен в январе 2012 г. (на 9-м году болезни). Начата программная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфаном внутривенно до суммарной дозы циклофосфана 4 г, назначен метипред внутрь в стартовой дозе 20 мг/сут.

Во время первой госпитализации в нашу клинику состояние ближе к тяжелому – самостоятельно не ходил, отмечались грубые тазовые расстройства (недержание мочи и кала). С учетом тяжести заболевания и неблагоприятного жизненного прогноза в феврале 2012 г. начата терапия ИНФ в начальной дозе 200 мг на введение. На фоне лечения восстановилась функция самостоятельной ходьбы без дополнительной опоры, значительно уменьшилась выраженность тазовых расстройств. До ноября 2012 г. рецидивов стоматита не было, язвы гениталий не рецидивировали с момента начала терапии, передвигался самостоятельно, хотя сохранялась небольшая слабость в левой ноге, тазовые расстройства имели стабильную тенденцию к уменьшению и прекращению. Однако в ноябре 2012 г. на фоне снижения дозы ГК до 8 мг/сут возобновились, хотя существенно реже, рецидивы афтозного стоматита, при этом язвы были слабобезболезненными, стало отмечаться некоторое нарастание неврологической симптоматики, рецидивировал псевдопустулез. К терапии был добавлен азатиоприн в дозе 100 мг/сут, доза ИНФ увеличена до 300 мг на введение, что позволило добиться временного улучшения. 30.04.13 выполнена МРТ головного и спинного мозга с контрастированием (Омнискан): данных, свидетельствовавших об очаговых и диффузных изменениях го-

ловного и спинного мозга, нет. Однако с июня 2013 г. вновь стало отмечаться снижение эффективности терапии. В связи с этим в декабре 2013 г. ИНФ был отменен (всего сделано 11 инфузий).

После отмены ИНФ вновь отмечено учащение рецидивов афтозного стоматита, в апреле 2014 г. впервые выявлен увеит обоих глаз. В связи с этим в апреле 2014 г. назначен АДА с выраженным положительным результатом. Слабые и непостоянные тазовые расстройства (в основном – энкопрез) сохраняются. Наблюдение за пациентом продолжается.

### Заключение

Наша когорта состояла почти наполовину из лиц европейских национальностей, среди которых 1/3 пациентов были русскими. Мы, в отличие от других авторов, нередко наблюдали дебют ББ у грудных детей. Хотя основным первым проявлением был афтозный стоматит, весьма часто в начале заболевания отмечалась лихорадка. Это отличало наших больных от пациентов, наблюдавшихся в других исследованиях, и, весьма вероятно, было связано с этническими особенностями. Наиболее тяжело заболевание протекало у юношей подросткового возраста, а наиболее серьезными проявлениями, определяющими прогноз, были увеит и поражение ЦНС.

Как правило, полная клиническая картина формировалась через несколько лет от начала болезни. Это затрудняло диагностику и не позволяло своевременно начать лечение, что может привести к тяжелым, иногда – необратимым последствиям в виде слепоты, тяжелой инвалидности и даже ранней гибели ребенка. В силу этого при подозрении на ББ дети должны находиться под динамическим наблюдением врача. Особого внимания требуют пациенты мужского пола, у которых заболевание протекает тяжелее. Но в то же время следует помнить, что, несмотря на тяжесть заболевания, имеющего место у ряда пациентов, возможности терапии ББ в настоящее время велики и постоянно расширяются за счет использования инновационных методов с применением ГИБП. Поэтому своевременная диагностика и назначение адекватной терапии могут существенно повлиять на прогноз заболевания.

Рецидивирующий хронический характер заболевания с периодичностью приступов с повышением температуры, периодическим появлением афтозного стоматита и язвенного процесса на гениталиях, что в ряде случаев сопровождается повышением уровней острофазовых маркеров при отсутствии обнаружения аутоантител и достоверного инфекционного агента, восстановление состояния пациента между приступами, позволяют нам с позиции клиницистов обсуждать отнесение ББ к группе аутовоспалительных 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

Данное исследование выполнено в рамках темы №359 «Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей». Все авторы принимали участие в разработке концепции и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета. Москва; 2007 [Alekberova ZS. *Bolezni' Bekhcheta* [Behcet's disease]. Moscow; 2007].
2. Petty R, Cassidy J. Behcet's disease and other vasculitides. In: Textbook of pediatric rheumatology. Cassidy J.T. et al., editors. 4th ed. 2001. P. 629–38.
3. Al-Mosawi ZS, Madan W, Fareed E. Pediatric-onset Behcet disease in Bahrain: Report of nine cases and literature review. *Ann Iran Med.* 2012;215(8):485–7.
4. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы. Учебно-методическое пособие. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012 [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zaboлевaniya i sindromy. Uchebno-metodicheskoe posobie* [Autoinflammatory diseases and syndromes. Training handbook]. Moscow: IMA-PRESS; 2012].
5. Измаилова ФИ, Алекберова ЗС Болезнь Бехчета: демографические и генетические аспекты. (Обзор литературы). Современная ревматология. 2014;(1):53–8 [Izmailova FI, Alekberova ZS. Behcet's disease: demographic and genetic aspects (a literature review). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;(1):53–8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-53-58
6. Köse O. Development of immunopathogenesis strategies to treat Behcet's disease. *Path Res Intern.* 2012. Art. ID 261989. doi: 10.1155/2012/261989
7. Kone-Paut I, Sanches E, Le Quellec, et al. Autoinflammatory gene mutation in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:832–4. doi: 10.1136/ard.2006.068841
8. Menton M, LaValley M, Maldini C, et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behcet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Art Rheum.* 2009;61:1287–96. doi: 10.1002/art.24642
9. International Study group Behcet's disease: Criteria for diagnosis of Behcet's. *Lancet.* 1990;335:1078–80.
10. Kone-Paut I, Darce-Bello M, Shahram F, et al. Registries in rheumatological and musculoskeletal condition. Pediatric Behcet's disease: an international cohort study of 110 patients. One-year follow-up study. *Rheumatology.* 2011;50:184–8. doi: 10.1093/rheumatology/ceq324
11. Baharbi SA, Al-Mayzyed A, Al-Balaa S, et al. Juvenile Behcet's disease in Arab children. *Clin Exp Rheum.* 1996;14:502–5.
12. Uziel Y, Brik R, Padeh S, et al. Juvenile Behcet's disease in Israel. *Clin Exp Rheum.* 1998;16:331–5.
13. Edem B, Onur C, Ozen S. Clinical features of pediatric Behcet's disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1998;35:159–61.
14. Seyahi E, Ozdogan H, Virdakul S, et al. The disease presentation and outcome in children with Behcet disease. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:879.
15. Kone-Paut I, Jurdakul S, Bahabri SA, et al. Clinical features of Behcet's disease in children: An International collaborative study of 86 cases. *J Pediatr.* 1998;132:721–5. doi: 10.1016/S0022-3476(98)70368-3
16. Sarica R, Azizlerrh G, Kose A, et al. Juvenile Behcet's disease among 1784 Turkish Behcet's patients. *J Dermatol.* 1996;35:108–11.
17. Friling R, Rramer M, Snir M, et al. Clinical course and outcome of uveitis in children. *JAPSO.* 2005;9:349–82. doi: 10.1016/j.jaa-pos.2005.04.005
18. Fudjikawa S, Snemitsu T. Behcet's disease in children: nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Pediatr Jpn.* 1997;39:285–9. doi: 10.1111/j.1442-200X.1997.tb03601.x
19. Kramer M, Amer R, Mukamel M, et al. Uveitis in juvenile Behcet's disease: clinical course and visual outcome compared with adult patients. *Eye (London).* 2009 Nov;23(11):2034–41. doi: 10.1038/eye.2008.397. Epub 2009 Jan 16.
20. Karinvacoglu J, Borlu M, Token S, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behcet's disease: a controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:1584–97.
21. Kim D, Chang SN, Bang D, et al. Clinical analysis of 40 cases of childhood-onset Behcet's disease. *Pediatr Dermatol.* 1994;11:95–101. doi: 10.1111/j.1525-1470.1994.tb00559.x
22. Vaipoulos G, Kaklamani VG, Markomichelakis N, et al. Clinical features of juvenile Adamnitiades-Behcet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:256–9.
23. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 634–48 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 634–48].
24. Ozen S, Petty E. Behcet disease. In: Textbook of pediatric rheumatology. Cassidy J.T. et al., editors. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. P. 552–8.
25. Сигидин ЯА. Синдром Бехчета. В кн.: Диффузные болезни соединительной ткани. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2004. С. 616–27 [Sigidin YaA. Behcet's sindrom. In: *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diffuse connective tissue disease. Guide for physicians]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 616–27].
26. Bhakta B, Hamuryudan V, Brennan P, et al. Assessment of disease activity in Behcet's disease. In: Wechsler B, Godeau P, editors. Behcet's disease. Amsterdam: Elsevier Science; 1993. P. 235.
27. Bhakta BB, Brennan P, James TE, et al. Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology.* 1999;38:728–33. doi: 10.1093/rheumatology/38.8.728
28. Hatemi G, Silman A, Bang D. EULAR recommendation for the management of Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1656–62. doi: 10.1136/ard.2007.080432
29. Yazini H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322:281–5. doi: 10.1056/NEJM199002013220501
30. Barnes CG. Treatment of Behcet's syndrome. *J Rheumatology.* 2006;45:245–7. doi: 10.1093/rheumatology/key257
31. Melikoglu M, Fresco I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's: a double-blind placebo controlled study. *J Rheumatol.* 2005;32:98–105.

# Пахидермодактилия в практике ревматолога

Чикова И.А., Костик М.М., Синельникова Е.В., Дубко М.Ф.,  
Красногорская О.Л., Имельбаев А.И., Полозов Р.Н., Бучинская Н.В.,  
Исупова Е.А., Гайдар Е.В., Калашникова О.В., Насыров Р.А., Часнык В.Г.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia  
2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100

**Контакты:** Михаил Михайлович Костик;  
kost-mikhail@yandex.ru

**Contact:** Mikhail Kostik;  
kost-mikhail@yandex.ru

Поступила 09.07.14

Пахидермодактилия – редкая форма фиброматоза, характеризующаяся бессимптомным увеличением мягких тканей вокруг проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС) кистей. Этиология заболевания неизвестна. Возможными триггерами являются повторная минимальная травматизация, привычка или навязчивая необходимость переплестать или растирать пальцы кистей рук. Веретенообразная деформация пальцев кистей с утолщением мягких тканей вокруг ПМФС имитирует клиническую картину ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Отличительными признаками могут служить отсутствие утренней скованности, контрактур, болевого синдрома, воспалительных и иммунологических изменений в анализе крови, однако точная диагностика пахидермодактилии, по мнению ряда авторов, возможна только при проведении морфологического исследования.

В статье представлены клинические проявления заболевания, подходы к диагностике и дифференциальной диагностике. Также описаны результаты ретроспективного исследования, в которое было включено 5 пациентов с диагнозом пахидермодактилии.

Окончательный диагноз устанавливался после проведения лабораторного, инструментального и морфологического исследования. Специфическая терапия не разработана, однако, учитывая возможные провоцирующие факторы, рекомендовано избегать излишней травматизации пораженных фаланг пальцев. Своевременное распознавание заболевания позволяет избежать назначения агрессивной противоревматической терапии, необходимой для ЮИА.

**Ключевые слова:** пахидермодактилия; ювенильный идиопатический артрит; фиброматоз; акантоцитоз; гиперкератоз.

**Для ссылки:** Чикова ИА, Костик ММ, Синельникова ЕВ и др. Пахидермодактилия в практике ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):319–322.

## PACHYDERMODACTYLY IN A RHEUMATOLOGIST'S PRACTICE

Chikova I.A., Kostik M.M., Sinelnikova E.V., Dubko M.F., Krasnogorskaya O.L., Imelbaev A.I.,  
Polozov R.N., Buchinskaya N.V., Isupova E.A., Gaidar E.V., Kalashnikova O.V., Nasyrov R.A., Chasnyk V.G.

Pachydermodactyly is a rare form of fibromatosis, which is characterized by an asymptomatic soft tissue enlargement around the proximal interphalangeal (PIP) joints of the hand. The etiology of the disease is unknown. Its possible triggers are recurrent minimal trauma, a habit or compulsive need to intertwine or rub the fingers. Spindle-shaped finger deformation with soft tissue thickening around the PIP joints mimics the clinical presentation of juvenile idiopathic arthritis (JIA). The distinctive features may be the absence of morning stiffness, contractures, pain, inflammatory and immunological changes in blood tests; however, it is the opinion of a number of authors that pachydermodactyly can be correctly diagnosed only after morphological examination.

The paper gives the clinical manifestations of the disease and approaches to its diagnosis and differential diagnosis. It also describes the results of a retrospective study of 5 patients diagnosed as having pachydermodactyly.

The final diagnosis was established after laboratory, instrumental, and morphological studies. Specific therapy has not been elaborated; however, by taking into account possible precipitating factors, excessive trauma of the affected finger bone should be avoided. The timely recognition of the disease allow to avoid administration of aggressive antirheumatic therapy required for JIA.

**Keywords:** pachydermodactyly; juvenile idiopathic arthritis; fibromatosis; acanthocytosis; hyperkeratosis.

**For reference:** Chikova IA, Kostik MM, Sinelnikova EV, et al. Pachydermodactyly in a rheumatologist's practice. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):319–322 (In Russ.).  
**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-319-322>

## Введение

Термин «пахидермодактилия» (ПДД; от греч. *pachus* – толстый, плотный, твердый) был предложен А. Vazex и соавт. в 1973 г. [1], в 1975 г. его использовал английский врач общей практики J. Verbov [2] при описании бессимптомного диффузного утолщения (отека) кожи над проксимальными межфаланговыми суставами (ПМФС) кистей у 19-летнего юноши. Утолщение околосуставных тканей отмечалось как с тыльной стороны, так и по бокам суставов, придавая пальцам веретенообразную форму. Детальное обследование этого пациента каких-либо других отклонений от нормы не установило, при рентгенографии кистей признаков поражения суставов отме-

чено не было. В 1995 г. о подобных случаях сообщили педиатры из Швейцарии (M. Sauvain и соавт. [3]), наблюдавшие безболезненное утолщение мягких тканей в области ПМФС кистей у 5 детей в возрасте 11–16 лет. Лабораторных признаков воспаления, ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови и рентгенологических изменений суставов (кроме утолщения околосуставных тканей) найдено не было [3]. К настоящему моменту в мире описано около 100 случаев ПДД.

ПДД – редкая форма фиброматоза, которая характеризуется бессимптомным отеком мягких тканей, поражающим ПМФС кистей. По классификации Bardazzi можно выделить 5 типов заболевания: 1-й тип – клас-

сический, связан с механической травмой, встречается у лиц мужского пола с типичными проявлениями, описанными выше; 2-й тип – моно- или локализованная ПДД; 3-й тип – на фоне поражения кожи в области ПМФС отмечается распространение процесса на область пястно-фаланговых суставов (ПФС); 4-й тип – семейная ПДД; 5-й тип – ПДД, ассоциированная с туберозным склерозом [4].

Этиология заболевания неизвестна. Возможными триггерами являются повторная минимальная травматизация вследствие профессиональной деятельности [5], привычки или навязчивой необходимости переплетать или растирать пальцы кистей [6]. Часто ПДД возникает у подростков, проводящих много времени за компьютером или играющих в игровые приставки; преимущественно страдают лица мужского пола. В литературе описано всего несколько случаев ПДД у женщин, что свидетельствует о половой предрасположенности [7–10]. Семейных случаев ПДД практически не описано, за исключением единственного описания ПДД у матери и дочери [11].

Дебют заболевания чаще в 11–13 лет, однако возможны случаи раннего начала ПДД (с 4 лет) [6]. Типично симметричное поражение указательного, среднего и безымянного пальцев, хотя описаны случаи одностороннего поражения [12], которое имеет медленно прогрессирующее течение. Не характерно наличие утренней скованности, гиперемии, гипертермии, контрактур и болевого синдрома [13]. Иногда пациентов беспокоит контактная мацерация кожи в области наибольшего утолщения пальцев [7, 12]. Утолщенная кожа подвижна, при пальпации болезненных ощущений не возникает, движения в суставах в полном объеме, другие суставы и ногтевые пластинки в патологический процесс не вовлекаются. При лабораторном обследовании признаки воспаления не выявляются, наличие РФ и HLA-B27 не характерно. При стандартном инструментальном обследовании суставов, включающем в себя рентгенографию, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную томографию (КТ), специфических симптомов выявить не удастся, за исключением утолщения периартикулярных тканей вокруг ПМФС. Описанная клиническая картина требует проведения широкого круга дифференциальной диагностики. Среди заболеваний, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику, можно выделить врожденную узловатость пальцев кисти (knuckle pads), гранулема инородного тела, пальмоплантарную кератодермию, пахидермопериостоз, акромегалию, болезни щитовидной железы, псориаз, паранеопластические процессы с поражением пальцев, саркомы, тельца Гаррода у виолончелистов, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), туберозный склероз, инфан-

тильный фиброматоз. Учитывая широкий круг заболеваний, протекающих со схожими симптомами, наряду с рутинным обследованием необходимо проводить морфологическое исследование для верификации диагноза и исключения других заболеваний. В биоптате кожи с подлежащими периартикулярными тканями отмечаются гиперкератоз, акантоцитоз, утолщение дермы с нерегулярными пучками утолщенного коллагена и небольшими депозитами муцина. Некоторые авторы описывают ущемление экринных желез и, в редких случаях, пролиферацию сосудов и фибробластов [14]. Коллаген, выделенный из патологически измененных участков, принадлежит к 3-му и 5-му типам, в то время как в неизменной коже он преимущественно представлен 1-м типом. Электронная микроскопия показывает, что волокна коллагена в измененных участках неоднородны и имеют меньший диаметр. Специфическая терапия заболевания не разработана, но, учитывая возможные провоцирующие факторы, рекомендовано избегать излишней травматизации пораженных фаланг пальцев и суставов. В целом локальная терапия глюкокортикоидами не эффективна, хотя ряд авторов описывают хорошие результаты при введении их в патологический очаг [6]. В некоторых случаях, при наличии выраженного косметического дефекта, выполняется резекция гипертрофированных тканей [15] или используется криотерапия. При прекращении постоянного механического воздействия на пальцы рук возможна естественная регрессия [16].

#### Материал и методы

В ретроспективное исследование было включено 5 пациентов с диагнозом ПДД. Всем пациентам проводили объективный осмотр с оценкой суставного статуса, лабораторное и стандартное инструментальное обследование (рентгенографию кистей, УЗИ мелких суставов пальцев рук, МРТ кистей). Учитывая атипичный суставной синдром, всем пациентам была выполнена биопсия периартикулярных мягких тканей и поверхностных участков капсулы одного из ПМФС под местной анестезией. Окончательный диагноз устанавливался после выполнения морфологического исследования.

#### Результаты

Пациенты (все лица мужского пола), включенные в исследование, были направлены в ревматологическую клинику с диагнозом ЮИА. Дебют клинических проявлений отмечен в возрасте 10–13 лет, тогда как диагноз был установлен в возрасте 13–17 лет. При осмотре отмечалась выраженная веретенообразная деформация ПФС и ПМФС пальцев кистей за счет утолщенной подвижной кожи, объем движений в суставах не страдал, поражение симметричное (рис. 1). Другие суставы и ногтевые пластинки в патологический процесс не вовлекались. При рентгенологическом исследовании отмечалось увеличение объема периартикулярных мягких тканей в области ПМФС при отсутствии костно-деструктивных изменений. На ультрасонограммах отмечались утолщение кожи, отсутствие признаков синовита ПМФС, отсутствие гиперваскуляризации, в отличие от ультрасонограмм пациентов с ЮИА (рис. 2, 3). При проведении МРТ и КТ кистей наблюдались изменения периартикулярных мягких тканей, других патологических признаков не выявлено. До госпитализации в клинику один из пациентов получал

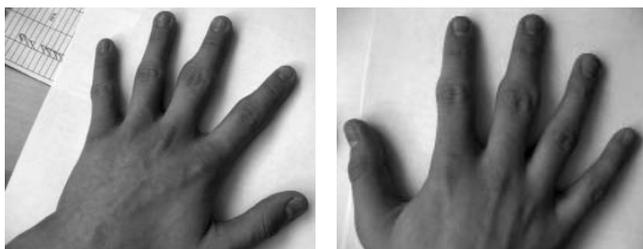
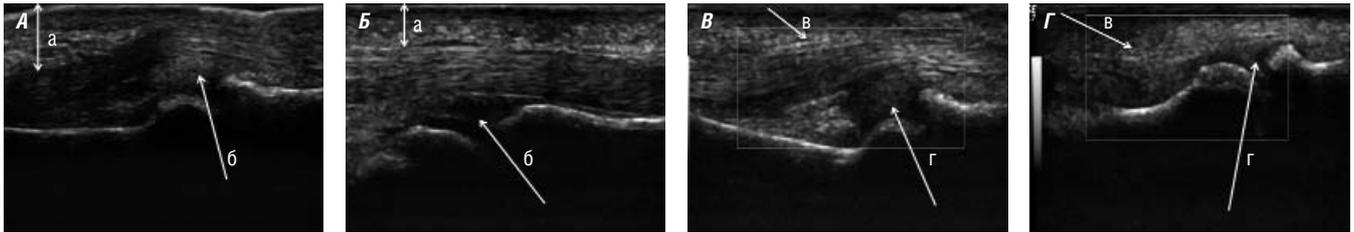


Рис. 1. Веретенообразная деформация ПМФС при ПДД

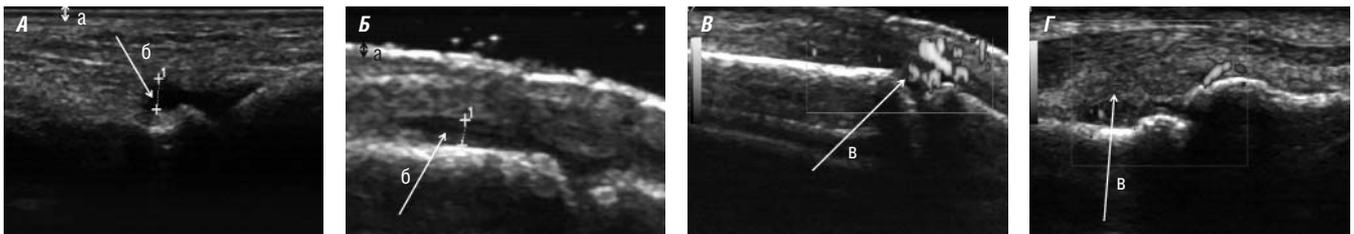
нестероидные противовоспалительные препараты и метотрексат в течение 3 мес без эффекта. Интраоперационно проводилась визуальная оценка капсулы суставов и сухожилий на предмет отсутствия паннуса и других воспалительных изменений. При гистологическом исследовании у всех пациентов были выявлены однотипные изменения: выраженный гиперкератоз и акантоз в эпидермисе, выраженное разрастание соединительной ткани с набуханием и фрагментацией волокон, эктазия крупных сосудов с разрастанием соединительной ткани вокруг них и потовых желез. В биоптатах отсутствовали признаки воспаления (рис. 4, 5).

**Выводы**

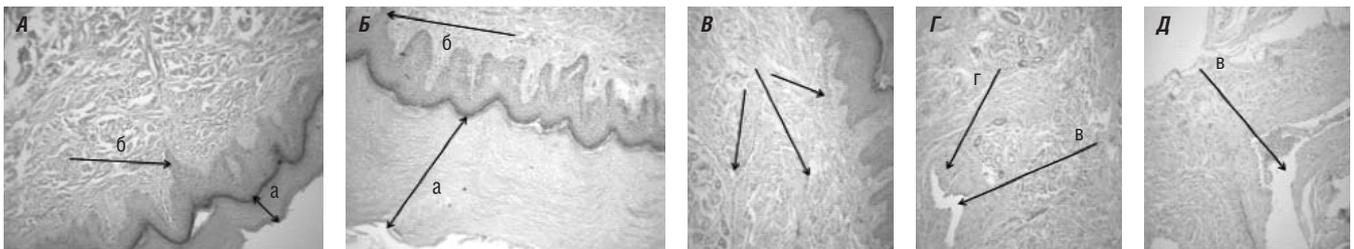
ПДД имеет много «масок» различных заболеваний, но достаточно часто такие пациенты наблюдаются у ревматолога с диагнозом «ювенильный артрит» и могут получать противоревматическую терапию. Отличительными признаками могут служить отсутствие утренней скованности, контрактур, болевого синдрома, воспалительных и иммунологических изменений в анализах крови, однако точная диагностика ПДД, по мнению ряда авторов, возможна только при проведении морфологического исследования. Своевременное распознавание заболевания позволяет избежать назначения агрессивной противоревматической терапии, необходимой для ЮИА.



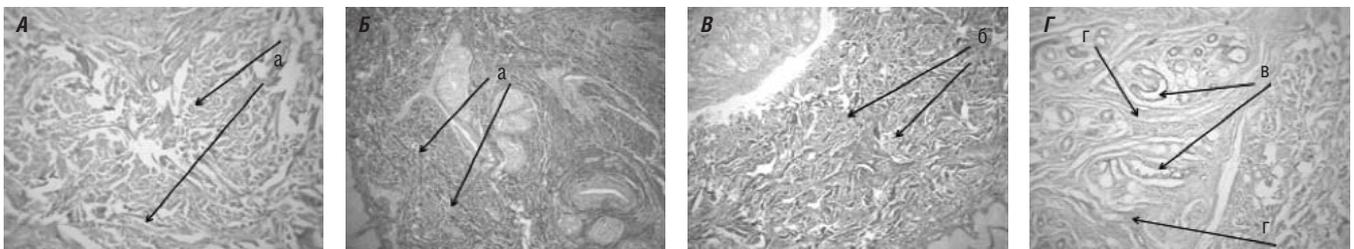
**Рис. 2.** УЗИ ПМФС пациента с ПДД. А, Б – режим серой шкалы. Утолщение кожи над ПМФС (а). Отсутствие признаков синовита ПМФС (б); В, Г – энергетический доплер. Отсутствие васкуляризации в коже (в) и в полости сустава (г)



**Рис. 3.** УЗИ ПМФС пациента с ЮИА. А, Б – режим серой шкалы. Отсутствие утолщения кожи (а). Выпот в ПМФС (б); В, Г – энергетический доплер. Васкуляризация синовиальной оболочки (в)



**Рис. 4.** Морфологическое исследование биоптата кожи больного ПДД. Окраска гематоксилином и эозином. А, Б – широкий слой гиперкератоза (а), акантоз (б); В – сосуды капиллярного типа с периваскулярной слабо выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией; Г – эктазия крупных сосудов (в), разрастание соединительной ткани (г); Д – эктазия крупных сосудов (в)



**Рис. 5.** Морфологическое исследование биоптата кожи больного ПДД. А – разрастание соединительной ткани в дерме (а), окраска гематоксилином и эозином; Б – разрастание соединительной ткани в дерме (а), окраска пикрофуксином по Ван-Гизону; В – фрагментация соединительнотканых волокон в дерме (б), окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, × 100; Г – потовые железы (в), разрастание соединительной ткани вокруг потовых желез (г), окраска гематоксилином и эозином

**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. Bazex A, Dupre A, Teillard J. Pachidermie digitale des premières phalanges par hyperplasie conjonctive dermique et aplasie hypodermique. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1973;80:455–8.
2. Verbov J. Pachydermodactyly: A variant of the true knuckle pad. *Arch Dermatol.* 1975;111(4):524. doi: 10.1001/archderm.1975.01630160114017
3. Sauvain MJ, Saudan Y, Inaebnit D, et al. Pachydermodactyly: A special form of fibromatosis? *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:543.
4. Bardazzi F, Neri I, Raone B, et al. Pachydermodactyly: Seven new cases. *Ann Dermatol Venereol.* 1998;125:247–50.
5. Sagransky MJ, Pichardo-Geisinger RO, Munoz-Ali D, et al. Pachydermodactyly from repetitive motion in poultry processing workers: a report of 2 cases. *Arch Dermatol.* 2012;148(8):925–8. doi: 10.1001/archdermatol.2012.983
6. Sang-Hee S, Hyun-Woo S. A case of pachydermodactyly. *Ann Dermatol.* 2011;23(2):258–61. doi: 10.5021/ad.2011.23.2.258
7. Гоголева ТВ, Шелепина ТА, Медынцева ЛГ, Бунчук Н.В. Пахидермодактилия (наблюдение трех случаев). Научно-практическая ревматология. 2001;(5):67–70 [Gogoleva TV, Shelepina TA, Medyntseva LG, Bunchuk N.V. Pahidermodaktiliya (monitoring three cases). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2001;(5):67–70 (In Russ.)].
8. Tompkins SD, McNutt NS, Shea CR. Distal pachydermodactyly. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38(2):359–62. doi: 10.1016/S0190-9622(98)70584-5
9. Bardazzi F, Neri I, Fanti PA, et al. Pachydermodactyly in two young girls. *Pediatr Dermatol.* 1996;13(4):288–91. doi: 10.1111/j.1525-1470.1996.tb01241.x
10. Kim TH, Cho YH, Park HB. Two cases of pachydermodactyly. *J Dermatol.* 1996;23(6):419–24. doi:10.1111/j.1346-8138.1996.tb04045.x
11. Russo F, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F. Familial pachydermodactyly. *Acta Derm Venereol.* 1994;74(5):386–7.
12. Small S, Murthy V, Sridhar AV. A 12-year-old boy presenting with unilateral proximal interphalangeal joint swelling. *BMJ Case Reports.* 2011 Apr 13;2011. pii: bcr0120113719. doi: 10.1136/bcr.01.2011.3719
13. Dias JM, Costa MM, Romeu J, et al. A case of pachydermodactyly in a 16 year-old male. *Pediatric Rheumatology.* 2011;9 Suppl 1:89–90. doi: 10.1186/1546-0096-9-S1-P224
14. Taylor-Gjervre R, Saxena A, El Maadawy S, et al. A case of deforming pachydermodactyly. *J Clin Rheumatol.* 2009;15:78–80. doi: 10.1097/RHU.0b013e31819b87cd
15. Dias JM, Costa MM, Romeu JC, et al. Pachydermodactyly in a 16-years-old adolescent boy. *J Clin Rheumatol.* 2012;18(5):246–8. doi: 10.1097/RHU.0b013e318262280b
16. Sinha NK, Ling SP, Nema SK, et al. Pachydermodactyly does not need rheumatologic work-up. *J Postgrad Med.* 2013;59(4):335–6. doi: 10.4103/0022-3859.123182

# Эндопротезирование тазобедренного сустава у больных ювенильным артритом

Иванов Д.В., Макаров С.А., Каратеев Д.Е., Павлов В.П.,  
Макаров М.А., Логунов А.Л., Никишина И.П., Шелепина Т.А., Амирджанова В.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: Дмитрий Викторович Иванов;  
dimahon\_i@mail.ru

Contact: Dmitri Ivanov;  
dimahon\_i@mail.ru

Поступила 02.07.14

Длительно существующий артрит тазобедренного сустава при ювенильном артрите (ЮА) является причиной серьезных разрушений в суставе, что приводит к выраженной боли и функциональным нарушениям. Цель работы – оценить результаты тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ЭПТБС) у больных ЮА.

**Материал и методы.** В исследование включено 20 женщин и 2 мужчины. Средний возраст на момент операции – 27,9 (18–49) года. Средний показатель массы тела составил  $47,7 \pm 2$  кг, средний рост – 155,1 см, что подтверждает отставание этих пациентов в физическом развитии. Длительность заболевания в среднем была 7,1 года. Легкая степень протрузии вертлужной впадины констатирована у 9 (41%), умеренная – у 13 (59%) больных.

**Результаты и обсуждение.** До и после операции производилась оценка функции ТБС (ННС), функционального состояния больных (НАК), боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и качества жизни (КЖ) по опроснику EQ-5D через 6–12 мес после операции. Перед операцией EQ-5D в среднем составлял  $0,15 \pm 0,35$  балла. Среднее значение индекса EQ-5D через 6 мес после операции увеличилось с 0,13 до 0,47 балла ( $\Delta EQ-5D = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), что соответствовало удовлетворительному клинически значимому улучшению КЖ. Только к 12 мес наблюдения отмечался выраженный эффект оперативного лечения: индекс EQ-5D увеличился до 0,64 балла ( $\Delta EQ-5D = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ). Показатели индекса НАК в среднем уменьшились с 2,016 до 1,429 к 6 мес и 1,159 к 12 мес, что свидетельствует о значительном клиническом улучшении функционального состояния больных. Улучшение состояния больных по шкале Нэндрис: к 6-му месяцу у 3 (13,6%) было хорошее состояние по шкале Нэндрис (80–89 баллов), у 9 (40,9%) – удовлетворительное, и у 10 (45,5%) пациентов индекс Нэндрис был ниже 70 баллов; к 12-му месяцу у 4 (18,2%) было отличное состояние по шкале Нэндрис (90–100 баллов), у 4 (18,2%) – хорошее (80–89 баллов), у 8 (36,4%) – удовлетворительное и у 6 (27,2%) пациентов индекс Нэндрис был ниже 70 баллов. Уровень боли по ВАШ перед оперативным лечением у больных составлял в среднем 65,4 мм, через 6 мес – 41,6 мм и снизился до 36,3 мм к 12-му месяцу после операции.

**Заключение.** Полученные данные подтверждают, что ЭПТБС у больных ЮА достоверно улучшает функцию оперированного сустава и КЖ пациентов с пораженным ТБС. Так же важно отметить и тот факт, что ЭПТБС способствует социальной адаптации – трое больных поступили в высшие учебные заведения, еще две пациентки вышли замуж и родили здоровых малышей.

**Ключевые слова:** ювенильный ревматоидный артрит; тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

**Для ссылки:** Иванов ДВ, Макаров СА, Каратеев ДЕ и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава у больных ювенильным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):323–328.

## TOTAL HIP ARTHROPLASTY IN PATIENTS WITH JUVENILE ARTHRITIS Ivanov D.V., Makarov S.A., Karateev D.E., Pavlov V.P., Makarov M.A., Logunov A.L., Nikishina I.P., Shelepina T.A., Amirdzhanova V.N.

Prolonged hip arthritis in juvenile arthritis (JA) is a cause of serious joint destruction, leading to severe pain and functional disorders.

**Objective:** to assess the results of total hip arthroplasty (THA) in patients with JA.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 20 women and 2 men. Their mean age at the time of surgery was 27.9 (18–49) years, mean weight –  $47.7 \pm 2$  kg. Mean height was 155.1 cm, which confirms growth retardation in these patients. The disease duration averaged 7.1 years. Mild protrusion of the acetabulum was stated in 9 (41%) and 13 (59%) patients, respectively.

**Results and discussion.** Functional status was assessed with Harris hip score (HHS), and Health Assessment Questionnaire (HAQ), pain – with visual analogue scale (VAS) quality of life (QL) – with EQ-5D before and 6–12 months after surgery. Six months after surgery, the mean EQ-5D score increased from 0.13 to 0.47 ( $\Delta EQ-5D = 0.34$ ;  $p < 0.05$ ), which corresponded to a moderate clinical response in QL. Only after 12 months of follow-up, there was a pronounced effect of surgical treatment: the EQ-5D index increased up to 0.64 ( $\Delta EQ-5D = 0.51$ ;  $p < 0.05$ ). On the average, HAQ decreased from 2.016 to 1.429 after 6 months and to 1.159 after 12 months, which was suggestive of a significant clinical improvement. Functional status also improved according to HHS: at 6 months, it was assessed as good (HHS, 80–89) in 3 (13.6%) patients; satisfactory – in 9 (40.9%), and 10 (45.5%) patients had HHS below 70; at 12 months, it was excellent (HHS, 90–100) in 4 (18.2%), good (80–89) – in 4 (18.2%), satisfactory – in 8 (36.4%) and 6 (27.2%) patients had HHS lower than 70. Preoperatively, pain on VAS averaged 65.4 mm; 6 and 12 months following surgery, it reduced to 41.6 and 36.3 mm, respectively.

**Conclusion.** THA in patients with JA significantly improves the function of the affected hip joint and QL. It is also important to note that THA promotes social adaptation – three patients have entered higher educational establishments and two more patients have got married and given birth to healthy babies.

**Keywords:** juvenile rheumatoid arthritis; total hip arthroplasty.

**For reference:** Ivanov DV, Makarov SA, Karateev DE, et al. Total hip arthroplasty in patients with juvenile arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):323–328 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-323-328>

Ювенильный артрит (ЮА) — наиболее распространенное и тяжелое воспалительное ревматическое заболевание у детей и подростков [1–3]. В отличие от ревматоидного артрита (РА), при котором чаще поражаются мелкие суставы кистей и стоп, ЮА вызывает в первую очередь воспаление крупных суставов, таких как коленные, тазобедренные (ТБС), голеностопные [4]. Одной из основных причин серьезной функциональной недостаточности является поражение ТБС, которые обеспечивают опороспособность, двигательную активность и качество жизни (КЖ) пациентов. Чаще всего ТБС поражается через 7–10 лет от дебюта ЮА [5]. Длительно существующий артрит ТБС при ЮА является причиной серьезных деструктивных изменений, что приводит к выраженной боли и функциональным нарушениям [1, 6]. Так, 29% больных ЮА соответствуют IV функциональному классу (ФК) преимущественно за счет поражения ТБС. Несмотря на успехи консервативного лечения с использованием базисных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов (ГК) и генно-инженерных биологических препаратов, значительная часть больных нуждается в хирургическом лечении [3, 7].

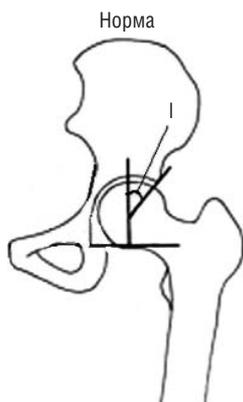
Одной из наиболее эффективных ортопедических операций при ЮА является тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭПТБС). Данные многих исследований показывают, что даже у пациентов на фоне высокой активности и поздней стадии коксита удается добиться хороших отдаленных результатов: купирования болевого синдрома, увеличения объема движений, улучшения общего состояния и функционального статуса [1, 2, 8–11].

При планировании хирургического лечения необходимо принимать во внимание ряд особенностей, присущих пациентам с ЮА.

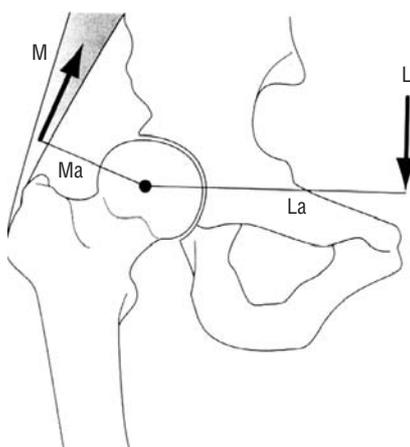
Наиболее частые особенности — это недоразвитие крыши вертлужной впадины (ВВ) и протрузия ВВ.

В костях таза происходит раннее закрытие зон роста, что приводит к недоразвитию ВВ и, как следствие, к ее уплощению. При этом отмечается недопокрытие головки бедренной кости, что имитирует врожденную дисплазию ВВ [12].

Протрузия ВВ у больных ЮА встречается чаще, чем во взрослой популяции пациентов с РА. При этом ведущим



**Рис. 1.** Схема рентгенологической диагностики протрузионного дефекта ВВ. I — угол между вертикальной линией, проходящей через центр ротации головки бедренной кости, и линией, соединяющей центр ротации с наиболее латеральной точкой крыши ВВ в норме



**Рис. 2.** Распределение сил, влияющих на ТБС. L — масса тела; La — плечо массы тела; M — сила отводящих мышц; Ma — плечо силы отводящих мышц

методом диагностики является рентгенография в стандартной переднезадней проекции.

Для диагностики протрузионного дефекта ВВ имеются следующие рентгенологические ориентиры и признаки. Угол между вертикальной линией, проходящей через центр ротации головки бедренной кости, и линией, соединяющей центр ротации с наиболее латеральной точкой крыши ВВ (рис. 1), впервые описан G. Wiberg. Значение этого угла более  $40^\circ$  указывает на протрузию ВВ.

A. Sotelo-Garza и J. Charnley используют подвздошно-седалищную линию на рентгенограмме в переднезадней проекции как референсную линию, относительно которой определяется положение ВВ [13, 14]. Протрузия считается легкой, если расстояние от медиальной стенки ВВ до этой линии составляет от 1 до 5 мм, средней — при расстоянии от 6 до 15 мм и тяжелой — при расстоянии, превышающем 15 мм. Из-за развития протрузии происходит смещение центра ротации головки бедренной кости и перераспределение сил, действующих на ТБС. Эти силы можно рассмотреть на примере двухплоскостной модели Пауэлса (рис. 2). Здесь на ТБС действует масса тела (L) с плечом (La), соединяющим центр тяжести с центром ротации, и в противовес ей — сила отводящих мышц (M) с плечом (Ma), направленным к центру ротации. Для удержания равновесия моменты этих сил должны быть равны по величине. Плечо отводящих мышц в 2 раза короче плеча массы тела, поэтому сила, необходимая для удержания равновесия, должна как минимум в 2 раза превышать массу тела [15].

При протрузионных дефектах ВВ происходят проксимальное смещение и медиализация центра ротации головки бедренной кости. Проксимальное смещение приводит к уменьшению расстояния между точками прикрепления подвздошной и отводящих мышц, что в свою очередь способствует их относительному удлинению и уменьшению максимально возможной силы этих мышц. Медиальное же смещение центра ротации приводит к уменьшению плеча отводящих мышц, что требует увеличения силы, необходимой для удержания равновесия. Таким образом, у пациентов с протрузией происходит снижение силы отводящих мышц на фоне возрастания противодействующей

им силы, что совместно с укорочением нижней конечности ведет к выраженному нарушению походки и, как следствие, к усилению болевого синдрома и искривлению поясничного отдела позвоночника [16]. Если при ЭПТБС центр ротации не будет восстановлен, эти проблемы останутся нерешенными. Кроме того, слабость мышечного аппарата повышает риск вывиха эндопротеза [17].

Для восстановления центра ротации при ЭПТБС необходимо адекватное заполнение протрузионного дефекта ВВ [18]. С этой целью мы применяли методику костной пластики. Нами было использовано два вида материалов (в зависимости от объема дефекта): аутокость пациентов или костнозамещающий материал. После полного заполнения дефекта и получения полусферической формы ВВ устанавливался вертлуж-

ный компонент бесцементной фиксации с дополнительной фиксацией спонгиозными винтами.

Вторая, не менее важная, особенность больных ЮА – это недоразвитие проксимального отдела бедра (деформация соха valga и узкий костномозговой канал). Ускоренное закрытие зон роста провоцируется, в первую очередь, наличием воспаления и приемом ГК [19, 20]. Преждевременное закрытие зоны роста ведет к несовершенному развитию проксимального отдела бедренной кости. При этом происходит асинхронное развитие эпифиза и закрытие зоны роста в неправильном положении, что в свою очередь приводит к формированию типичной для ЮА соха valga. При этой деформации шеечно-диафизарный угол не изменяет свое значение от  $145^\circ$  и антеверсии  $26^\circ$  до нормальных средних значений взрослого человека –  $125^\circ$  и антеверсии  $8^\circ$ .

Характерными признаками ЮА являются замедление физического развития, отставание в росте, а также нарушение роста отдельных сегментов скелета в связи с поражением близлежащих суставов. Поэтому в предоперационном планировании очень важно подобрать не только необходимый размер, но и форму импланта. Если этого не сделать, при формировании внутрикостного канала для бедренного компонента эндопротеза возможны пенетрация кортикального слоя или возникновение переломов бедренной кости [21, 22]. Это ведет к увеличению времени операции, необходимости остеосинтеза с возможным применением ревизионных бедренных компонентов и металлоконструкций, увеличению кровопотери и риска развития осложнений, в первую очередь инфекционных.

Третья особенность ЮА, которую необходимо принимать во внимание, – это поражение околоуставных мягких тканей с формированием мягкотканых сгибательно-приводящих контрактур. В связи с этим ЭПТБС не гарантирует пациенту полного восстановления объема движений. Для получения удовлетворительного функционального результата часто требуются дополнительные хирургические манипуляции на мягких тканях. Мягкотканый релиз (миотомия и тенотомия m. psoas et adductor brevis) занял свое место в хирургии ТБС, он приводит к уменьшению боли, увеличению объема движений и улучшению походки маленьких пациентов [23].

Цель исследования – изучить особенности и оценить отдаленные результаты тотального ЭПТБС у больных с протрузионным коксартрозом при ЮА.

### Материал и методы

Мы ретроспективно оценили результаты у 22 пациентов с ЮА, которым было выполнено 22 ЭПТБС. Ре-

зультаты эндопротезирования оценены в сроки от 1 года до 5 лет.

Количественная оценка активности РА проводилась с использованием индекса DAS28 (Disease Activity Score).  $DAS28 < 2,6$  соответствовал ремиссии;  $2,6 < DAS28 < 3,2$  – низкой активности, значения  $3,2 < DAS28 < 5,1$  – умеренной и  $DAS28 > 5,1$  – высокой активности [24]. На момент операции у 44% больных активность основного заболевания была низкой и у 56% – умеренной.

ФК определялся по классификации Американской коллегии ревматологов (ACR) [25]:

- I ФК соответствовали пациенты с полностью сохраненными самообслуживанием, непрофессиональной и профессиональной деятельностью.
- При II ФК были сохранены: самообслуживание, профессиональная деятельность, но ограничена непрофессиональная деятельность.
- У пациентов с III ФК оставалось сохраненным самообслуживание, но ограничены непрофессиональная и профессиональная деятельность.
- Пациенты с IV ФК были ограничены в самообслуживании, непрофессиональной и профессиональной деятельности.

Для оценки функции ТБС использовался опросник Harris Hip Score (HHS) [26]. При этом сумма баллов, равная 90–100, соответствовала отличному результату ЭПТБС, 80–89 – хорошему, 70–79 – удовлетворительному, а  $< 70$  – неудовлетворительному.

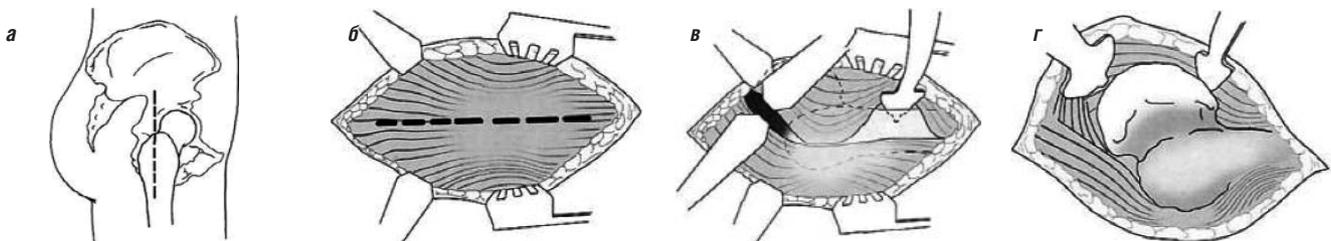
Для определения функционального состояния больных применялся опросник ВАQ и оценивалась боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [27].

КЖ и эффективность терапии оценивали по опроснику EQ-5D. При увеличении EQ-5D  $< 0,1$  балла эффект лечения отсутствовал; слабому клиническому улучшению соответствовали показатели  $0,10 < \Delta EQ-5D \leq 0,24$ ; эффект операции считался удовлетворительным в интервале  $0,24 < \Delta EQ-5D < 0,31$ ; выраженным – при  $\Delta EQ-5D \geq 0,31$  балла [28].

Все операции выполнялись стандартным боковым доступом типа K. Hardinge (рис. 3).

### Результаты

В исследование включено 20 женщин и 2 мужчин. Средний возраст на момент операции был 27,9 года (18–49 лет). Средний показатель массы тела составил  $47,7 \pm 2$  кг, средний рост – 155,1 см, что подтверждает отставание этих пациентов в физическом развитии. Длительность заболевания в среднем была 7,1 года.



**Рис. 3.** Наружный доступ к тазобедренному суставу: а – ориентиры для проведения кожного разреза; б – продольное рассечение широкой фасции бедра и большой ягодичной мышцы; в – широкая фасция бедра и большая ягодичная мышца рассечены и разведены в разные стороны, намечена линия пересечения наружной порции четырехглавой мышцы бедра и средней ягодичной мышцы; г – после рассечения (при необходимости иссечения) капсулы, за счет наружной ротации и приведения ноги, головка бедренной кости вывихивается и выводится в рану

Легкая степень протрузии ВВ была констатирована у 9 (41%), умеренная – у 13 (59%) больных.

В предоперационном периоде каждый пациент находился под наблюдением ревматолога, который контролировал проведение базисной терапии и течение заболевания. 20 (84,6%) пациентов ранее получали ГК.

Все пациенты прекращали прием иммуносупрессивных препаратов за 2 нед до и возобновляли через 6 нед после операции. Антибиотики вводили однократно внутривенно в дооперационном периоде и применяли в течение 48 ч после операции. Также все пациенты получали препараты низкомолекулярных гепаринов для профилактики тромбоземболических осложнений (курс состоял из однократного подкожного введения на ночь перед операцией и продолжался еще 5 нед после операции).

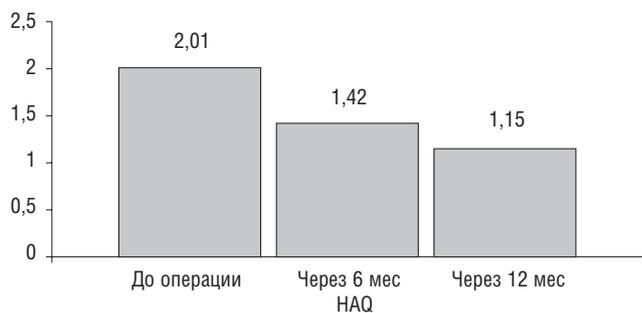


Рис. 4. Динамика индекса HAQ

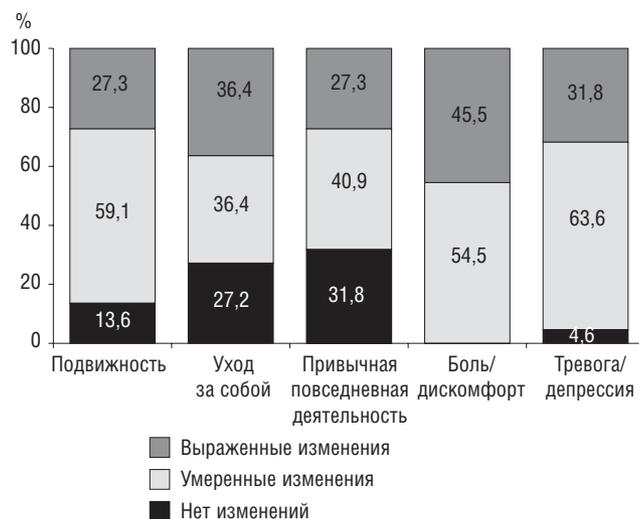


Рис. 5. Показатели отдельных шкал опросника EQ-5D

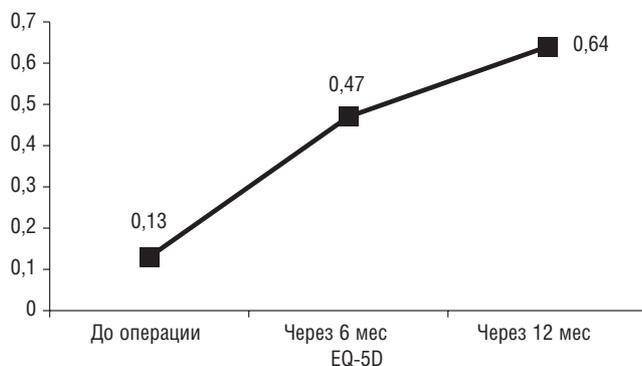


Рис. 6. Динамика индекса EQ-5D

У 55% больных был II и у 45% – III ФК.

При физикальном обследовании у всех больных было выявлено ограничение движений в ТБС: сгибание в среднем составило 62°, ротация отсутствовала у 100% больных. В одном случае был фиброзно-костный анкилоз ТБС. У трех пациентов было выраженное укорочение конечности – до 4 см – за счет протрузии ВВ.

Выраженные нарушения функции суставов до операции отмечались у всех больных. Значение индекса HAQ перед хирургическим лечением составляло в среднем около 2 баллов, что свидетельствовало о существенных ограничениях или невозможности выполнения большинства действий в повседневной жизни и являлось предиктором потери трудоспособности, инвалидизации больных и необходимости ЭПТБС.

В среднем индекс HAQ уменьшился с 2,016 до 1,429 через 6 мес до и до 1,159 через 12 мес после операции, что свидетельствует о значительном улучшении функционального состояния больных (рис. 4).

В предоперационном периоде EQ-5D варьировал от -0,349 до 0,69 и в среднем составлял 0,15±0,35. Отрицательные значения этого показателя свидетельствовали о том, что состояние здоровья пациентами оценивалось даже «хуже смерти» из-за невозможности самостоятельно передвигаться и наличия выраженной боли и депрессии.

При анализе результатов оценки КЖ по отдельным шкалам EQ-5D до операции мы в большинстве случаев наблюдали умеренные нарушения (рис. 5). Однако у значительной части больных изменения расценивались как выраженные.

Среднее значение индекса EQ-5D (рис. 6) через 6 мес после операции увеличилось с 0,15 до 0,47 ( $\Delta EQ-5D=0,34$ ;  $p<0,05$ ), что соответствовало удовлетворительному клинически значимому улучшению КЖ. Только через 12 мес отмечался выраженный эффект оперативного лечения: индекс EQ-5D увеличился до 0,64 ( $\Delta EQ-5D=0,51$ ;  $p<0,05$ ).

При анализе отдельных шкал EQ-5D после ЭПТБС мы наблюдали исчезновение имевшегося у части больных до операции выраженного ухудшения показателей (рис. 7). В то же время увеличилось число больных с нормальными показателями и умеренно выраженными изменениями.

Клиническое улучшение также было отмечено и по NHS: к 6-му месяцу у 3 (13,6%) больных было хорошее (80–89 баллов), у 9 (40,9%) – удовлетворительное и у 10 (45,5%) – неудовлетворительное (NHS ниже 70 баллов); к 12-му месяцу у 4 (18,2%) пациентов было отличное (90–100 баллов), у 4 (18,2%) – хорошее, у 8 (36,4%) – удовлетворительное и у 6 (27,2%) – неудовлетворительное состояние (рис. 8).

Наличие пациентов с NHS <70 часто объяснялось тяжелым поражением околоуставных мягких тканей с формированием контрактур, не устраняемых операцией ЭПТБС. Кроме того, на функциональном состоянии пациентов сказывалось поражение других суставов.

Уровень боли по ВАШ (рис. 9) перед оперативным лечением составлял в среднем 65,4 мм, через 6 мес после операции – 41,6 мм и через 12 мес – 36,3 мм.

На данный момент все пациенты этой группы живы. За отмеченный период нестабильности компонентов эндопротеза не наблюдалось ни в одном случае, гнойных осложнений в данной группе не было. Выживов эндопротеза также не наблюдалось. У 100% больных рентгенологически отмечалось восстановление центра ротации, который соответствовал центру ротации здорового ТБС.

### Обсуждение

ЮА является одним из самых тяжелых системных заболеваний у детей. Полиартикулярное поражение создает много проблем как для самих пациентов, так и для врачей. Поэтому эндопротезирование только одного сустава может не решить всех проблем пациента, что, в свою очередь, потребует поэтапного хирургического лечения.

Ранний дебют заболевания влияет на психоэмоциональное и социальное состояние пациента [29, 30]. Последнее представляется крайне важным, поскольку является основой для последующей социальной адаптации подростка.

В нашей работе мы проследили динамику функции сустава и показателей КЖ после оперативного лечения. Полученные данные подтверждают, что ЭПТБС у больных ЮА достоверно улучшает функцию оперированного сустава и КЖ пациентов с пораженным ТБС. Также важно отметить и тот факт, что ЭПТБС способствует социальной адаптации: трое больных поступили в высшие учебные заведения, еще две пациентки вышли замуж и родили здоровых малышей.

Несмотря на то что к концу первого года после операции у 27% больных оценка по NHS была ниже 70, практически все пациенты были удовлетворены результатом хирургического лечения за счет купирования болевого синдрома и восстановления опороспособности конечности. У них отмечено достоверное улучшение КЖ по всем показателям EQ-5D и функционального состояния по NAQ.

Похожие результаты получили N. Bilsel и соавт. [31], которые оценивали отдаленные результаты ЭПТБС у больных с ЮА. Наблюдались 23 больных, у которых было установлено 37 эндопротезов (23 из них были установлены цементным способом, в 14 случаях цементным способом был фиксирован только вертлужный компонент). Средний возраст больных составил 22 года (от 17 до 30 лет), средняя продолжительность наблюдения — 10 лет. В среднем NHS после протезирования вырос с 27,2 до 79,5. Три протеза потребовали ревизии, исходя из этого выживаемость эндопротезов составила 91,9%.

M.N. Kumar и соавт. [32] представили результаты 27 бесцементных ЭПТБС. Через 4,5 года NHS увеличился с 21 до 84. Однако отмечалась достаточно высокая частота ревизионных операций на вертлужном компоненте — 12%.

В исследовании P.V. Kitsoulis и соавт. [33] через 6 нед, 3 и 6 мес после операции все пациенты отмечали полное исчезновение болей и улучшение функциональной способности сустава.

Худшие результаты показаны в более ранних исследованиях, которые обобщили данные цементного ЭПТБС. В. Mogensen и соавт. [34] через 10 лет после ЭПТБС выявили в 10 случаях из 33 признаки асептического расшатывания, что настораживает, так как средний возраст оперированных больных составлял 26 лет. В исследовании R. Severt и соавт. [35] выживаемость эндопротеза после цементного ЭПТБС у больных ЮА через 7 лет составила 93%, а через 12 лет — 77%.

### Заключение

Исходя из вышеизложенного, при планировании оперативного лечения необходимо заранее учитывать все факторы, которые могут привести к ухудшению результа-

тов операции. Кроме того, молодой возраст больных ЮА ведет к необходимости выполнения ревизионных операций в будущем чаще, чем при других заболеваниях, когда операция выполняется в более позднем возрасте. Это также ведет к необходимости тщательного выбора имплантов. При этом следует отдать предпочтение бесцементным конструкциям.

ЭПТБС не так давно применяется у больных ЮА, поэтому число исследований невелико и в большинстве из них результаты оперативного лечения оценивались только по NHS. Такие важные аспекты, как выживаемость компонентов эндопротеза, КЖ и функциональная активность, изучены плохо. Это дает нам повод к проведению дальнейших исследований эффективности ЭПТБС у больных ЮА на разных сроках лечения.

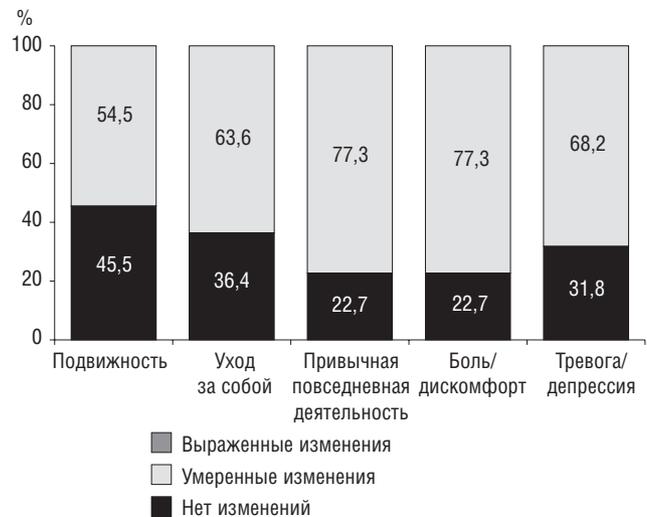


Рис. 7. Показатели отдельных шкал опросника EQ-5D после операции

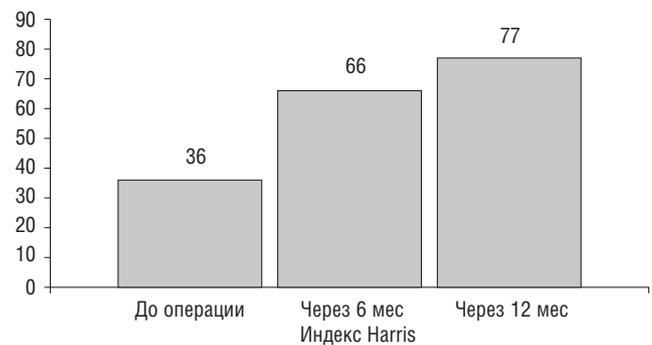


Рис. 8. Средние показатели индекса Harris до и после операции

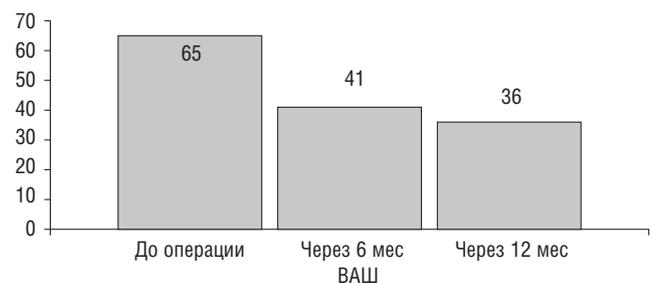


Рис. 9. Динамика боли по ВАШ

## 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

- Kitsoulis PB, Stafilas KS, Siamopoulou A, et al. Total hip arthroplasty in children with juvenile chronic arthritis: long-term results. *J Pediatr Orthop*. 2006;26:8–12. doi: 10.1097/01.bpo.0000187997.84213.d9
- Odent T, Journeau P, Prieur A, et al. Cementless hip arthroplasty in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Orthop*. 2005;25:465–70. doi: 10.1097/01.bpo.0000161096.53963.0e
- Sherry DD. What is new in the diagnosis and treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Orthop*. 2000;20:419–20. doi: 10.1097/01241398-200007000-00001
- Diamantberger MS. Du Rhumatisme nouveau (polyarthrite deformante) chez les enfants. These pour le doctoral en medicine. Paris: Lecrosnier et Babe; 1891.
- Oen K, Malleson PN, Cabral DA, et al. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol*. 2002;29(9):1989–99.
- Haber D, Goodman SB. Total hip arthroplasty in juvenile chronic arthritis: a consecutive series. *J Arthroplasty*. 1998;13:259–65. doi: 10.1016/S0883-5403(98)90170-X
- Carl HD, Schraml A, Swoboda B, Hohenberger G. Synovectomy of the hip in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89:1986–92. doi: 10.2106/JBJS.F.00657
- Chmell MJ, Scott RD, Thomas WH, Sledge CB. Total hip arthroplasty with cement for juvenile rheumatoid arthritis: results at a minimum of ten years in patients less than thirty years old. *J Bone Joint Surg Am*. 1997;79:44–52.
- Clohisey JC, Oryhon JM, Seyler TM, et al. Function and fixation of total hip arthroplasty in patients 25 years of age or younger. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:3207–13. doi: 10.1007/s11999-010-1468-4
- Goodman SB, Oh K, Imrie S, et al. Revision total hip arthroplasty in juvenile chronic arthritis. *Acta Orthop Scand*. 2006;77:242–50. doi: 10.1080/17453670610045975
- Slooff TJ, Huiskes R, van Horn J, Lemmens AJ. Bone grafting in total hip replacement for acetabular protrusion. *Acta Orthop Scand*. 1984;55:593–6. doi: 10.3109/17453678408992402
- Still GF. On a form of chronic joint disease in children. Reprinted in: *Clin Orthop*. 1990;259:4–10. doi: 10.1097/00003086-199010000-00002
- Kruscic A, Zgajnar B. Fracture of the acetabulum with femoral head protrusion treated with an external fixation apparatus using the AO method. *Acta Chir Jugosl*. 1985;32(1):57–63.
- Кавалерский ГМ, Мурьев ВЮ, Рукин ЯА, Терентьев ДИ. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при протрузионных дефектах дна вертлужной впадины. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2009;(1):38–43. [Kavalerskii GM, Murylev VYu, Rukin YaA, Terentiev DI. Total hip arthroplasty at the bottom of the protrusion defects of acetabulum. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2009;(1):38–43 (In Russ.).]
- Hastings DE, Parker SM. Protrusio acetabuli in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop*. 1975;108:76–83. doi: 10.1097/00003086-197505000-00012
- Ranawat CS, Zahn MG. Role of bone grafting in correction of protrusio acetabuli by total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1986;1:131–7. doi: 10.1016/S0883-5403(86)80051-1
- Bayley JC, Christie MJ, Ewald FC, Kelley K. Long-term results of total hip arthroplasty in protrusio acetabuli. *J Arthroplasty*. 1987;2:275–9. doi: 10.1016/S0883-5403(87)80059-1
- Heywood AWB. Arthroplasty with a solid bone graft for protrusio acetabuli. *J Bone Joint Surg*. 1980;62:332–6.
- Ansell BM, Bywaters EGL. Growth in Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 1956;15:295–319. doi: 10.1136/ard.15.4.295
- Ansell BM, Bywaters EGL. Rheumatoid arthritis (Still's disease). *Pediatr Clin North Am*. 1963;10: 921–39.
- Насонова ВА. Справочник по ревматологии. Москва; 2012 [Nasonova VA. *Spravochnik po revmatologii* [Handbook of Rheumatology]. Moscow; 2012].
- Павлов ВП, Насонова ВА. Ревмоортопедия. Москва; 2011. С. 281–2, 294–5 [Pavlov VP, Nasonova VA. *Revmoortopediya* [Rheumoorthopedics]. Moscow; 2011. P. 281–2, 294–5].
- Banta JV, Scrutton D. Hip disorders in childhood. Mac Keith Press; 2003.
- Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eighth-joint counts. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44–8. doi: 10.1002/art.1780380107
- Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 292–3 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 292–3].
- Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: Treatment by mold arthroplasty. An end result study using a new method of resalt evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 1969;51:737–55.
- Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the Health Assessment Questionnaire, Disability Pain Scale. *J Rheumatol*. 1982;9:789–93.
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 90–725 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical Recommendations]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 90–725].
- Andersson Gare B, Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. II. Outcome. *J Rheumatol*. 1995;22:308–19.
- Ruperto N, Levinson JE, Ravelli A, et al. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. I. Outcome status. *J Rheumatol*. 1997;24(5):945–51.
- Bilsel N, Gökce A, Kesmezacar H, et al. Long term results of total hip arthroplasty in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2008;42(2):119–24.
- Kumar MH, Swann M. Uncemented total hip arthroplasty in young patients with juvenile chronic arthritis. Department of Orthopaedics, Wexham Park Hospital, Slough. *Ann R Coll Surg Engl*. 1998;80:203.
- Mogensen B, Brattström H, Ekelund L, Lidgren L. Total hip replacement in juvenile chronic arthritis. *Acta Orthop Scand*. 1983 Jun;54(3):422–30. doi: 10.3109/17453678308996595
- Severt R, Wood R, Cracchiolo A 3rd, Amstutz HC. Long-term follow-up of cemented total hip arthroplasty in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 1991 Apr;265:137–45. doi: 10.1097/00003086-199104000-00016
- Kitsoulis PB, Stafilas KS, Siamopoulou A, et al. Total hip arthroplasty in children with juvenile chronic arthritis: long-term results. *J Pediatr Orthop*. 2006 Jan-Feb;26(1):8–12. doi: 10.1097/01.bpo.0000187997.84213.d9

# Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой

Асеева Е.А., Соловьев С.К., Меснянкина А.А., Цанян М.Э., 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:** Елена Александровна Асеева;  
easseeva@mail.ru

**Contact:** Elena Aseeva;  
easseeva@mail.ru

Поступила 23.01.15

**Цель исследования** — изучение эффективности анти-BlyS-терапии (белимумабом) у больных системной красной волчанкой (СКВ).

**Материал и методы.** Белимумаб (БЛМ) был назначен трем больным СКВ (двум женщинам и одному мужчине в возрасте 24, 28 и 39 лет соответственно). Активность СКВ оценивали по SLEDAI-2K, значения которого составляли 8, 12 и 14 баллов соответственно за счет высокой иммунологической активности, поражения кожи, суставов и слизистых оболочек. Высокий индекс повреждения SLICC (ИП SLICC) 3 балла выявлен у двух из трех пациентов. Все пациенты получали глюкокортикоиды (ГК) в дозе 20–25 мг/сут, двое — аминохинолиновые препараты и один — мофетил микофенолат 1000 мг/сут. Терапия БЛМ проводилась по стандартной схеме: три инфузии препарата по 10 мг/кг в течение первого месяца, далее — по одной инфузии в месяц.

**Результаты.** Положительная динамика клинических проявлений отмечалась через 2 мес от начала терапии, с полным исчезновением симптоматики через 3 и 6 мес. Наиболее рефрактерными к терапии БЛМ были антитела к ДНК и фракции комплемента, уровень которых частично нормализовался за период со 2-го по 9-й месяц лечения. За время наблюдения обострения СКВ не отмечалось, в двух случаях удалось снизить дозу ГК в два раза. У одного пациента с неактивным волчаночным нефритом наблюдалась нормализация клубочковой фильтрации.

**Выводы.** Лечение БЛМ оправданно у пациентов со средней степенью активности СКВ, при наличии полиартрита, серозита, поражения кожи и слизистых оболочек и с высокой иммунологической активностью. Назначение БЛМ не противопоказано больным с неактивным волчаночным нефритом без выраженного нарушения функции почек. Дополнительной мотивацией к назначению БЛМ могут быть неадекватно высокая доза ГК, рецидивирующее течение заболевания, недостаточная эффективность терапии и риск развития необратимых органных повреждений.

**Ключевые слова:** белимумаб; системная красная волчанка; лечение.

**Для ссылки:** Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):329–335.

## EXPERIENCE WITH BELIMUMAB IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Aseeva E.A., Soloviev S.K., Mesnyankina A.A., Tsanyan M.E., Nasonov E.L.

**Objective:** to investigate the efficacy of an anti-BlyS drug (belimumab) for the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE).

**Subjects and methods.** Belimumab (BLM) was administered to three patients with SLE (two women and one man were aged 24, 28, and 39 years, respectively). SLE activity was estimated according to the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)-2K, the values of which were 8, 12, and 14 scores, respectively, due to high immunological activity, skin, joint, and mucosal lesions. The high Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Damage Index score of 3 was found in 2 of the 3 patients. All patients received glucocorticoids (GC) 20–25 mg/day; two — hydroxychloroquine and one — mycophenolate mofetil 1000 mg/day. Therapy with BLM was performed using a standard scheme: three 10 mg/kg infusions during the first month, then one infusion every month.

**Results.** Positive clinical changes were noted 2 months after therapy initiation; symptoms completely disappeared 3 and 6 months later. Anti-DNA antibodies and complement fractions, the levels of which were partially normalized at 2 to 9 months of treatment, were most refractory to BLM therapy. During the follow-up, there were no SLE exacerbations; the dose of GC could be halved in two cases. Glomerular filtration normalized in one patient with inactive lupus nephritis.

**Conclusion.** BLM treatment is justified in patients with moderate SLE activity in the presence of polyarthritis, serositis, skin and mucosal lesions and with high immunological activity. The use of BLM is not contraindicated in patients with inactive lupus nephritis without obvious kidney dysfunction. The additional motivation to use BLM may be an inadequately high GC dose, a recurrent disease course, insufficient therapeutic efficiency, and a risk for irreversible organ damages.

**Key words:** belimumab; systemic lupus erythematosus; treatment.

**For reference:** Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):329–335 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-329-335>

Наступившая эра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), большую часть которых составляют средства для лечения ревматоидного артрита, не оставила в стороне и системные заболевания соединительной ткани, такие как системная склеродермия, васкулиты и системная красная вол-

чанка (СКВ). Мировое ревматологическое сообщество с нетерпением ожидало создания первого ГИБП для лечения СКВ, поскольку имеющиеся в арсенале врачей средства терапии этого сложного и непредсказуемого заболевания весьма токсичны, вызывают развитие необратимых органных повреж-

дений и не всегда помогают предотвратить обострение СКВ. В 2010 г. такой препарат после завершения клинических исследований был зарегистрирован Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США [1–4]. Это белимумаб (БЛМ; Belimumab, BENLISTA, Human Genome Sciences Inc. и GlaxoSmithKline) — полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1 $\lambda$ ), которые предотвращают взаимодействие pBlyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что, в свою очередь, приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител [1–6]. В настоящее время уже накоплен опыт применения БЛМ у больных СКВ в реальной клинической практике.

Так, в работе А. Dogia и соавт. [7] представлены результаты применения БЛМ у 41 пациента с СКВ с высокой иммунологической активностью (низким уровнем комплемента, повышенным уровнем антител к ДНК) и недостаточной эффективностью терапии глюкокортикоидами (ГК), гидроксихлорохином (ГХ) и/или цитостатическими препаратами. БЛМ назначался в дозе 10 мг/кг массы тела исходно на 14-й и 28-й дни, затем каждые 28 дней в среднем в течение 8,9 мес (от 2 до 13 мес). До назначения БЛМ поражение почек наблюдалось в 41,4% случаев, артрит — в 36,5%, поражение кожи и слизистых оболочек — в 36,5%, различные гематологические нарушения — в 21,9% и поражение серозных оболочек — в 4,8%. Уже через 3 мес от начала терапии отмечено достоверное снижение индекса активности SLEDAI-2K (с 8,9 до 5,4 балла), уровня антител к ДНК (с 459 до 152 Ед/мл), повышение уровня компонентов комплемента ( $p < 0,002$ ). К 6-му месяцу от начала терапии средняя доза ГК была снижена в 2 раза — с 12 до 6 мг/сут [7]. В другом исследовании J. Cortes и соавт. [8] провели терапию БЛМ у 64 пациентов с преимущественным поражением суставов (56,2%), кожными проявлениями (26,5%), иммунологической активностью (у 53,1% выявлялось снижение уровня фракций комплемента C3, C4 и CH50; у 48,4% отмечалось повышение концентрации антител к ДНК). Основными показаниями для назначения БЛМ были неэффективность предшествующей терапии (78%), необходимость снижения дозы ГК (58%), обострение заболевания (55%). Через 6 мес от начала терапии наблюдались более чем 50% уменьшение выраженности артрита (у 69%), повышение уровня комплемента (у 47%), снижение концентрации антител к ДНК (у 48%) и уменьшение утомляемости (у 60%). Отмечалось достоверное снижение среднего значения индекса активности заболевания SELENA-SLEDAI с 10,1 до 4,5 балла ( $p < 0,0001$ ). У 75% пациентов была уменьшена доза ГК в среднем с 14,8 до 6,8 мг/сут. Наиболее масштабное исследование эффективности БЛМ в реальной клинической практике провели С. Molta и соавт. [9], которые проанализировали результаты 6-месячной терапии БЛМ у 501 пациента с СКВ. Большинство из них (68 и 67% соответственно) имели гипокомплементемию и повышенный уровень антител к ДНК, у 77% активность СКВ до назначения БЛМ была средней степени. Основными показаниями для назначения БЛМ были неэффективность предшествующей терапии, необходимость снижения дозы ГК, обострение заболевания. ГК получали 78% больных, антималярийные препараты — 70% и цитостатики — 61%. Через 6 мес от начала терапии

20% улучшение наблюдалось в 88% случаев, 50% — в 49% и 80% — в 11%. Отмечалось уменьшение/исчезновение таких клинических проявлений СКВ, как артрит, кожные высыпания, утомляемость, а также нарастание уровня фракций комплемента и снижение концентрации антител к ДНК. У 77% пациентов доза преднизолона была снижена в среднем на 11,5 мг/сут, а у 9% преднизолон был полностью отменен.

В настоящей статье мы приводим три случая успешного применения БЛМ у больных СКВ, которые наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

**Пациентка П., 24 лет, проживающая в г. Пензе, поступила с диагнозом: СКВ, хронического по началу течения, средней степени активности (SLEDAI-2K=8): поражение кожи (эритематозные высыпания на лице и в области декольте, язвенный стоматит, невыраженное сетчатое лифедо, ладонные капилляриты), поражение суставов (полиартралгии), иммунологические нарушения (повышение концентрации антител к ДНК, снижение уровня фракций комплемента C3 и C4, криоглобулинемия, антитела к Sm, антитела к RNP-70), антинуклеарный фактор (АНФ)+, ИП SLICC — 3 балла (асептический некроз бедренных головок, катаракта). Медикаментозный синдром Иценко—Кушинга. Плохая переносимость ГК. Хроническая герпетическая инфекция.**

**Из анамнеза:** больна с лета 2003 г., когда в возрасте 14 лет после вакцинации от гепатита В (май 2003 г.) и инсоляции (июнь 2003 г.) появились гиперемия кожи лица, слабость, быстрая утомляемость, носовые кровотечения. В сентябре 2003 г. госпитализирована по месту жительства, в клинической картине — эритема кожи лица по типу «бабочки», капилляриты, лимфаденопатия, гепатомегалия, боли в коленных суставах, лейкопения до  $2,2\text{--}2,7 \cdot 10^9/\text{л}$ , выявлены антитела к ДНК, ЛЕ-клетки. Установлен диагноз: СКВ. С 25.09.03 назначены ГК: преднизолон 30 мг/сут, с 17.10.03 доза увеличена до 50 мг/сут, метотрексат 7,5 мг/нед. На фоне терапии уменьшились кожные высыпания. С января 2004 г. наблюдалась в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В клинической картине преобладали проявления медикаментозного синдрома Иценко—Кушинга. При ультразвуковом исследовании отмечались признаки стеатоза печени, в крови выявлена аутоиммунная анемия (гемоглобин 83–98 г/л), повышение уровней печеночных ферментов (аланиновой и аспарагиновой трансаминаз и  $\gamma$ -глутаминтранспептидазы — в 3 раза выше нормы), обнаружен транссудат в плевральной полости. Эти изменения расценивались как проявления волчаночно-подобного синдрома, индуцированного вакцинацией. Преднизолон заменен на метипред со снижением дозы до 12 мг/сут, добавлен плаквенил 200 мг/сут. С июня 2004 г. по август 2005 г. состояние оставалось стабильным, был полностью отменен метипред. С 2005 по 2007 г. продолжала принимать плаквенил. В 2007–2009 гг. отмечалась полная клиническая ремиссия. Обострение — с зимы 2009 г., когда после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в течение 2 мес сохранялась лихорадка до  $38,2^\circ\text{C}$ , которая не купировалась назначением нестероидных противовоспалительных препаратов и антибиотиков, выявлялась лейкопения до  $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , АНФ(Нер-2) — 1/320 sp. В сентябре 2010 г. выявлены экссудативный перикардит, синдром Рейно, капилляриты, повышение СОЭ до 38 мм/ч, лейкопения до  $3 \cdot 10^9/\text{л}$ , анемия до 105 г/л. Установлен диагноз: СКВ хронического течения, обострение. Возобновлен прием метипреда 4 мг/сут,

плаквенила 200 мг/сут. Весной 2011 г. появляется анемия до 99 г/л, сохраняется лейкопения до  $3,2 \cdot 10^9$ /л, обсуждается возможность поражения почек за счет снижения клубочковой фильтрации до 49,7 мл/мин, выявлен белок в моче – 0,03 г/сут, изменение мочевого осадка, высокая иммунологическая активность: антитела к ДНК >200 Ед/мл, крио-+1, АНФ – 1/640 sp+n, антитела к RNP/Sm >200 Ед/мл, снижение уровней компонентов комплемента С3 – 0,026 г/л, С4 – 0,03 г/л. В этом же году при магнитно-резонансной томографии тазобедренных суставов выявлены ишемические некрозы головок бедренных костей. Учитывая высокую иммунологическую активность, проведена пульс-терапия ГК (по 500 мг 6-метилпреднизолона внутривенно капельно 3 дня подряд) и однократно введено 600 мг циклофосфана (ЦФ), доза метипреда увеличена до 16 мг/сут. Летом 2011 г. отмечено появление психоэмоциональных нарушений, к этому времени больная получала 16 мг метипреда в сутки и ЦФ по 200 мг в неделю внутримышечно (суммарно 3000 мг). Начато снижение дозы метипреда, также был отменен ЦФ в связи с плохой переносимостью, к терапии добавлен плаквенил 400 мг/сут. Очередное обострение с декабря 2012 г.: кожные высыпания, мочевого синдром, высокая иммунологическая активность (антитела к Sm >200 Ед/мл, С3 – 0,35 г/л, С4 – 0,03 г/л, антитела к RNP – 70 Ед/мл). Учитывая высокую иммунологическую активность, рецидивирующее течение СКВ, развитие необратимых органических повреждений (асептических некрозов головок бедренных костей), плохую переносимость ГК (психоз на средних дозах метипреда), молодой возраст пациентки, решено начать терапию ГИБП (ритуксимаб – РТМ) в дозе 1000 мг. Первое введение перенесла удовлетворительно, однако к августу 2012 г. появились боли в суставах, энантема, эритематозные высыпания на лице, иммунологическая активность – во время повторной инфузии РТМ в дозе 500 мг возникла анафилактическая реакция, препарат введен не был. В течение последующего года сохранялись боли в суставах, периодически высыпания на коже лица, иммунологическая активность.

В апреле 2013 г. – последнее обострение заболевания: кожные высыпания, язвенный стоматит, сетчатое ливедо, ладонные капилляриты, боли в мелких суставах кистей, коленных суставах, общая слабость, высокая иммунологическая активность (антитела к ДНК до 200 ед/мл, АНФ 1/640, снижение фракций комплемента С3 до 0,38 г/л, С4 – до 0,027 г/л; антитела к Sm и к RNP-70 – до 200 Ед/мл). Выявляется двусторонняя катаракта. Таким образом, у пациентки с хроническим течением СКВ выявлена средняя степень активности заболевания (SLEDAI-2K – 8 баллов), высокая степень необратимых органических повреждений (индекс повреждения SLICC/ACR – 3 балла) за счет катаракты и асептических некрозов головок бедренных костей. За последние 4 года сохранялась высокая иммунологическая активность, наблюдались рецидивы клинической активности, неэффективность средних доз ГК и цитостатиков, непереносимость РТМ. Длительный прием ГК способствовал развитию асептических некрозов и катаракты.

В апреле 2013 г. назначен БЛМ в дозе 10 мг/кг по стандартной схеме (три инфузии в течение первого месяца с последующим ежемесячным введением препарата). В течение 18 мес пациентка получила 20 инфузий БЛМ по 520 мг, продолжала терапию метипредом 4 мг/сут, плаквенилом 200 мг/сут. Учитывая склонность к анафилактическим реакциям, первые три инфузии БЛМ проводили с премедикацией 6-метилпреднизолоном в дозах 125–250 мг.

Как видно из рис. 1, степень активности СКВ снизилась начиная с 1-го месяца терапии и сохранялась на уровне 4 баллов по SLEDAI-2K за счет повышения концентрации антител к ДНК и снижения уровня фракций комплемента в последующий период наблюдения. За 18 мес терапии не наблюдалось рецидивов кожно-слизистого синдрома, не беспокоили боли в суставах. Однако не было существенной динамики иммунологических показателей. Фракция С4 комплемента нормализовалась только к 8-му месяцу терапии, в то время уровень С3 оставался низким за весь период лечения (рис. 2). Также сохранялся высокий уровень антител к ДНК в течение всего периода наблюдения (рис. 3).

У пациентки П. в течение 18 мес сохраняется клиническая медикаментозная ремиссия заболевания с незначительной иммунологической активностью. За контрольный период не отмечено новых органических повреждений. Пациентка продолжает получать метипред 4 мг/сут и плаквенил 200 мг/сут. В связи с достаточной эффективностью и хорошей переносимостью планируется продолжение инфузий БЛМ с уменьшением дозы ГК по возможности до полной отмены ГК.

Пациент Д., 39 лет, проживающий в г. Москве, поступил с диагнозом: СКВ, остро по началу течения, высокой степени активности (SLEDAI-2K=14): лихорадка, поражение суставов (полиартрит), поражение кожи и слизистых оболочек (эритематозные высыпания на голенях, на лице в зоне бабочки, язвенный стоматит), гематологические нарушения (лейкопения), иммунологические нарушения (повышенные концентрации антител к ДНК, снижение уровней фракций комплемента С3). SLICC/ACR – 3 балла (стероидный сахарный диабет, асептические некрозы тазобедренных и коленных суставов).

Из анамнеза: в возрасте 23 лет (лето 1997 г.) отмечалась кратковременная сыпь эритематозного характера после перенесенной ОРВИ, осложненной отитом.

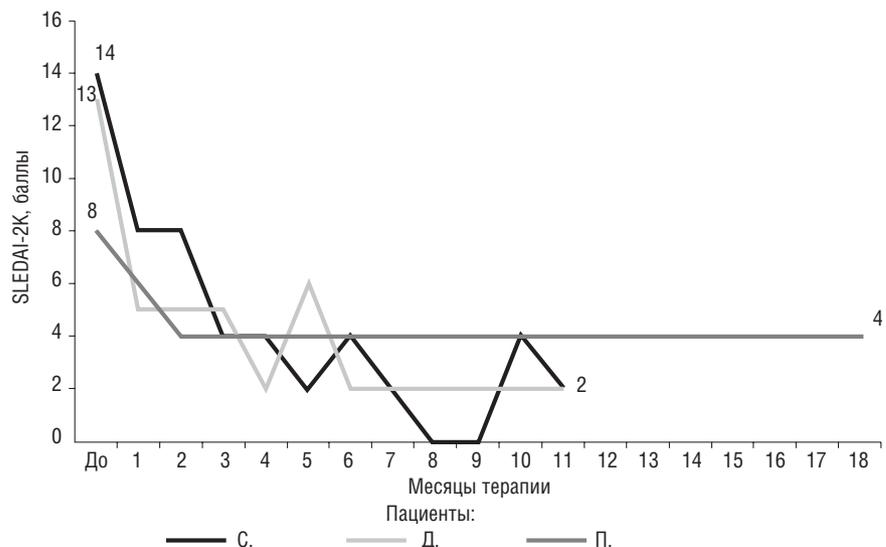


Рис. 1. Динамика активности СКВ (индекс SLEDAI-2K)

Через год (весна 1998 г.) остро без видимой причины возникли полиартралгии, дигитальные капилляриты, отмечаются диффузное выпадение волос, фебрильная лихорадка, потеря массы тела. Впервые в августе 1998 г. госпитализирован в ЦКБ, где поставлен диагноз «СКВ с преимущественным поражением почек, кожи, артралгии, артрит». При обследовании гематологических нарушений не выявлено (гемоглобин 125 г/л, лейкоциты  $5,9 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 18 мм/ч), однако отмечались высокая иммунологическая активность (АНФ 1/1240, антитела к ДНК), следовая протеинурия, лейкоцитурия, спленомегалия. Назначен преднизолон 20 мг/сут, плаквенил 400 мг/сут, проводилась пульс-терапия метипредом 1000 мг двукратно. На фоне лечения отмечалась положительная динамика: нормализация температуры, исчезновение кожных высыпаний, капилляритов, нормализация лабораторных показателей. Однако через 1 мес после выписки из стационара вновь рецидивируют высыпания на лице, груди, появляется субфебрильная лихорадка. Доза преднизолона повышена до 40 мг/сут, с постепенным снижением до 25 мг/сут (отмечалась стойкая гипергликемия с нормализацией содержания глюкозы крови при сни-

жении дозы преднизолона). В течение последующих 3 лет (1999–2002) чувствовал себя удовлетворительно, постепенно снизил дозу преднизолона, принимал плаквенил 200 мг/сут. Летом 2000 г. впервые консультирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, диагноз СКВ подтвержден, терапия не менялась. Осенью 2000 г. выявлены асептические некрозы голюков бедренных костей.

Обострение с января по май 2002 г. в виде снижения массы тела (10 кг за 6 мес), алопеции, полиартрита, эритематозных высыпаний на лице, на ушных раковинах, голенях, язвенного стоматита, дигитального васкулита, плеврита, полиурии. В марте – эпизод лихорадки с подъемом температуры до  $39^\circ\text{C}$  с ознобом. В мае 2002 г. повторно госпитализирован в ЦКБ. При обследовании выявлены гематологические нарушения (лейкоциты  $2,8 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин 93 г/л, тромбоциты  $120 \cdot 10^9$ /л), воспалительная (СОЭ 40 мм/ч) и иммунологическая активность (АНФ 1:1280, антитела к ДНК 1:80), протеинурия 0,405 г/л. Вновь увеличена доза преднизолона до 40 мг/сут, проведена пульс-терапия метипредом 1000 мг троекратно, назначали ЦФ, плаквенил 400 мг/сут. На фоне терапии купировались капилляриты, стоматит, артралгии. Вновь отмечалось повышение уровня глюкозы крови до 9,3–10,8–18,2 ммоль/л на фоне увеличения дозы преднизолона. Сохранялась лейкопения.

В июне 2002 г. впервые госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в связи с сохраняющейся активностью СКВ: кожные высыпания, энантема, гематологические нарушения (гемоглобин 107 г/л, лейкоциты  $2,8 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 50 мм/ч, гипергликемия (глюкоза 16,1 ммоль/л), нарастание уровня белка в моче (суточная протеинурия 1,89 г/л). Эндокринологом диагностирован вторичный стероидный сахарный диабет средней степени тяжести, декомпенсированный, требующий лечения (диабетон 60–180 мг/сут, манинил 3,5 мг 3 раза в сутки). Во время госпитализации пациент переведен с преднизолона на метипред по 28 мг/сут, назначен циклоспорин А 150 мг/сут, учитывая плохую переносимость ЦФ (лейкопения). С 2002 по 2005 г. чувствовал себя удовлетворительно, доза преднизолона снижена до 15–10 мг/сут, продолжал прием циклоспорина А. В 2003 г. тотальное эндопротезирование обоих тазобедренных суставов, в послеоперационном периоде отмечалось кратковременное обострение СКВ (лихорадка, слабость, артралгии мелких суставов кистей), купированное увеличением дозы преднизолона до 40 мг/сут и проведением пульс-терапии с хорошим эффектом.

С 2006 г. по октябрь 2013 г., на протяжении 7 лет, – обострения СКВ до 2–3 раз в год в виде эритематозных высыпаний на различных уча-

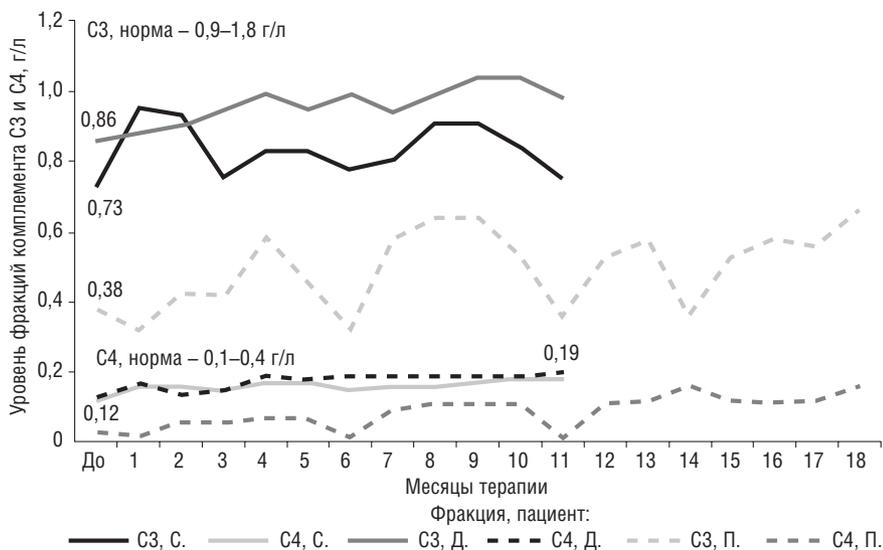


Рис. 2. Динамика уровней фракций комплемента C3 и C4

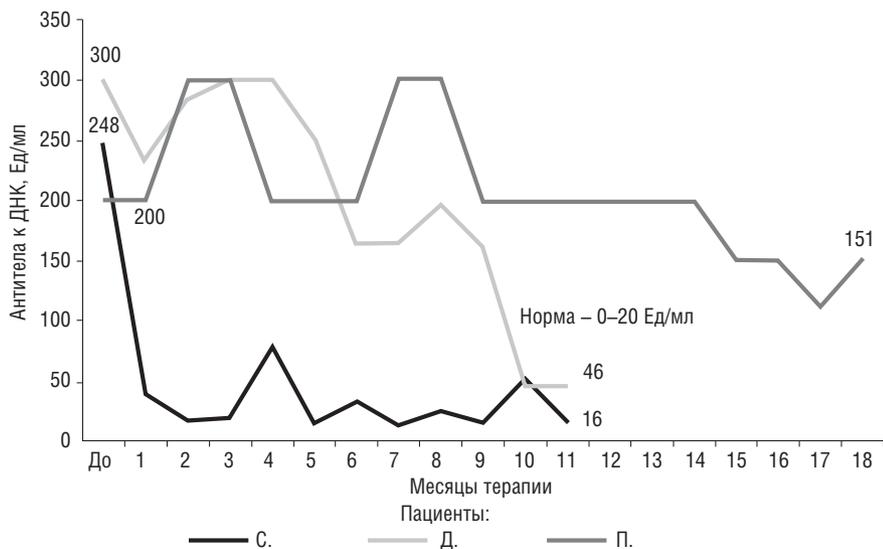


Рис. 3. Динамика уровней антител к ДНК (метод Elisa)

стках кожи, язвенного стоматита, полиартрита, гематологических нарушений (лейкопения  $2,4 \times 10^9/\text{л}$ , периодически тенденция к тромбоцитопении до  $80 \times 10^9/\text{л}$ , анемия), выраженная иммунологическая активность (АНФ, повышение концентрации антител к ДНК, снижение уровней компонентов комплемента С3, С4, периодически — криоглобулинемия), суточная протеинурия 0,135–0,17 г/сут. Обострения СКВ сопровождались снижением массы тела, лихорадочным синдромом, выраженным астеническим синдромом, пациент был вынужден оставить работу. Постоянно принимал преднизолон в дозе 20 мг/сут, сандиммун 200 мг/сут (до 2012 г.), мофетила микофенолат (ММФ) 2000 мг/сут (с 2012 по 2013 г.). При попытке снижения дозы ГК отмечалось обострение заболевания. Обострения купировались увеличением дозы ГК до 40–50 мг и проведением пульс-терапии 6-метилпреднизолоном 2000–3000 мг, дважды проводились инфузии ЦФ до 1000 мг. Последнее обострение СКВ — в октябре 2013 г., когда отмечались артрит мелких суставов кистей, правого коленного сустава, субфебрильная температура, эритематозные высыпания на голенях, на лице, язвенный стоматит; лейкопения  $2,2 \times 10^9/\text{л}$ ; высокая иммунологическая активность; суточная протеинурия 0,02 г/сут, нормальный мочевой осадок. В анализах: антитела к ДНК 300 Ед/мл, АНФ 1/1280, С3 — 0,86 г/л. На МРТ коленных суставов асептический некроз мышц бедренных костей. Таким образом, у пациента отмечается высокая активность заболевания (SLEDAI-2K=14), высокая степень необратимых органических повреждений (ИП SLICC/ACR — 3 балла) за счет стероидного сахарного диабета и асептических некрозов четырех суставов, рецидивирующее течение СКВ. Длительность заболевания — 17 лет, ГК-зависимость (за 17 лет преднизолон не отменялся, максимальная доза 50 мг/сут, минимальная — 5 мг/сут; в течение последних 7 лет невозможность снижения дозы ГК менее 20 мг/сут). За период болезни проведена пульс-терапия метипредом в суммарной дозе 12,5 г, длительно получал сандиммун, неоднократно вводился ЦФ.

В декабре 2013 г. принято решение провести индукционную терапию МП 1000 мг и ЦФ 1000 мг, с последующим назначением БЛМ в дозе 10 мг/кг по стандартной схеме (три инфузии в течение первого месяца с дальнейшим ежемесячным введением препарата). В течение 10 мес пациент получил 12 инфузий БЛМ по 800 мг, продолжал терапию преднизолоном, ММФ и плаквенилом. Как видно из рис. 1, степень активности СКВ снижалась начиная с 1-го месяца терапии, сохранялась на уровне 5–6 баллов по SLEDAI-2K за счет рецидивирующих высыпаний, лейкопении, иммунологической активности (высокого уровня антител к ДНК и снижения уровня С3-компонента комплемента). Начиная с 6-го месяца терапии была достигнута клиническая ремиссия СКВ, однако сохранялась иммунологическая активность за счет повышенного уровня антител к ДНК. Нормальные значения С3-фракции комплемента выявлялись уже на 2-м месяце от начала терапии и сохранялись в течение последующего наблюдения (см. рис. 2). Интересным

представляется повышение уровня лейкоцитов на фоне проводимого лечения (рис. 4) начиная с 5-го месяца терапии с сохранением на нормальном уровне в течение последующего периода. Антитела к ДНК оставались наиболее рефрактерными к проводимому лечению (см. рис. 3), однако к 9-му месяцу их уровень снизился в два раза: с 300 до 163 Ед/мл и далее до 40 Ед/мл к 10-му месяцу. Начиная с 5-го месяца принято решение о начале снижения дозы преднизолона, которая была уменьшена в 2 раза к 10-му месяцу.

Таким образом, за 10 мес терапии достигнута клиническая медикаментозная ремиссия заболевания с сохранением незначительной иммунологической активности. Пациенту уменьшена доза преднизолона с 20 до 10 мг/сут, он продолжает получать ММФ по 1000 мг/сут и плаквенил 200 мг/сут. Планируется продолжение инфузий БЛМ и дальнейшее уменьшение дозы ГК.

**Пациентка С.**, 28 лет, проживающая в г. Ярославле, поступила с диагнозом: СКВ, подострого по началу течения, высокой степени активности (SLEDAI-2K=12): поражение суставов (полиартрит мелких суставов кистей), кожи и слизистых оболочек (эритематозные высыпания в виде «бабочки», язвенный стоматит, алопеция), гематологические нарушения (анемия), поражение почек, иммунологические нарушения (повышение концентрации антител к ДНК, снижение уровня С3-компонента комплемента). ИП SLICC/ACR=0.

Из анамнеза: с 2003 г. после перенесенной ангины отметила повышенное выпадение волос, в течение нескольких месяцев сохранялась двусторонняя лимфаденопатия шейных лимфатических узлов. С августа 2005 г. появились скованность и ограничение движений в суставах запястья. К октябрю 2005 г. похудела на 4 кг, отмечались повышенное выпадение волос, артрит коленных суставов, боль в грудной клетке при вдохе и выдохе, эритематозные высыпания в виде «бабочки», лихорадка до 38 °С. Госпитализирована по месту жительства. Выявлены анемия до 60 г/л, лейкоцитоз, повышение СОЭ. При рентгенографии органов грудной клетки обнаружен экссудативный плеврит. Установлен диагноз СКВ, активность 3. Назначен метипред 32 мг/сут, проведена пульс-терапия 6-метилпреднизолоном 1000 мг трехкратно, плазмаферез 10 сеансов. На фоне лечения от-

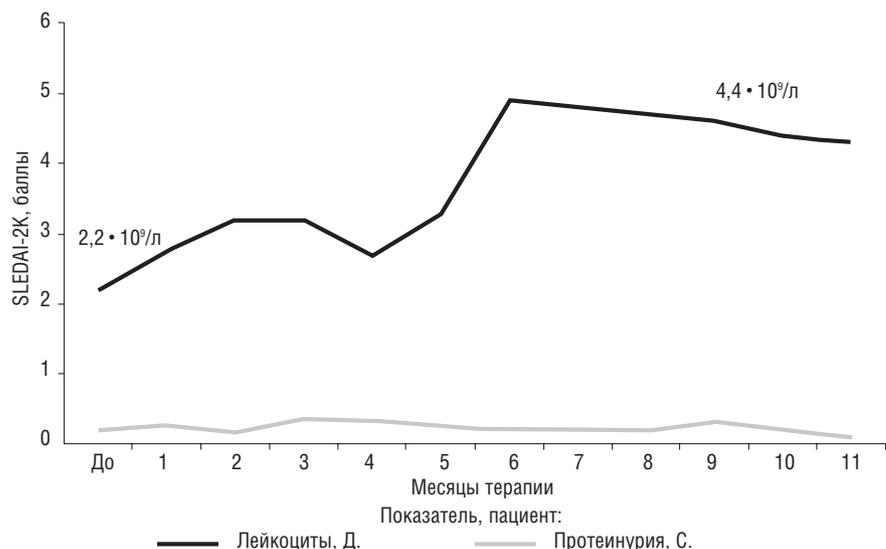


Рис. 4. Динамика уровня лейкоцитов в крови у пациента Д. и уровня протеинурии у пациентки С. на фоне терапии БЛМ

мечалась положительная динамика: купировались лихорадка, кожные проявления, артрит, перикардит. Постепенно снижала дозу метипреда до 6 мг/сут. На фоне этой дозы в 2006 г. — обострение СКВ: артрит коленных суставов, иммунологическая активность (АНФ 1/320, снижение уровня комплемента). Доза метипреда увеличена до 8 мг/сут, добавлен плаквенил 200 мг/сут. На этой терапии оставалась до 2012 г., состояние было стабильным. В январе 2012 г. — обострение СКВ: боль в грудной клетке, похудела на 4 кг, полиартрит, выявлена небольшая протеинурия 0,1–0,2 г/л в общем анализе мочи, высокая иммунологическая активность (АНФ, антитела к ДНК, антитела к Ro/SSA, СОЭ 64 мм/ч). Доза метипреда увеличена до 20 мг/сут. В марте 2012 г. госпитализирована в клинику ПМГМУ им. И.М. Сеченова. При обследовании: протеинурия 0,15 г/сут (см. рис. 4), незначительная эритроцитурия, лейкоцитурия, отмечалось снижение клубочковой фильтрации до 69 мл/мин, высокая иммунологическая активность (антитела к ДНК 125 МЕ/мл). Проводилась терапия метипредом 16 мг/сут, пульс-терапия метипредом 1000 мг трехкратно, плазмаферез 4 сеанса, в последующем 6 мес принимала ММФ (отмена в связи с невозможностью приобретения). Состояние стабилизировалось, постепенно снижала дозу метипреда с 16 до 6 мг/сут. В сентябре 2013 г. — вновь ухудшение состояния, самостоятельно повысила дозу метипреда до 16 мг/сут и госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При обследовании: артрит межфаланговых суставов кистей, эритематозные высыпания на лице, язвенный стоматит, суточная протеинурия до 0,2 г/сут, эритроцитурия 6–8 в поле зрения, снижение клубочковой фильтрации до 39,9 мл/мин, повышенная иммунологическая активность (антитела к ДНК 247,6 Ед/мл, снижение уровня С3-компонента комплемента, АНФ 1/1280).

На момент госпитализации у пациентки отмечается высокая активность СКВ (SLEDAI-2K = 14 баллов), отсутствие необратимых органических повреждений (ИП SLICC/ACR — 0), рецидивирующее течение СКВ. Длительность заболевания — 7 лет, ГК-зависимость (за 7 лет ГК не отменялись, максимальная доза — 32 мг/сут, минимальная — 6 мг/сут), за период болезни проведена пульс-терапия в суммарной дозе 6 г 6-метилпреднизолона, 14 сеансов плазмафереза, в течение полугода принимала ММФ, постоянно — плаквенил 200–400 мг/сут.

В декабре 2013 г. начато лечение БЛМ в дозе 10 мг/кг по стандартной схеме (три инфузии в течение 1-го месяца с последующим ежемесячным введением препарата). В течение 10 мес пациентка получила 12 инфузий БЛМ по 800 мг, продолжала терапию метипредом, плаквенилом. Начиная с 3-го месяца терапии у пациентки не наблюдалось рецидивов кожно-слизистого и суставного синдромов (см. рис. 1). Суточная протеинурия не менялась в течение 10 мес терапии, оставаясь в пределах 0,2–0,3–0,2 г/л. За период наблюдения не отмечалось появления в моче активного мочевого осадка. Наблюдалось повышение клубочковой фильтрации начиная с 3-го месяца терапии до 85 мл/мин, в дальнейшем она оставалась на уровне 109–120 мл/мин. Отмечалась нормализация концентрации антител к ДНК (см. рис. 3) начиная со 2-го месяца терапии. На 4, 6, 10-м месяцах выявлялось повышение концентрации антител к ДНК (до 40–79 Ед/мл). Изначально сниженный уровень С3-компонента комплемента нормализовался на 2–3-м и 7–9-м месяцах, на остальных сроках наблюдения он был несколько снижен (см. рис. 2). С 3-го месяца ле-

чения начато снижение дозы метипреда с 16 до 6 мг/сут к 7-му месяцу терапии.

Таким образом, за 10 мес терапии у пациентки С. достигнута клиническая медикаментозная ремиссия заболевания с сохранением незначительной персистирующей иммунологической активности. Доза метипреда уменьшена с 16 до 6 мг/сут, больная продолжает получать плаквенил 200 мг/сут. Планируется продолжение инфузий БЛМ и дальнейшее уменьшение дозы ГК.

### Обсуждение

БЛМ является первым ГИБП, разработанным для лечения СКВ. Проведенные клинические исследования доказали его эффективность. К настоящему времени в США около 5% пациентов, страдающих СКВ, получили одну и более инфузий БЛМ. 02.03.2012 г. БЛМ зарегистрирован в Российской Федерации. За последние два года уже накоплен некоторый российский опыт применения БЛМ в реальной клинической практике, имеется несколько зарубежных публикаций, свидетельствующих об эффективности этого препарата через 3, 12, 24 мес и даже 7 лет после начала лечения у пациентов с СКВ. **В каких же случаях следует использовать белимуаб?** В проведенных исследованиях наиболее частыми показаниями для его назначения были: полиартрит, кожно-слизистый синдром, высокая иммунологическая активность (повышение концентрации антител к ДНК, снижение уровня С3-, С4-компонентов комплемента [7–13]). Практически во всех работах в основном включались пациенты с недостаточной эффективностью ГК, ГХ и/или цитостатиков, частыми обострениями заболевания (рецидивирующе-ремиттирующим течением СКВ) [1–3, 7–14]. J. Yazdany и соавт. [11], A. Askanase и соавт. [12], C. Collins и соавт. [13] назначали БЛМ в 17% случаев при наличии у пациентов сочетания поражения кожи и слизистых оболочек, полиартрита и серозита. A. Dogia и соавт. [7] применяли БЛМ не только в случаях поражения суставов и серозных оболочек, но и при умеренно активном волчаночном нефрите. О возможности применения БЛМ при волчаночном нефрите с невыраженной протеинурией (0,2–1,6 г/сут) сообщают и I. Parodis и соавт. [14]. В описанных нами случаях пациенты имели все вышеперечисленные показания к назначению БЛМ. У них выявлялись полиартрит, поражение кожи и слизистых оболочек, во всех случаях наблюдалась высокая иммунологическая активность. В одном случае были гематологические нарушения в виде лейкопении, в другом — волчаночный нефрит с минимальной протеинурией и серозитом в анамнезе. У всех пациентов были длительная терапия ГК, недостаточная эффективность предшествующей терапии и рецидивирующе-ремиттирующее течение СКВ.

**Насколько может быть эффективен БЛМ при средней степени активности заболевания и недостаточной эффективности ГК?** A. Askanase и соавт. [12] отметили, что на 3-м месяце лечения эффект развивается у 47,8%, а к 6-му месяцу — у 58,2% больных. J. Yazdany и соавт. [13] доказали, что активность СКВ по SELENA-SLEDAI более значительно снижается к 6-му месяцу терапии (с 4,40 до 2,30). C. Collins и соавт. [11] также отмечают максимальный эффект к 6-му и 12-му месяцам от начала терапии. В описанных нами случаях улучшение развивалось уже на 3-м месяце терапии и сохранялось в течение последующего периода лечения у всех трех пациентов. Несмотря на то

что в большинстве исследований отмечается значительное снижение иммунологической активности на фоне терапии БЛМ, мы наблюдали относительную нормализацию уровней антител к ДНК и компонентов комплемента только у двух из трех больных. Вполне возможно, что полная нормализация этих показателей будет наблюдаться на более длительных сроках, как, например, в группе пациентов E. Ginzler и соавт. [15], отметивших нормализацию иммунологической активности через 7 лет от начала терапии БЛМ. Большим достоинством назначения БЛМ является возможность снижения дозы ГК [1–14]. У 449 пациентов с СКВ на фоне лечения БЛМ доза ГК была снижена на 25% через 2 года и на 55% через 7 лет [15]. Мы также получили возможность в двух случаях снизить дозу ГК на 50% за 6 мес терапии.

В заключение подчеркиваем, что лечение БЛМ оправдано и может привести к хорошим результатам при назначении этого препарата пациентам со средней степенью активности СКВ, с наличием полиартрита, серозита, пора-

жения кожи и слизистых оболочек и высокой иммунологической активностью. Назначение БЛМ не противопоказано больным с неактивным волчаночным нефритом без выраженного нарушения функции почек. Дополнительной мотивацией к назначению БЛМ могут быть неадекватно высокая доза ГК, рецидивирующее течение заболевания, недостаточная эффективность терапии и риск развития необратимых органных повреждений.

#### **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 получили гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidencebased systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1143–51. doi: 10.1002/art.24698
2. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377:721–31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
3. Furie R, Petri M, Zamani E, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3918–30. doi: 10.1002/art.30613
4. FDA approves Benlysta to treat lupus. [Last accessed on 2011 Mar 28]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncement/ucm246489.htm>
5. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки. Современная ревматология. 2013;(3):33–40. [Aseeva EA, Solov'yev SK, Nasonov EL. Genetically engineered biological agents in therapy for systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology.* 2013;(3):33–40 (In Russ.).]
6. Асеева ЕА, Цанян МЭ, Торгашина АВ. Перспективы анти-В-клеточной терапии системной красной волчанки. Фарматека. 2014;280:40–4 [Aseeva EA, Tsanyan ME, Torgashina AV. Prospects for anti-B cell therapy of systemic lupus erythematosus. *Farmateka.* 2014;280:40–4 (In Russ.).]
7. Doria A, Iaccarino L, Bettio S, et al. Belimumab reduces the frequency of flares in patients with refractory SLE: DATA from clinical practice setting. *Arthritis Rheum.* 2014;66(S10):292–3. ACR Abstracts, Boston, November 14–19 2014.
8. Cortes J, Marras C, Andreu JL, et al. Evolution of patients with systemic lupus erythematosus treated with Belimumab in clinical practice settings. *Arthritis Rheum.* 2014;66(S10):291–2. ACR Abstracts, Boston, November 14–19 2014.
9. Molta C, Collins CE, Narayanan S, et al. Outcomes associated with Belimumab in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in clinical practice settings: results from OBSERVE Study in the United States (U.S.). *Lupus.* 2013;22:18. Abstract supplement, The 10th International Congress on SLE, April 18–21 2013, Buenos Aires, Argentina.
10. Askanase A, Yazdany J, Molta C. Post-marketing experiences with Belimumab in the treatment of SLE patients. *Rheum Dis Clin.* 2014;40:507–17. doi: 10.1016/j.rdc.2014.04.007
11. Yazdany J, Erkan D, Sanchez-Guerrero J, et al. Post-marketing experience with belimumab in U.S. Lupus Centers: data from the Lupus Clinical Trials Consortium, Inc. (LCTC) National Patient Registry [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):1605.
12. Askanase A, Reddy A, Buyon JP, et al. Favorable clinical response to belimumab at three months [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):1574.
13. Collins C, Dall'Era M, Oglesby A, et al. 12-month outcomes associated with Belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: the observe study [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):1740.
14. Parodis I, Svenungsson E, Axelsson M, et al. Decreased disease activity and corticosteroid usage and no renal flares during belimumab treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2014;66(S10):292–3. ACR Abstracts, Boston, November 14–19 2014.
15. Ginzler E, Wallace D, Merill J. Disease control and safety of Belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2014;41(2):300–9. doi: 10.3899/jrheum.121368

# Опыт клинического применения устекинумаба в лечении раннего псориатического артрита в рамках стратегии лечения до достижения цели

Логонова Е.Ю., Коротаева Т.В., Каратеев Д.Е., 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:** Елена Юрьевна Логонова; [eyloginova@mail.ru](mailto:eyloginova@mail.ru)

**Contact:** Yelena Loginova; [eyloginova@mail.ru](mailto:eyloginova@mail.ru)

Поступила 20.02.15

Новая стратегия в терапии раннего псориатического артрита (ПсА) — лечение до достижения цели (Treat to Target — T2T) — направлена на достижение ремиссии или низкой активности болезни. В настоящее время для лечения псориаза и ПсА применяется новый генно-инженерный биологический препарат устекинумаб (УСТ) — моноклональные антитела к интерлейкину (ИЛ) 12/23. В статье представлены клинические наблюдения эффективности УСТ при раннем ПсА в рамках стратегии T2T. Представленные клинические случаи демонстрируют, что при раннем ПсА с умеренной и высокой активностью применение УСТ в дозе 45 мг способствует уменьшению проявлений периферического артрита, псориаза как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом, способствуя быстрому достижению ремиссии или минимальной активности болезни. В целом УСТ хорошо переносится больными.

**Ключевые слова:** ранний псориатический артрит; стратегия T2T; устекинумаб.

**Для ссылки:** Логонова ЕЮ, Коротаева ТВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Опыт клинического применения устекинумаба в лечении раннего псориатического артрита в рамках стратегии лечения до достижения цели. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):336–341.

## CLINICAL EXPERIENCE WITH USTEKINUMAB IN THE TREATMENT OF EARLY PSORIATIC ARTHRITIS USING TREAT-TO-TARGET STRATEGY

Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Karateev D.E., Nasonov E.L.

The new Treat-to-Target (T2T) strategy in the treatment of early psoriatic arthritis (PsA) is aimed at achieving remission or low disease activity. As of now, the new biological agent ustekinumab (UST), anti-interleukin (IL) 12/23 monoclonal antibodies, was used to treat psoriasis and PsA. The paper presents clinical observations of the efficacy of UST in early PsA treated according T2T strategy. The described clinical cases demonstrate that use of UST 45 mg both alone and in combination with methotrexate for early PsA with moderate and high activity reduced manifestations of peripheral arthritis and psoriasis, promoting rapid achievement of remission or minimal disease activity. Overall, UST is well tolerated by the patients.

**Keywords:** early psoriatic arthritis; T2T strategy; ustekinumab.

**For reference:** Loginova EYu, Korotaeva TV, Karateev DE, Nasonov EL. Clinical experience with ustekinumab in the treatment of early psoriatic arthritis using treat-to-target strategy. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):336–341 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-336-341>

### Введение

Результаты исследований последних лет позволяют обосновать применение анти-Т-клеточной и антицитокриновой терапии хронических воспалительных заболеваний суставов, в том числе псориатического артрита (ПсА) [1–5]. К настоящему времени в клиническую практику внедрен ряд высокоэффективных лекарственных средств (ЛС) для лечения псориаза и ПсА, которые обладают селективным воздействием на определенные звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний.

Действие первых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), разработанных для лечения ревматических заболеваний, основано на подавлении активности фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ). К настоящему времени предложены ЛС с иным механизмом действия, на которые исследователи возлагают большие надежды. В качестве одного из таких перспективных препаратов рассматривается устекинумаб (УСТ) — монокло-

нальные антитела (мАТ) к интерлейкину (ИЛ) 12/23 [6–8]. С 2013 г. УСТ зарегистрирован в Российской Федерации для лечения как псориаза средней или тяжелой степени, так и активного ПсА с предшествующей неэффективностью небиологических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Эффективность этого ЛС в лечении псориаза и ПсА показана в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) [6–9].

**Цель работы** — анализ эффективности применения УСТ при раннем ПсА в рамках стратегии лечения до достижения цели (Treat to Target — T2T).

УСТ — препарат человеческих высокоаффинных и высокоспецифичных мАТ класса IgG1 к (каппа), которые характеризуются низким уровнем иммунных реакций в ответ на введение, в отличие от ранее использовавшихся ЛС [10, 11].

УСТ предупреждает связывание человеческих ИЛ12 и ИЛ23 с  $\beta$ 1-цепью, находящейся в составе рецепторов ИЛ12 и ИЛ23, на по-

верхности Т-лимфоцитов и естественных киллеров. В то же время УСТ не вступает во взаимодействие с эндогенными ИЛ12 и ИЛ23, которые уже соединились с рецептором на клеточной поверхности. Для этого ЛС не характерно влияние на функции, опосредуемые Fc-рецепторами, такие как комплемент-зависимая цитотоксичность и антите-ло-зависимая клеточная цитотоксичность [12, 13].

*In vitro* УСТ нейтрализует ИЛ12-опосредованные реакции, включая внутриклеточное фосфорилирование STAT4 (Signal Transducers and Activators of Transcription – семейство транскрипционных факторов), экспрессию маркеров на поверхности клеток и продукцию интерферона  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ). ИЛ23-опосредованные реакции также нейтрализуются, при этом подавляется внутриклеточное фосфорилирование STAT3 и продукция ИЛ17А, ИЛ17F и ИЛ22. Все эти данные в совокупности указывают на то, что, предотвращая связывание ИЛ12 и ИЛ23 с  $\beta$ 1-цепью их рецепторов, УСТ может эффективно нейтрализовать эффекты ИЛ12- и ИЛ23-опосредованных сигнальных каскадов в клетках организма человека, а также предупреждать активацию иммунных клеток и продукцию провоспалительных цитокинов. Важно отметить, что, нейтрализуя ИЛ12- и ИЛ23-опосредованные реакции в организме человека, препарат не влияет на иммунный ответ, опосредованный другими цитокинами или клеточной активностью [12, 14, 15].

Результаты шести крупных РКИ, в двух из которых принимали участие российские пациенты, свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения УСТ при активном ПсА и псориазе. В частности, в недавнем многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы PSUMMIT, в которое были включены 615 пациентов, показана эффективность препарата в отношении основных клинических проявлений заболевания [16].

В последние годы в ревматологии активно внедряется новая стратегия ведения больных – Т2Т, направленная на достижение ремиссии или низкой активности болезни. Основные положения Т2Т для спондилоартритов, включая ПсА, были представлены недавно [17]. Отличительной чертой этой стратегии является тщательный контроль (tight control), обычно каждые 3 мес, как за результатами терапии, так и за неблагоприятными реакциями.

В настоящее время в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проводится открытое наблюдательное исследование по принципам Т2Т для больных с ранним ПсА в рамках Российского Исследования Метотрексата и Биологической Терапии при Ранних Активных Артритах (РЕМАРКА), протокол которого был утвержден локальным этическим комитетом [18].

В соответствии с задачами исследования на старте всем больным с активным ПсА назначается монотерапия метотрексатом (МТ) в подкожной форме (методжект) по 10 мг/нед с увеличением дозы на 5 мг каждые 2 нед до 20–25 мг/нед. Каждые 3 мес оценивают количество больных, достигших низкой активности болезни (НАБ;  $1,6 \leq DAS < 2,4$ ), ремиссии ( $DAS < 1,6$ ) и минимальной активности болезни (МАБ). Считают, что МАБ достигнута при наличии 5 из 7 следующих признаков: число припухших суставов (ЧПС)  $\leq 1$ ; число болезненных суставов (ЧБС)  $\leq 1$ ; индекс тяжести псориаза (PASI)  $\leq 1$  или площадь поражения тела псориазом (body surface area – BSA)  $\leq 3\%$ ; оценка боли пациентом (ОБП)  $\leq 15$  мм по визуальной аналоговой

шкале (ВАШ); оценка активности болезни пациентом (ОАБП)  $\leq 20$  мм по ВАШ; индекс НАО  $\leq 0,5$ ;  $\leq 1$  болезненного энтезиса. При отсутствии ремиссии или МАБ на фоне монотерапии МТ начинают комбинированную терапию с одним из ГИБП – ингибитор ФНО $\alpha$  адалимумаб или антитела к ИЛ12/23 – УСТ. На старте комбинированной терапии УСТ вводили в дозе 45 мг подкожно, затем в той же дозе через 4 нед, далее – каждые 12 нед.

Необходимо отметить, что пациенты ранее не получали БПВП. Первые результаты данного исследования при длительности наблюдения 3 и 6 мес для 23 пациентов (8 мужчин и 15 женщин) с ранним ПсА, соответствующих критериям CASPAR (2006), средний возраст  $39,1 \pm 10,6$  года, медиана длительности ПсА 7 [4; 24] мес, псориаза – 36 [12; 84] мес, были недавно опубликованы [19].

Через 3 и 6 мес терапии отмечалось значимое снижение активности ПсА по DAS ( $p < 0,001$ ; см. таблицу).

Для больных, достигших МАБ после 3 мес терапии, составила 6,1%, а после 6 мес она значимо увеличилось – до 47,8% ( $\chi^2$ ;  $p < 0,001$ ).

Приводим собственные клинические наблюдения применения УСТ в лечении пациентов с ранним ПсА в рамках исследования РЕМАРКА.

**Больной Ж., 24 лет.** Обратился в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в ноябре 2013 г. Длительность псориаза – 3 мес, длительность артрита – 2 мес. Начало с остро го дактилита пальцев правой стопы, затем V пальца левой кисти с багрово-цианотичным окрашиванием кожи над пораженными областями, артрит правого голеностопного сустава, субфебрильная температура, повышение острофазовых показателей: СОЭ – 50 мм/ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) – 73,7 мг/л. Лечение различными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – без эффекта.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Рост – 167 см, масса тела – 53,5 кг. Мелкие и средние псориазные бляшки на коже волосистой части головы и в области пупка (рис. 1). BSA составила 3%. Краевой онихолизис V пальца левой кисти. Артрит правого голеностопного, левого таранно-пяточного суставов, I–V плюснефаланговых суставов (ПлФС), II–V проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС), I межфалангового сустава (МФС) правой стопы, I ПлФС левой стопы. Острый дактилит II–IV пальцев правой стопы и V пальца левой кисти (рис. 2). ЧБС=13 (из 78) / 2 (из 28); ЧПС=13 (из 76) / 2 (из 28); индекс Ричи – 28. Энтезисов нет. Эпизоды воспалительной боли в спине. Подвижность позвоночника сохранена во всех отделах. ОАБП – 68 мм, общая оценка активности болезни врачом (ОАБВ) – 75 мм, ОБП – 57 мм. Оценка активности ПсА по шкале Likert пациентом/врачом – 3/3, что соответствует значению «плохо». DAS28=4,85; DAS=5,47, что свидетельствует о высокой активности ПсА. Функциональная способность

Динамика активности по DAS у больных (n=23) ранним ПсА через 3 и 6 мес терапии, n (%)

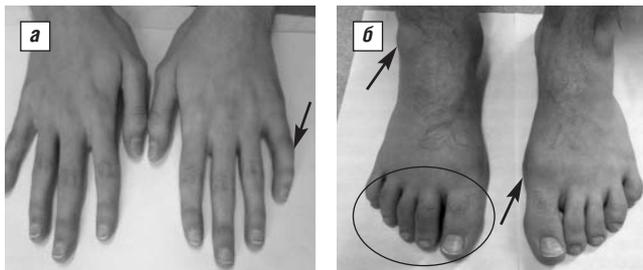
DAS	Исходно	3 мес	6 мес
Ремиссия	0	3 (13)	8 (34,8)
Низкая	2 (8,7)	5 (21,7)	6 (26,1)
Умеренная	7 (30,4)	10 (43,5)	4 (17,4)
Высокая	14 (60,9)	5 (21,7)	5 (21,7)

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

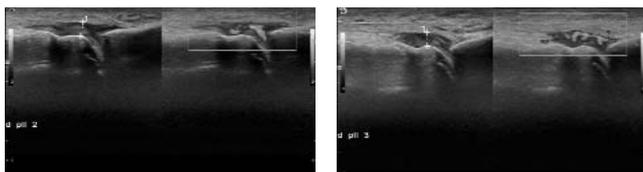
ограничена –  $HAQ=0,75$ . По внутренним органам – без особенностей. Результаты лабораторных исследований: гемоглобин (Hb) – 111 г/л, СОЭ – 48 мм/ч, СРБ – 49,5 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) IgM < 9,5 МЕ/мл, HLA-B27 – положительный. Значения глюкозы, билирубина, трансаминаз, креатинина в крови – в пределах нормы. Проба Манту – отрицательная. При рентгенографии кистей выявлено сужение щелей многих суставов, эрозии головок проксимальной фаланги V пальца левой кисти. В дистальных отделах стоп обнаружены



**Рис. 1.** Больной Ж. Псориаз волосистой части головы, ушных раковин, области пупка. BSA=3%



**Рис. 2.** Больной Ж. Длительность ПсА – 2 мес: а – дактилит и осевой артрит V пальца левой кисти; б – артрит правого голеностопного, левого таранно-пяточного суставов, I–V ПлФС, II–V ПМФС, I МФС правой стопы, I ПлФС левой стопы. Острый дактилит II–IV пальцев правой стопы



**Рис. 3.** Больной Ж. УЗИ: активный синовит при энергетическом доплеровском картировании (ЭДК) II и III ПлФС правой стопы



**Рис. 4.** Больной Ж. через 2 мес комбинированной терапии: две инъекции УСТ 45 мг подкожно + методжект 20 мг/нед. Ремиссия

асимметричные изменения, преимущественно в правой стопе: выраженный околоуставной остеопороз, сужение щелей, множественные кистовидные просветления костной ткани в головках плюсневых костей правой стопы, нечеткость контура I плюсневой головки правой стопы, подозрительная на эрозию. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) суставов стоп выявлены выраженный активный синовит I–IV ПлФС и тендовагинит сгибателей этих пальцев (рис. 3). При магнитно-резонансной томографии крестцово-подвздошных суставов признаки активного сакроилита не обнаружены.

**Диагноз:** ПсА, очень ранняя стадия, олиартрит стадии Пб, острый дактилит II–IV пальцев правой стопы и V пальца левой кисти, HLA-B27 – положительный, активность высокая (DAS=5,47), функциональный класс II. Псориаз бляшечный с поражением ногтей.

В рамках исследования пациенту была назначена монотерапия МТ в подкожной форме (методжект) начиная с 15 мг в неделю с постепенным повышением дозы до 25 мг в неделю, однократно внутрисуставно вводился глюкокортикоид.

Через 3 мес отмечена положительная динамика в виде исчезновения воспалительных явлений в суставах правой стопы по данным объективного исследования и УЗИ. Уменьшилась площадь поражения кожи псориазом: BSA – 0,5%. Однако показатели лабораторной активности оставались повышенными: СОЭ – 54 мм/ч, уровень СРБ – 26,8 мг/л. В воспалительный процесс стали вовлекаться новые суставы: появился артрит правого лучезапястного сустава, II ПлФС правой кисти, II–V ПлФС левой стопы, острый дактилит III пальца левой стопы, плантарный фасциит слева. ЧБС – 10/2, ЧПС – 10/2, ОАБП – 50 мм, ОАБВ – 52 мм, ОБП – 55 мм. Оценка по шкале Likert (пациент/врач) – 2/2, что соответствует значению «удовлетворительно». Сохранялась высокая активность по DAS=5,1, DAS28=4,68 и функциональные нарушения –  $HAQ=0,5$ . Появились фурункул на слизистой оболочке носа, гнойничковые высыпания на спине, в связи с чем принимал антибиотики в течение 5 дней. Прекращения терапии не потребовалось. В связи с сохраняющейся высокой активностью ПсА, увеличением числа воспаленных суставов, вовлечением в процесс новых суставов и энтезисов проводимая терапия МТ была усилена добавлением ГИБП УСТ (Стелиара) по 45 мг подкожно по схеме с 19.03.2014 г.

Через 2 мес (в мае 2014 г.) после начала комбинированной терапии (проведено две инъекции УСТ 45 мг + МТ 20 мг/нед) пациент был осмотрен при очередном визите. Жалоб практически не предъявляет. Исчез артрит суставов кистей и стоп, полностью очистились кожные покровы. ЧБС/ЧПС – 0, BSA – 0, СОЭ – 3 мм/ч (по Вестергерну), СРБ – 1,3 мг/л, DAS=0,36, DAS28=0,77. Констатирована ремиссия (рис. 4).

За неделю до очередной, третьей, инъекции УСТ в начале июля 2014 г. в связи с развитием острой фолликулярной ангины с регионарным лимфаденитом МТ был отменен, в течение недели проведен курс антибактериальной терапии. После купирования признаков инфекции была проведена третья инъекция УСТ 45 мг. Неблагоприятных реакций не отмечалось. В дальнейшем лечение УСТ было успешно продолжено в виде монотерапии.

Через 5 мес (август 2014 г.) от начала терапии чувствует себя хорошо. Прибавил в массе тела, до 56 кг. Артрита и псориаза нет. ЧБС/ЧПС – 0, BSA – 0, СОЭ – 2 мм/ч, СРБ – 0,8 мг/л, DAS=0,32, DAS28=0,53. Ремиссия сохраняется.

**Больная М., 52 лет.** Обратилась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в январе 2014 г. Длительность псориаза – 8 мес, длительность артрита – 6 мес. Начало с дактилита

IV пальца левой кисти, затем постепенное вовлечение правого запястья, коленных и плечевых суставов. Принимала различные НПВП без эффекта, однократно внутрисуставно вводился дипроспан.

При осмотре состояние удовлетворительное. Повышенного питания, масса тела 89 кг, рост 168 см, индекс массы тела (ИМТ) – 31,5. Псориатические бляшки в области волосистой части головы, туловища и конечностей: BSA – 9%, PASI – 8,7 балла (рис. 5). Артрит правого лучезапястного сустава, IV ПМФС левой кисти со сгибательной контрактурой, обоих коленных и плечевых суставов с ограничением движений. Острый дактилит IV пальца левой кисти (рис. 6). ЧБС – 8/5, ЧПС – 6/5, ИР – 14, DAS28=4,7, DAS=3,77. HAQ=0,625. Результаты лабораторных исследований: СОЭ – 18 мм/ч, уровень СРБ – 16 мг/л, HLA-B27 – положительный, РФ IgM <9,5 МЕ/мл. Значения глюкозы, билирубина, трансаминаз, креатинина – в пределах нормы. Проба Манту – отрицательная. При рентгенографии кистей выявлено сужение щелей отдельных суставов, единичная эрозия в области головки проксимальной фаланги IV пальца. По данным УЗИ суставов: признаки активного синовита в правом лучезапястном суставе и IV ПМФС левой кисти, тендовагинит сухожилия сгибателя IV пальца левой кисти.

**Диагноз:** ПСА, очень ранняя стадия, полиартрит стадии Пб, острый дактилит IV пальца левой кисти, HLA-B27 – положительный, активность умеренная (DAS=3,77), функциональный класс II. Псориаз бляшечный, прогрессирующая стадия.

Начата терапия МТ (методжект) в дозе 15 мг/нед, однако из-за повышения уровней печеночных трансаминаз в 2 раза доза методжекта не повышалась, а даже была снижена до 10 мг/нед на фоне постоянного приема гепатопротекторов. В связи с отсутствием эффекта, сохраняющейся активностью, плохой переносимостью МТ, после 3 мес монотерапии МТ к лечению был добавлен УСТ (стеллара) 45 мг подкожно по схеме (исходно, 4-я неделя, далее каждые 12 нед).

После 2 мес комбинированной терапии (УСТ 45 мг два введения и МТ 10 мг/нед): уменьшились признаки воспале-

ния суставов, увеличился объем движений в плечевых суставах. Площадь и выраженность поражения кожи уменьшились. ЧБС – 6/5, ЧПС – 4/3, СОЭ – 22 мм/ч, СРБ – 11,3 мг/л, уровни трансаминаз печени – в пределах нормы. HAQ – 0,75. BSA – 7,5%, PASI – 4. DAS28=4,35; DAS=2,83, что свидетельствует о сохранении умеренной активности заболевания.

После 4 мес комбинированной терапии (перед третьим введением УСТ) жалоб не предъявляет. Стала вести активный образ жизни. Похудела до 86 кг, ИМТ снизился до 30,5. Полностью от псориаза очистились кожные покровы, осталась небольшая гиперемия кожи в области волосистой части головы. Исчезли боли и припухлость суставов, восстановился объем движений в плечевых суставах (рис. 7). ЧБС/ЧПС – 0/0, BSA – 0,1%, СОЭ – 20 мм/ч, уровень СРБ – 3 мг/л. DAS28=2,32, DAS=1,1, HAQ – 0. Констатирована ремиссия. Нежелательных реакций не выявлено. Комбинированная терапия продолжена.

### Заключение

Представленные клинические случаи демонстрируют, что при раннем ПСА с умеренной и высокой активностью применение УСТ в дозе 45 мг в рамках стратегии Т2Т способствует уменьшению проявлений периферического артрита, псориаза как в режиме монотерапии, так и в комбинации с МТ, способствуя быстрому достижению ремиссии или МАБ. В целом УСТ в этой дозе хорошо переносится больными. Результаты применения УСТ, полученные в рамках клинической практики, совпадают с данными РКИ PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 [4, 20].

К настоящему времени получены сведения о том, что применение в рамках комбинированной терапии МТ и ингибиторов ФНО $\alpha$  увеличивает риск развития инфекционных заболеваний у больных, в то время как использование этих препаратов по отдельности его не повышает [21]. На основе представления об общих иммуносупрессивных механизмах действия ГИБП исследователи предположили, что использование комбинации УСТ с МТ в высокой дозе



Рис. 5. Больная М. Распространенный бляшечный псориаз, длительность 9 мес. Клинический осмотр до лечения

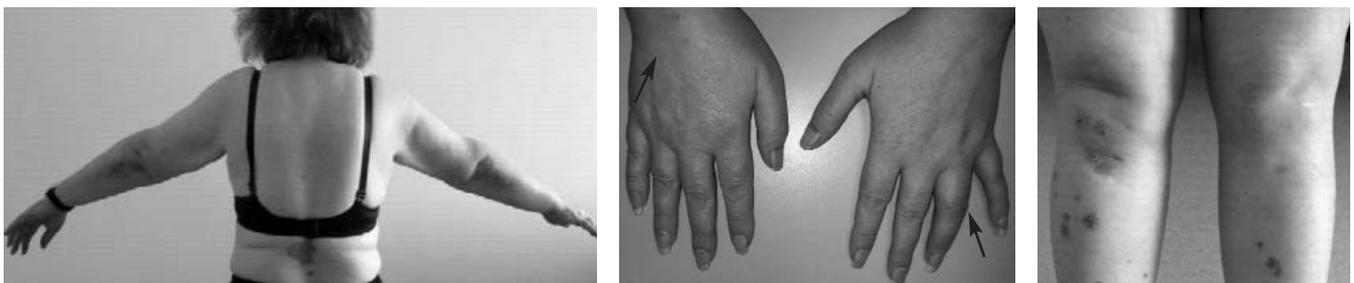


Рис. 6. Больная М. Длительность ПСА – 6 мес. Комбинированная терапия: УСТ + МТ. Клинический осмотр до лечения. Умеренная активность



Рис. 7. Больная М. через 4 мес комбинированной терапии УСТ (45 мг дважды, перед третьим введением) + МТ 10 мг/нед. Ремиссия

(20–25 мг/нед) также может увеличить риск развития инфекций. Действительно, в первом клиническом случае через 3 мес от начала комбинированной терапии МТ 25 мг + УСТ 45 мг мы наблюдали появление у пациента острой ангины, однако при отмене МТ подобных эпизодов не было, и в дальнейшем монотерапия УСТ была успешно продолжена.

Следует отметить, что, по данным крупного регистра биологических препаратов PSOLAR, у больных псориазом не отмечено повышения риска серьезных инфекций на фоне монотерапии УСТ по сравнению с применением ингибиторов ФНО $\alpha$  [22]. Противоречивыми являются сведения об увеличении частоты развития инфекции herpes zoster. Так, в исследовании Y. Umezawa и соавт. [23] было показано, что длительная биологическая терапия у больных псориазом способствует повышению частоты таких случаев по сравнению со среднепопуляционным показателем: через 1 год после начала терапии herpes zoster был выявлен у 1 из 39 больных, леченных инфликсимабом, у 2 из 65 – адалимумабом и 1 из 40 – УСТ. Ни у одного из наших больных случаев инфекции herpes zoster к настоящему времени не зафиксировано (наблюдение за пациентами продолжается).

Первый клинический случай показал, что применение комбинированной терапии УСТ и МТ в высокой дозе (20–25 мг/нед) сопровождалось возникновением инфекционного заболевания, однако отмена МТ позволила продолжить лечение УСТ в режиме монотерапии без снижения клинического эффекта. Второе клиническое наблюдение позволяет сделать вывод, что комбинация УСТ с МТ в низкой дозе – 10 мг/нед – хорошо переносится и не вызывает гепатотоксичности даже у пациента с отмечавшимся ранее повышением уровней трансаминаз печени на фоне монотерапии МТ. Кроме того, комбинированное лечение УСТ+МТ в низкой дозе позволяет поддерживать длительный стабильный эффект и не увеличивать дозу УСТ у пациентов с повышенным ИМТ. Это представляется актуальным, так как последние данные свидетельствуют о том, что при псориазе и ПсА чаще, чем при других заболеваниях, наблюдается

ожирение, которое оказывает существенное влияние не только на течение болезни, но и на результаты лечения [24]. Показано, что повышение ИМТ даже на 5% по сравнению с нормой является предиктором для недостижения МАБ у больных ПсА на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  [25].

Представленные в рамках настоящего исследования результаты подтверждают, что УСТ может быть эффективно использован для терапии ПсА. Применение этого препарата, как и ингибиторов ФНО $\alpha$ , позволяет эффективно снижать выраженность клинических проявлений цитокин-опосредованных патологических процессов, предположительно за счет локальных изменений экспрессии цитокинов в очагах повреждений.

#### Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №363 «Стратегия лечения воспалительных заболеваний суставов», государственный регистрационный номер 01201454666, 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 исследование, лекции или гранты по теме исследования. Настоящее исследование было представлено в виде устного доклада на Международном форуме университетской науки – 2014 совместно со II Международным конгрессом по биоревматологии (BRIC – GARN 2014 EURASIA) «Достижения фундаментальных наук и персонализированной медицины в решении проблем системного аутовоспаления» 5–7 июня 2014 г., Москва, Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 15–18 октября 2014 г., Москва, и на XII Всероссийской школе ревматологов им. академика В.А. Насоновой 18–20 марта 2015 г., Москва.

## ЛИТЕРАТУРА

- Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):702–9. doi: 10.1136/ard.2008.092767
- Gladman DD, Sampalis JS, Illouz O, Guerette B; ACCLAIM Study Investigators. Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study. *J Rheumatol*. 2010;37(9):1898–906. doi: 10.3899/jrheum.100069
- Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976–86. doi: 10.1002/art.24403
- McInnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, et al. Ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: Results of the phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT I study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71:107. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.1841
- Inman RD, Davis JC Jr., Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3402–12. doi: 10.1002/art.23969
- Leonardi C, Kimball A, Papp K, et al. 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 K, Langley R, 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;371:1675–8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6
- McInnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, 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;382(9894):780–9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2
- Ritchlin C, Gottlieb A, McInnes I, et al. Ustekinumab in active psoriatic arthritis including patients previously treated with anti-TNF agents: results of a phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1080–1.
- Fishwild DM, O'Donnell SL, Bengoechea T, et al. High-avidity human IgG(kappa) monoclonal antibodies from a novel strain of minilocus transgenic mice. *Nat Biotechnol*. 1996;14:845–51. doi: 10.1038/nbt0796-845
- Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol*. 2005;23:1117–25. doi: 10.1038/nbt1135
- Renson JM, Sachs CW, Treacy G, et al. Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. *Nature Biotech*. 2011;29:615–24. doi: 10.1038/nbt.1903
- Lupardus PJ, Garcia KC. The structure of interleukin-23 reveals the molecular basis of p40 subunit sharing with interleukin-12. *J Mol Biol*. 2008;382:931–41. doi: 10.1016/j.jmb.2008.07.051
- Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*. 2000;13:715–25. doi: 10.1016/S1074-7613(00)00070-4
- Parham C, Chirica M, Timans J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol*. 2002;168:5699–708. doi: 10.4049/jimmunol.168.11.5699
- 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
- Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:6–16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25 (In Russ.)].
- Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Каратеев ДЕ и др. Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):376–80 [Korotaeva TV, Loginova EYu, Karateev DE, et al. Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (Preliminary results of the REMARCA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):376–80 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2014-376-380
- Richlin 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;73:990–999 doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655
- Glintborg B, Ostergaard M, Dreyer L, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011;63:382–90. doi: 10.1002/art.30117
- Papp K, Chevrier M, Calabro S, et al. Experience with ustekinumab in patients with psoriasis enrolled in a large, multicenter, prospective, disease-based registry Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Am Acad Dermatol*. 2015, available online 9 Jan 2015.
- Umezawa Y, Fukuchi O, Ito T, et al. Risk of herpes zoster in psoriatic patients undergoing biologic treatment. *J Dermatol*. 2014;2(2):168–70. doi: 10.1111/1346-8138.12370
- Russolillo A, Iervolino S, Peluso R, et al. Obesity and psoriatic arthritis: from pathogenesis to clinical outcome and management. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;52(1):62–7. doi: 10.1093/rheumatology/kes242. Epub 2012 Sep 18.
- Di Minno R, Iervolino S, Lupoli A, et al. Obesity and the prediction of the minimal disease activity, a prospective study in psoriatic arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):145–50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.1845

# Анкилозирующий спондилит в Волжской Булгарии

Абдулганиева Д.И.<sup>1</sup>, Спиридонов В.А.<sup>1,2</sup>, Ситдиков А.Г.<sup>2</sup>, Жолобов А.И.<sup>2</sup>, Газимзянов И.Р.<sup>3</sup>, Баранов В.С.<sup>3</sup>, Эрдес Ш.Ф.<sup>4</sup>, Протопопов М.С.<sup>1</sup>, Афанасьева Т.Ю.<sup>1</sup>, Гарифуллина А.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; <sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия; <sup>3</sup>Институт археологии им. А.Х. Халикова Академии наук Республики Татарстан, Казань, Россия; <sup>4</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
<sup>1</sup>420012 Казань, ул. Бутлерова, 49; <sup>2</sup>420029 Казань, ул. Сибирский тракт, <sup>3</sup>1а; <sup>3</sup>420012 Казань, ул. Бутлерова, 30; <sup>4</sup>115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; <sup>2</sup>Republican Bureau of Forensic Medical Examination, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia; <sup>3</sup>A.Kh. Khalikov Institute of Archaeology, Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia; <sup>4</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
<sup>1</sup>49, Butlerov St., Kazan 420012; <sup>2</sup>31a, Sibirsky Road, Kazan 420029; <sup>3</sup>30, Butlerov St., Kazan 420012; <sup>4</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

**Контакты:** Диана Ильдаровна Абдулганиева; [diana\\_s@mail.ru](mailto:diana_s@mail.ru)

**Contact:** Diana Abdulganieva; [diana\\_s@mail.ru](mailto:diana_s@mail.ru)

Поступила 30.03.15

Имеется множество свидетельств того, что анкилозирующий спондилит (АС) — болезнь, которая значительно старше и ранних человеческих цивилизаций, и человека вообще. Описана пока наиболее ранняя на территории России (XIV в.) археологическая находка останков жителя Волжской Булгарии (Болгарии), страдавшего при жизни АС. В Республике Татарстан, на территории возникшего в начале X в. Болгарского городища, археологами было обнаружено необычное захоронение — покойный находился в сидячем положении, спиной к западной стенке могильной ямы, с бронзовым крестом под пальцами. Согласно историческим источникам, так хоронили христианских иерархов — как пастырей, сидящих на престоле в ожидании Страшного суда, чтобы во время него вершить судьбы человеческих душ. Антропологический анализ показал, что кости принадлежали мужчине 35–45 лет ростом 158–163 см. При осмотре останков обращали на себя внимание следующие особенности строения позвоночника: анкилозирование нижнешейного и верхнегрудного позвонков (C<sub>v</sub>–Th<sub>1</sub>), а также нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника (Th<sub>IV</sub>–L<sub>II</sub>), преимущественно за счет окостенения передней продольной связки. Также на этих же уровнях были анкилозированы фасеточные суставы позвоночника, поперечно-реберные суставы. Шея человека была зафиксирована в положении наклона вперед, голова опущена вниз, подбородок касался грудины — так называемая «поза просителя». В целом изменения в позвоночнике были характерны для поздней (III рентгенологической) стадии спондилита. Для демонстрации приводятся фотографии и рентгенограммы позвоночника и таза. На основании данных исследований, проведенных учеными-историками, а также судебно-медицинскими экспертами, было предположено, что найденные останки принадлежат, вероятнее всего, упоминавшемуся в Никоновской летописи от 1323 г. христианину Феодору по прозвищу Иерусалимлянин, известному впоследствии как Святой Феодор Философ Камский (Болгарский).

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит; антропологический анализ; археологическая находка.

**Для ссылки:** Абдулганиева ДИ, Спиридонов ВА, Ситдиков АГ и др. Анкилозирующий спондилит в Волжской Булгарии. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):342–345.

## ANKYLOSING SPONDYLITIS IN THE VOLGA BULGARIA

Abdulganieva D.I.<sup>1</sup>, Spiridonov V.A.<sup>1,2</sup>, Sitdikov A.G.<sup>2</sup>, Zholobov A.I.<sup>2</sup>, Gazimzyanov I.R.<sup>3</sup>, Baranov V.S.<sup>3</sup>, Erdes Sh.F.<sup>4</sup>, Protopopov M.S.<sup>1</sup>, Afanasyeva T.Yu.<sup>1</sup>, Garifullina A.G.<sup>1</sup>

There is much evidence that ankylosing spondylitis (AS) is a disease that is also much older than early human civilizations and man as a whole. Until now, the Russia's earliest (14th century) archaeological finding of such a patient remains a Volga Bulgaria inhabitant suffering with AS during his life. In the Republic of Tatarstan, at the site of an ancient Bulgar settlement appearing in the early ninth century, archaeologists have discovered an unusual grave: the deceased sitting with his back against the western wall of a tomb pitand having a bronze crosslet under his fingers. According to a historical source, it was the way of burying Christian hierarchs as pastors sitting on the altar and anticipating the great assize during which the destinies of human souls should be ruled. Anthropological analysis showed that the bones belonged to a 35–45-year-old man who was 158–163 cm tall. During the examination of the remains, attention was called to the following features of the spinal structure: ankylosis of the inferior cervical and superior thoracic vertebrae (C<sub>v</sub>–Th<sub>1</sub>) and inferior thoracic and lumbar spine (Th<sub>IV</sub>–L<sub>II</sub>) predominantly due to ossification of the anterior longitudinal ligament. Facet vertebral joints and costotransverse joints were also ankylosed at the same levels. The man's neck was fixed in a bent-over position with the head down, the chin touching the breast bone — the so-called soliciting posture. By and large, the vertebral changes are characteristic of late (X-ray stage III) spondylitis. Spinal and pelvic photos and X-films are given for demonstration. The studies conducted by historical scientists and forensic medical experts suggest that the found remains are most likely to belong to Christian Theodore nicknamed Jerusalemian, also further known as Holy Theodore philosopher Kamsky (Bulgarian), who was mentioned in the Nikon chronicle in 1323.

**Key words:** ankylosing spondylitis; anthropological analysis; archaeological finding.

**For reference:** Abdulganieva DI, Spiridonov VA, Sitdikov AG, et al. Ankylosing spondylitis in the Volga Bulgaria. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(3):342–345 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-342-345>

Анкилозирующий спондилит (АС), в изучении патогенеза которого в настоящее время сделаны значительные успехи, известен давно, однако выделен в отдельную нозологическую форму лишь во второй половине XX в. Первые дошедшие до нас описания клинической картины, сходные с АС, произведены Гиппократом и Целеусом Аврелием. Классическое описание заболевания представлено В.М. Бехтеревым [1],

А. Штрюмпелем [2] и П. Мари [3]. Однако имеется множество свидетельств того, что АС — болезнь, которая значительно старше и ранних человеческих цивилизаций, и человека вообще [4].

Анализ истории изучения АС осложняется неполнотой большинства приведенных описаний ископаемых образцов, сложностью их оценки и зачастую отсутствием рентгенологического исследования остан-

ков, а также огромным множеством эпонимов и названий данного заболевания [5–7].

Одним из первых свидетельств существования АС на нашей планете с давних времён является найденный в 1921 г. при раскопках на территории Египта скелет крокодила, датирующийся, по мнению археолога М.Е. Раффера, периодом миоцена (23,5–5,3 млн лет назад). Несколько позвонков данного животного были сращены между собой, что имеет значительное сходство с «изменениями, обычно возникающими вследствие спондилита в человеческом позвоночнике». Спустя полвека после Раффера на Кубе Р.Л. Муди обнаружил аналогичные изменения скелета крокодила периода плиоцена (2,6–5,3 млн лет назад). Также были опубликованы другие свидетельства о наличии подобных изменений в скелетах других животных, в том числе ныне вымерших динозавров *Diplodocus* и *Polacanthus foxi*, пещерного медведя *Ursus spelaeus*, саблезубого тигра *Smilodon californicus*, однако являются ли эти изменения физиологическими для того временного периода развития жизни на Земле или патологическими и насколько связаны они с соответствующей патологией у человека, остается до сих пор не ясным [7].

Наиболее древние археологические находки останков человека с характерными для АС изменениями позвоночника, подробное описание которых опубликовано, — два скелета, датируемые около 1500 до н. э. и обнаруженные на территории Египта [7, 8]. Их рентгенограммы демонстрируют наличие изменений, соответствующих диагнозу АС, — оссификация межпозвонковой связки, синдесмофиты, вовлечение крестцово-подвздошных сочленений и квадратизация позвонков. В 2003 г. было опубликовано сообщение, что скелеты мумий фараонов XVIII и XIX династий Древнего Египта (Аменхотеп II и сын Рамзеса II Меренптах) имеют рентгенологические признаки АС [9].

Первым достоверным описанием скелета человека, страдавшего АС, считается учебник Реалдо Коломбо, ассистента Андреаса Везалия, «De Re Anatomica», выпущенный в 1559 г., где ученый приводит анатомическое описание двух скелетов с изменениями, характерными для АС [10]. В диссертации ирландского врача Б. Коннора, защищенной в университете Реймса в 1691 г., также описывается труп, подвздошная кость, крестец, тела пяти поясничных и десяти грудных позвонков, пять правых и три левых ребра которого «были настолько прямо и плотно сращены, их связки абсолютно оссифицированы, а суставы настолько изглажены, что они в действительности представляли собой единообразную непрерывную кость» [4, 11–13]. Рисунки, приведенные в данной работе, демонстрируют сращенные позвонки, а также измененный коленный сустав. Их изображения в совокупности с утверждением автора о том, что проще было сломать один из позвонков скелета, чем разделить их, делают диагноз АС практически несомненным.

В дальнейшем в литературе появлялось все больше описаний как эксгумированных останков, так и отдельных клинических описаний случаев болезни Бехтерева. Очевидно, что АС — заболевание, встречавшееся и встречающееся со значительной частотой в большинстве человеческих популяций.

В настоящее время в Республике Татарстан на территории Болгарского заповедника ведутся комплексные работы, осуществляемые фондом «Возрождение» (председа-

тель попечительского совета — первый Президент Республики Татарстан М.Ш. Шаймиев). Время возникновения Болгарского городища, по результатам археологических исследований, датируется началом X в. Археологами было обнаружено необычное захоронение — покойный находился в положении сидя спиной к западной стенке могильной ямы, с бронзовым крестом под пальцами. Согласно историческим источникам, так хоронили христианских иерархов — как пастырей, сидящих на престоле в ожидании Страшного суда, чтобы во время него вершить судьбы человеческих душ.

Антропологический анализ, проведенный судебно-медицинскими экспертами ГАУЗ «РБСМЭ МЗ РТ», показал, что кости принадлежали мужчине ростом 158–163 см, а его возраст, судя по зарастанию швов черепа и степени стертости зубов, а также общему состоянию посткраниального скелета, укладывался в пределы 35–45 лет. Сравнительный анализ черепа из погребения с различными антропологическими типами показал его принадлежность к южноевропеоидным популяциям.

При осмотре останков обращали на себя внимание следующие особенности строения позвоночника: анкилозированы (сращены между собой) позвонки нижнейшейного и верхнегрудного ( $C_V$ – $Th_I$ ), а также нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника ( $Th_{IV}$ – $L_{II}$ ), преимущественно за счет окостенения передней продольной связки. Также на этих же уровнях были анкилозированы фасеточные суставы позвоночника, поперечно-реберные суставы. В остальных отделах позвоночника отмечались признаки значительного снижения высоты межпозвонковых дисков. В нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника имелись выраженные «клювовидные» асимметрично расположенные синдесмофиты. Крестцово-подвздошные сочленения прослеживались (рис. 1). Вследствие вышеописанных изменений позвоночник был деформирован — дугообразно искривлен кпереди и влево (кифосколиоз) на уровне грудного отдела с выпрямлением естественных изгибов, при этом шея человека была зафиксирована в положении наклона вперед, голова опущена вниз, подбородок касался грудины — так называемая «поза просителя»

При рентгенографии костных останков было обнаружено анкилозирование позвонков нижнешейного и верхнегрудного ( $C_V$ – $Th_I$ ), а также нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника ( $Th_{IV}$ – $L_{II}$ ) с признаками преимущественного поражения передней продольной связки, анкилозирование поперечно-реберных суставов II–IX грудных позвонков справа, наличие многочисленных синдесмофитов в шейном, грудном, поясничном отделах позвоночного столба. В целом изменения в позвоночнике были характерны для поздней (III рентгенологической) стадии спондилита, развивающегося при АС (рис. 2, 3).

Рентгенография костей таза выявила незначительные остеосклеротические изменения в параартикулярных областях левого крестцово-подвздошного сочленения без признаков сужения суставной щели, что соответствует I рентгенологической стадии сакроилиита; в правом крестцово-подвздошном сочленении изменения были более значительными — определялись признаки значительного субхондрального склероза суставных поверхностей, сужение суставной щели, однако контуры суставной щели оставались ровными, без признаков эрозивных изменений или



**Рис. 1.** Внешний вид обнаруженного скелета



**Рис. 2.** Рентгенография нижнегрудного, верхнепоясничного отделов позвоночника обнаруженного скелета, прямая проекция

анкилоза, что соответствует II рентгенологической стадии сакроилиита (рис. 4).

Исходя из представленной рентгенологической и морфологической картины, наиболее вероятным предположением является предположение, что человек, скелет которого был обнаружен в захоронении, страдал АС. В настоящее время диагноз АС выставляется пациентам с использованием так называемых модифицированных Нью-Йоркских классификационных критериев АС (1984) [14]. Диагноз основывается на сочетании клинических признаков, в частности, наличия выраженного ограничения подвижности позвоночника, которое, учитывая морфологические изменения позвоночного столба, несомненно, имелось у погребенного, а также на наличии характерных для АС изменений в крестцово-подвздошных сочленениях, определяемых посредством

рентгенографии. Имеющиеся у пациента изменения в крестцово-подвздошных сочленениях (рентгенологическая стадия сакроилиита I слева, II справа) не соответствуют требованиям классификационных критериев (для постановки диагноза требуется наличие признаков II рентгенологической стадии сакроилиита с двух сторон или III стадии хотя бы с одной стороны). Соответственно, утверждение, что погребенный страдал именно АС, не выглядит абсолютно бесспорным. Ряд рентгенологических признаков, в частности, анкилозирование позво-



**Рис. 3.** Рентгенография поясничного отдела позвоночника обнаруженного скелета, боковая проекция

ночника и окостенение передней продольной связки, наблюдается и при ряде других заболеваний, например при диффузном идиопатическом гиперостозе (болезнь Форесте). Однако это заболевание наблюдается почти исключительно у пожилых людей, а поражение фасеточных и поперечно-реберных суставов, как и развитие сакроилиита, весьма нехарактерны. В то же время имеются данные, что АС в ряде случаев может протекать с преимущественным поражением позвоночника, которое не ассоциировано со столь же выраженным поражением крестцово-подвздошных сочленений [15]. Таким образом, принимая во внимание характерные для АС изменения позвоночника, а также возраст пациента, диагноз АС представляется более обоснованным.

Вероятной причиной смерти погребенного стало, судя по результатам проведенного судебно-медицинского исследования, удушение петлей, так как был выявлен полный поперечный перелом левого большого рожка подъязычной кости сгибательного характера.

По данным исследований, проведенных учеными-историками и судебно-медицинскими экспертами, было предположено, что найденные останки принадлежат, вероятнее всего, упоминавшемуся в Никоновской летописи от 1323 г. христианину Феодору по прозвищу Иерусалимлянин, известному впоследствии как Святой Феодор Философ Камский (Болгарский). Захоронение его по христианскому обряду в политическом и культурном центре Волжской Булгарии, на территории которой большинство жителей исповедовали ислам, свидетельствует о терпимости к представителям другой этнической и конфессиональной принадлежности, характерной для Татарстана и в наши дни.

#### **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.*



**Рис. 4.** Рентгенография костей таза обнаруженного скелета, прямая проекция

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бехтерев ВМ. Одеревенелость позвоночника с искривлением его как особая форма заболевания. Врач (Санкт-Петербург). 1892;13:899–903 [Bekhterev VM. Stiffened his spine curvature as a special form of the disease. *Vrach (St. Petersburg)*. 1892;13:899–903 (In Russ.)].
2. Strümpell A. Bemerkung über die chronische ankylosierende Entzündung der Wirbelsäule und der Hüftgelenke. *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1897;11:338–42.
3. Marie P. Sur la spondylose rhizomelique. *Rev Med*. 1898;18:285–315.
4. Bywaters EG. Historical aspects of ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil*. 1979;18(4):197–203. doi: 10.1093/rheumatology/18.4.197
5. Leden I. Did Bechterew describe the disease which is named after him? A question raised due to the centennial of his primary report. *Scand J Rheumatol*. 1994;23:42–5. doi: 10.3109/03009749409102134
6. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *Brit Med J*. 2006;333:581–5. doi: 10.1136/bmj.38954.689583.DE
7. Spencer DG, Sturrock RD, Buchanan WW. Ankylosing spondylitis: yesterday and today. *Medical History*. 1980;24:60–9.
8. Flinders WM. Petrie, Diaspolis Parva (Thecemeteries of Abadiyeh and Hu). London: Special Extra Publication of the Egypt Exploration Fund; 1901.
9. Feldtkeller E, Lemmel E-M, Russell AS. Ankylosing spondylitis in the pharaohs of ancient Egypt. *Rheumatology Int*. 2003;23(1):1–5.
10. Colombo MR. *De Re Anatomica*. Venice; 1559.
11. Connor B. Lettre ecrite a Monsieur le chevalier Guillaume de Waldegrave, premier medicin de sa Majeste Britannnie. Paris; 1693. 17 p.
12. Connor B. *Dissertationes medico-physicae*. Oxford: Sheldonian Theatre; 1695. 206 p. (NY Acad Med and Royal Soc.).
13. Connor B. An extract from a letter to Sir Charles Walgrave, published in French at Paris: Giving an account of a extraordinary humane skeleton, whose vertebrae of the back, the ribs and several bones down to the os sacrum, were firmly united into one solid bone, without jointing or cartilage. *Philos Trans*. 1695;19:21–7.
14. 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;27:361–8. doi: 10.1002/art.1780270401
15. Van der Horst-Bruinsma IE. Clinical aspects of ankylosing spondylitis. In: *Ankylosing Spondylitis. Diagnosis and Management*. Van Royen BJ, Dijkmans BAC, editors. New York, London: Taylor and Francis; 2006. P. 45–70.

# Освещение данных о безопасности лекарственных препаратов в медицинской литературе

Муравьев Ю.В.<sup>1</sup>, Муравьева Л.А.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Центральное поликлиническое отделение МБУЗ «Химкинская центральная клиническая больница», Химки, Россия  
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;  
<sup>2</sup>141400 Московская область, Химки, ул. Чкалова, 2/21

<sup>1</sup>V.A. Nasonova  
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Central Polyclinic Department, Khimki Central Clinical Hospital, Khimki, Russia  
<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>2/21, Chkalov St., Khimki, Moscow Region 141400

**Контакты:** Юрий Владимирович Муравьев;  
murawyu@mail.ru

**Contact:** Yuri Muravyev;  
murawyu@mail.ru

Поступила 05.11.14

Обсуждается целесообразность применения стандартов, одобренных редколлегией ряда медицинских журналов, для оригинальных статей о лечебном действии лекарственных препаратов, в том числе и антиревматических, поскольку это важно для анализа их безопасности.

**Ключевые слова:** безопасность лекарственного препарата; неблагоприятное событие; стандарты отчетов о клинических исследованиях; рандомизированные клинические исследования; ревматоидный артрит.

**Для ссылки:** Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Освещение данных о безопасности лекарственных препаратов в медицинской литературе. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):346–349.

## DRUG SAFETY DATA COVERAGE IN MEDICAL LITERATURE

Muravyev Yu.V.<sup>1</sup>, Muravyeva L.A.<sup>2</sup>

The paper discusses whether it is expedient to use the standards approved by the editorial staff of a number of medical journals for original articles on the therapeutic effect of drugs, including antirheumatic agents since this is of importance for the analysis of their safety.

**Keywords:** drug safety; unfavorable event; standards for reports on clinical trials; randomized clinical trials; rheumatoid arthritis.

**For reference:** Muravyev YuV, Muravyeva LA. Drug safety data coverage in medical literature. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):346–349 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-346-349>

Представление потребителей о любом лекарственном препарате зависит от доступности для их понимания опубликованных в оригинальных статьях результатов клинических исследований вообще и рандомизированных в частности [1], поскольку рандомизированные клинические исследования (РКИ) в настоящее время считаются основой доказательной медицины. Однако анализ опубликованных в медицинской печати данных ряда РКИ, посвященных изучению не только эффективности, но и безопасности лекарственных препаратов, обнаружил ряд особенностей, очевидно связанных с неоднозначным пониманием терминологии изучаемых вопросов, в основном касающихся безопасности. Рассмотрим их на примере применения метотрексата (МТ) при ревматоидном артрите (РА).

Что же такое безопасность лекарственного препарата и как ее оценивать? Ответ только на первую часть вопроса можно найти в статье 4 Федерального закона Российской Федерации «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 г. №86-ФЗ, где указано, что безопасность лекарственных средств — это «характеристика лекарственных средств, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью», а эффективность лекарственных средств — «характеристика степени положительного влияния лекарственных средств на течение болезни». В то же время не дано никаких пояснений относительно «оценки рис-

ка причинения вреда здоровью», что по сути делает невозможной оценку безопасности лекарственных средств, а на самом деле — лекарственных препаратов, поскольку согласно той же статье 4 «лекарственные препараты — дозированные лекарственные средства, готовые к применению», а «лекарственные средства — вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий».

Двенадцать лет спустя, ознакомившись со статьей 4, в которой отражены основные понятия, используемые в Федеральном законе Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», можно было узнать, что ответ на обсуждаемый вопрос не изменился:

«23) безопасность лекарственного средства — характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью;

24) эффективность лекарственного препарата — характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности».

Из вышеизложенного следует, что безопасность лекарственного средства — характе-

ристика, основанная на сравнительном анализе его эффективности, т. е. «характеристики степени положительного влияния...», и риска причинения вреда здоровью, но отсутствие информации о методологии такого сравнительного анализа делает невозможным его проведение.

В современном независимом профессиональном справочном ежегодном издании «Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)», которое должно удовлетворять потребность врачей в информации о назначении лекарственных препаратов и способствовать рациональному, экономически эффективному и безопасному их применению, также не дано определение безопасности, однако обсуждается, что «включает в себя» мониторинг безопасности [2].

На самом деле безопасность – это реальные данные об отсутствии вреда. Термин часто ошибочно применяют, когда просто нет данных о вреде [3]. Вредом считают все возникшие неблагоприятные последствия лекарственного лечения, т. е. значение термина «вред» прямо противоположно значению термина «польза», это антонимы. Поэтому, оценивая лекарственный препарат, необходимо анализировать как его пользу, так и вред.

Следует отметить, что когда в русскоязычной медицинской литературе пишут о безопасности лекарственных препаратов, обычно используют термин «переносимость». В «Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств» нет определения переносимости, но имеется определение термина «непереносимость» – неблагоприятные побочные реакции (НПР) лекарственных средств, связанные с фармакологическими свойствами биологически активных веществ, входящих в состав препарата, и возникающие при использовании в субтерапевтических и терапевтических дозах. При этом указано, что непереносимость относится к НПР типа В, особенностью которых является то, что их трудно предвидеть и обычно они выявляются при обращении на рынок [2]. Одно из значений слова «перенести» – выдержать, вытерпеть, испытать [4].

За рубежом ряд ученых, специально изучающих МТ, под оценкой безопасности (assessment of safety) понимают изучение терпимости (tolerability) [5], т. е. по сути применяют аналогичный термин. При этом, проводя сравнительное многоцентровое рандомизированное шестимесячное двойное слепое изучение терпимости (одна из задач) разных форм МТ у 383 больных РА (193 получали МТ подкожно и 190 – перорально в течение 6 мес), они у всех больных, получивших хотя бы одну дозу препарата, оценивают случаи неблагоприятных событий (НС) [adverse events], серьезных НС [serious adverse event], отмен из-за НС [adverse event leading to withdrawal], нарушений, выявляемых при помощи лабораторных тестов, и кратко излагают эти данные в таблице, где одной отдельной строкой упоминаются НС, возможно связанные с изучаемым препаратом [adverse event possibly related to study drug], т. е. неблагоприятные реакции (НР). Около десяти лет назад мы уже писали об отличии НР от НС [16]. Особенности представленного материала можно считать:

1. Использование обобщающих терминов – «МТ был вполне терпим» («МТХ was well tolerated») и «частота НС во всех группах была сходной»

(«The rate of adverse events was similar in all groups»).

2. Отсутствие информации о том, как собирались данные о НС.
3. Отсутствие данных о числе больных с одним и множественными НС.
4. Отсутствие информации о сроках возникновения НС, их продолжительности и дозах (разовой, суточной) МТ у пострадавших больных.
5. Указание на специфичность только умеренных НС, наблюдавшихся у 3% и более больных.
6. Отсутствие сведений об оценке причинно-следственной связи НС с лечением МТ.
7. Отсутствие информации о повторных НС.
8. Отсутствие спецификации НС, явившихся причиной отмены МТ, хотя их было больше в группе, получавшей МТ подкожно, но при этом не указана статистическая значимость.
9. Отсутствие данных для каждого типа НР (время возникновения, продолжительность, доза препарата, тактика ведения).
10. Отсутствие указаний на средние и предельные отклонения изучаемых показателей аланиновой аминотрансферазы.
11. Отсутствие данных о гематологических изменениях.
12. Отсутствие информации о сопутствующей лекарственной терапии у этих больных, т. е. о возможности взаимодействия разных групп лекарственных препаратов с МТ.

Изучение результатов другого многоцентрового наблюдательного перекрестного ретроспективного исследования, в котором оценка безопасности была основной целью лечения 2975 больных РА (415 получали комбинированное лечение МТ и лефлуномидом – ЛЕФ, 1552 – монотерапию МТ, 217 – монотерапию ЛЕФ, 791 – ни один из этих препаратов) [6], выявило аналогичные особенности.

Еще в одном многоцентровом клиническом исследовании 610 больных с недавно возникшим РА в течение первых 4 мес лечения получали МТ 25 мг/нед и высокую дозу преднизона (60 мг/сут) с быстрым ее снижением (до 7,5 мг/сут) к 7-й неделе, отсутствуют [7]:

- 1) данные для каждого типа НР: время возникновения, продолжительность, кумулятивная доза препарата;
- 2) указания как на средние, так и на предельные отклонения изучаемых показателей печеночных ферментов, а также градация их тяжести;
- 3) указания на тактику ведения больных с НР вообще и потребовавшими отмены, в частности;
- 4) указания на возможность возобновления терапии МТ после купирования НР;
- 5) результаты исследования функциональных проб почек.

В следующем, двухлетнем проспективном рандомизированном плацебоконтролируемом, двойном слепом многоцентровом исследовании сочетанного применения низких доз преднизолона и МТ при недавно возникшем РА проводилась ежемесячная оценка, согласно стандартному списку известных НР, связанных с преднизолоном и МТ [8]. При этом было дано необычное определение: тяжелое НС (severe adverse events) – это любое

неблагоприятное медицинское событие, приводящее к госпитализации или смерти. Общепринято такие НС называть не тяжелыми, а серьезными (serious). Отмечая, что не было клинически значимых различий по числу и типу НС, приведших к выходу из исследования в течение первого и второго годов лечения, авторы не приводят никаких конкретных цифр. Достаточно большим подгруппам больных в связи с недостаточным лечебным эффектом был добавлен адалимумаб, что не нашло никакого отражения при оценке НС. Кроме того, в изучаемых группах невозможно сравнить НС, включая инфекции. Работа также не лишена уже перечисленных выше особенностей, касающихся отсутствия: данных для каждого типа НС [время возникновения, продолжительность, доза (разовая, кумулятивная) препарата, тактика ведения]; указаний как на средние, так и на предельные отклонения изучаемых показателей печеночных ферментов, креатинина, показателей периферической крови, а также градации их тяжести; указаний на тактику ведения больных с НС вообще и потребовавшими отмены препарата, в частности; указаний на возможность возобновления терапии МТ после их купирования; оценки причинно-следственной связи НС с изучаемыми препаратами.

В следующем рандомизированном многоцентровом двухлетнем двойном слепом исследовании лечения недавно возникшего РА комбинацией адалимумаба и МТ в сравнении с монотерапией адалимумабом и МТ безопасность оценивалась мониторингом неблагоприятных событий и регулярным измерением лабораторных показателей [9]. НС оказались сопоставимыми по частоте и наблюдались соответственно у 97,8; 95,6 и 95,3% больных. В таблице, суммирующей НС, возникшие в период лечения, отсутствует информация о повышении уровней печеночных трансаминаз, диспепсии, цитопениях, хотя больные ранее не получали МТ. В то же время представлены данные по частоте НС из расчета на 100 пациенто-лет. В тексте описательно представлены данные о серьезных инфекциях, однако причинно-следственная связь с подозреваемым препаратом даже не обсуждается. Так же как и в перечисленных выше работах, отсутствует информация о данных: для каждого типа НС (время возникновения, продолжительность, доза препарата – разовая, кумулятивная); по тактике ведения больных с НС вообще и потребовавшими отмены, в частности; касающихся возможности возобновления терапии МТ после купирования НС.

Аналогичные особенности отмечены нами и в ряде других работ, посвященных изучению применения МТ при РА в исследованиях: рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом [10], двойном слепом двухлетнем рандомизированном многонациональном [11] и рандомизированном [12].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rennie D. CONSORT revised – improving the reporting of randomized trials. *JAMA*. 2001;285:2006–7. doi: 10.1001/jama.285.15.2006
2. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XIV. Москва: Экхо; 2012. 996 с. [*Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema)*] [Federal guidelines on the use of drugs (formulary system)]. Issue XIV. Moscow: Ekho; 2012. 996 p.]
3. Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, et al.; CONSORT

Поэтому целесообразно одобрить позицию редколлегий ряда медицинских журналов, утвердивших стандарты отчетов о клинических исследованиях (Consolidated Standards of Reporting Trials) CONSORT [2, 13]. Предполагается, что эти стандарты (возможно, в адаптированном варианте) следует применять и российским ученым, публикующим оригинальные статьи о лечебном действии лекарственных препаратов, в том числе и антиревматических, поскольку они важны для анализа данных относительно их безопасности:

- Отражать в заглавии статьи, задачах и методах исследования информацию о том, что будет изучаться вред лекарственного препарата, если вред был одним из основных объектов исследования. В исследованиях, которые не были посвящены изучению данных о вреде, раздел «методы» должен содержать соответствующее объяснение.
- Сообщать, используются ли стандартизованные или валидированные показатели оценки НС, поскольку уже разработаны соответствующие стандартизованные шкалы [14].
- Рассчитывать абсолютный риск для каждого типа НС (тип и степень выраженности в каждой подгруппе) и представлять соответствующие показатели повторных НС, их продолжительность и выраженность.
- Оценивая НС, руководствоваться теми же принципами, согласно которым проводится анализ эффективности.
- Проводить анализ причинно-следственной связи НС с подозреваемым лекарственным препаратом [15].

Таким образом, наши дискуссионные предложения представлены с единственной целью – улучшить качество информации о вреде лекарственных препаратов (на примере лечения МТ больных РА), которая по-прежнему остается «загадкой, завернутой в тайну, помещенную внутрь головоломки», не только в отчетах РКИ, но и в обычной клинической практике.

### 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.*

Group. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2004;141(10):781–8. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00009

4. Ожегов СИ. Словарь русского языка. Под ред. НЮ Шведовой. 17-е изд. Москва: Русский язык; 1985. 797 с. [Ozhegov SI. *Slovar' russkogo yazyka* [Russian dictionary]. NYu. Shvedova, editor. 17th ed. Moscow: Russkii yazyk; 1985. 797 p.]
5. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al.; MC-

- MTX.6/RHStudyGroup. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):73–81. doi: 10.1002/art.23144
6. Bird P, Griffiths H, Tymms K, et al. The SMILE study – safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(3):228–35. doi: 10.3899/jrheum.120922. Epub 2013 Jan 15.
  7. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1472–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200736. Epub 2012 Mar 8.
  8. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al.; Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;56(5):329–39. doi: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004
  9. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26–37. doi: 10.1002/art.21519
  10. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1424–32. doi: 10.1002/art.22525
  11. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1870–7. doi: 10.1136/ard.2008.101121
  12. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3432–43. doi: 10.1002/art.20568
  13. Moher D, Schulz KF, Altman D; CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA.* 2001;285(15):1987–91. doi: 10.1001/jama.285.15.1987
  14. Woodworth T, Furst DE, Alten R, et al. Standardizing assessment and reporting of adverse effects in rheumatology clinical trials II: the Rheumatology Common Toxicity Criteria v.2.0. *J Rheumatol.* 2007;34(6):1401–14.
  15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–45. doi: 10.1038/clpt.1981.154
  16. Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Почему проблема неблагоприятных реакций на лекарственные препараты далека от решения? Клиническая фармакология и терапия. 2006;(1):59–64 [Murav'ev YuV, Murav'eva LA. Why is the problem of adverse reactions to drugs is far from the solution? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2006;(1):59–64 (In Russ.)].

# Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» №12 от 21 марта 2015 г.

**Председатель:** академик РАН Е.Л. Насонов  
**Секретарь:** д.м.н. В.Н. Амирджанова

На заседании присутствовало 86 человек, из них 59 членов Экспертного совета.

## Повестка

1. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 г. и на плановый период 2016–2017 гг., согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 28.11.2014 г. № 1273. — *к.м.н. Т.М. Новоселова, Е.А. Бардина*

2. Обсуждение клинических рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» по безопасности применения лекарственных препаратов при лечении ревматоидного артрита. — *академик РАН Е.Л. Насонов, проф. Ю.В. Муравьев, д.м.н. Д.Е. Каратеев*

3. Обсуждение проекта клинических рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» по лечению больных системной красной волчанкой. — *проф. С.К. Соловьев*

4. Утверждение разработанных клинических рекомендаций:

- 1) Федеральные клинические рекомендации по планированию беременности и наблюдению за беременными с системной красной волчанкой;
- 2) Федеральные клинические рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты;
- 3) Федеральные клинические рекомендации по лечению болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция;
- 4) Федеральные клинические рекомендации по периоперационному ведению пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей;
- 5) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению психических расстройств при ревматических заболеваниях;
- 6) Федеральные клинические рекомендации и стандарты оказания помощи пациентам с псориатическим артритом;

5. Организационные вопросы взаимодействия между пациентскими организациями и научным ревматологическим сообществом. — *Межрегиональная общественная благотворительная организация инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева», Бостынец Галлия Саяровна; Российская ассоциация больных ревматическими заболеваниями «Надежда», Н.А. Булгакова*

## 1. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 г. и на плановый период 2016–2017 гг., согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 28.11.2014 г. № 1273.

По первому вопросу выступила главный врач ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой к.м.н. Т.М. Новоселова. В своем выступлении она представила положения, входящие в программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 г. и на плановый период 2016–2017 гг., согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 28.11.2014 г. №1273:

- I. Общие положения.
- II. Перечень видов, форм и условий медицинской помощи, оказание которой осуществляется бесплатно.
- III. Перечень заболеваний и состояний, оказание медицинской помощи при которых осуществляется бесплатно, и категории граждан, оказание медицинской помощи которым осуществляется бесплатно.
- IV. Базовая программа обязательного медицинского страхования.
- V. Финансовое обеспечение Программы.
- VI. Средние нормативы объема медицинской помощи.
- VII. Средние нормативы финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи, средние подушевые нормативы финансирования.
- VIII. Требования к территориальной программе в части определения порядка, условий предоставления медицинской помощи, критериев доступности и качества медицинской помощи.
- IX. Критерии доступности и качества медицинской помощи.

Подробно представлен Перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи в ревматологии, педиатрии и травматологии и ортопедии, включенных в базовую программу обязательного медицинского страхования, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет субвенции из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования. Представлен план работы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой на 2015 г.

План по количеству больных в зависимости от выделенных объемов денежных средств

Источники финансирования	Регионы/специальность	Количество больных	
ВМП ОМС (I раздел)	ОМС Москвы	230	598
	ОМС Московской области	168	
	ОМС другие регионы	200	
ВМП (II раздел)	Педиатрия	401	803
	Травматология и ортопедия	402	
СМСП ОМС	Москва	970	1489
	Московская область	219	
	Другие регионы	300	
Поисковые исследования		20	20
Всего		2910	

В докладе отмечено, что ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в течение 57 лет возглавляет ревматологическую службу в стране, в рамках модернизации за последние 3 года институт был оснащен на уровне международных стандартов, поэтому в настоящее время в институте имеются все возможности для увеличения потока пациентов с наиболее сложными формами ревматических заболеваний из регионов Российской Федерации.

## 2. Обсуждение клинических рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» по безопасности применения лекарственных препаратов при лечении ревматоидного артрита

Обсуждены клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» по безопасности применения лекарственных препаратов при лечении ревматоидного артрита. Выступил проф. Ю.В. Муравьев. Проведено интерактивное голосование.

### Результаты голосования:

1. Периоперативное лечение метотрексатом (МТ) может быть безопасно продолжено у больных ревматоидным артритом (РА), подвергшихся избирательной ортопедической операции (уровень доказательности А), – 72,8%.

2. Генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) следует отменить до хирургического вмешательства (с учетом индивидуальных особенностей больного, характера операции и фармакокинетики препарата). Применение ГИБП после операции можно возобновить при отсутствии данных, свидетельствующих о наличии инфекции, и удовлетворительном заживлении раны (уровень доказательности С), – 100%.

3. До начала лечения ГИБП – ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), абатацептом и тоцилизумабом, следует проводить скрининг на латентную туберкулезную инфекцию (ЛТБИ) – потенциальный риск реактивации туберкулеза, – включающий анамнез, эпидемиологические факторы риска, врачебный осмотр, туберкулиновую кожную пробу (Манту), рентгенографию грудной клетки (уровень доказательности В), – 100%.

4. Квантифероновый тест может быть применен для идентификации ложноположительной пробы Манту у вакцинированных БЦЖ больных и при отсутствии эпидемиологических факторов риска (уровень доказательности D) – 100%.

5. Любой больной с ЛТБИ должен быть обсужден в плане профилактического туберкулостатического лечения (уровень доказательности В) – 100%.

6. Лечение ГИБП следует начинать через 1–2 мес после начала туберкулостатической профилактики ЛТБИ (уровень доказательности В) – 73%.

7. Всем больным РА рекомендуется вакцинация против гриппа и пневмококковой пневмонии до начала лечения базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и ГИБП. Вакцинация против гепатита В обсуждается в группах высокого риска. Вакцинация против herpes zoster назначается больным в возрасте 60 лет и старше (уровень доказательности В) – 53,5%.

8. Инактивированные (грипп, пневмококк, гепатит В) вакцины следует применять до начала лечения МТ и/или ГИБП, поскольку эти препараты могут ослаблять иммунный ответ (уровень доказательности В), – 22%. – **Этот пункт рекомендовано убрать**

9. Живую вакцину следует применять по крайней мере за 2 нед до начала лечения ГИБП. Больным, уже получающим лечение, следует отменить ГИБП на соответствующий интервал времени, основанный на фармакокинетических свойствах. Вакцина herpes zoster может быть назначена больным, получающим МТ ( $\leq 25$  мг/нед) и/или низкие дозы глюкокортикоидов (ГК) ( $< 20$  мг/сут; уровень доказательности D), – 57,7%. – **Этот пункт рекомендовано убрать**

10. В целом, больным РА и активными злокачественными новообразованиями лечение БПВП и ГИБП отменяется, пока они получают химио- и радиотерапию. Решение о лечении принимается совместно с онкологом и больным (уровень доказательности D) – 83,4%.

11. У больных РА с лимфомой в анамнезе можно применять аминохинолиновые препараты, сульфасалазин и ритуксимаб (РТМ). Лечение ингибиторами ФНО $\alpha$  не рекомендуется. Другие БПВП и ГИБП следует назначать с осторожностью (уровень доказательности С) – 90,5%.

12. У больных РА с немеланомным раком кожи в анамнезе можно применять БПВП. ГИБП следует назначать с осторожностью (уровень доказательности С) – 94,8%.

13. Больные РА, имеющие в анамнезе солидное злокачественное новообразование, могут применять БПВП, лечение ГИБП следует проводить с осторожностью (уровень доказательности С) – 94,8%.

14. МТ в период беременности формально противопоказан. Препарат следует прекратить за 4 мес до возникновения беременности, а если она возникает, следует незамедлительно прервать ее (*уровень доказательности D*) – 95,7%.

15. Женщины, лечившиеся лефлуноmidом, должны ждать 2 года после его отмены до беременности. Женщинам, забеременевшим до истечения этих 2 лет, рекомендуется период отмычки холестирамином или активированным углем в течение 11 дней, таким образом достигается удаление препарата в течение 3 мес. После периода отмычки желательно определить в плазме уровень активного метаболита, который должен быть <0,02 мг/л, этот уровень должен быть подтвержден через 14 дней после первого определения (*уровень доказательности A*) – 69,6%. – **Рекомендовано убрать положение, касающееся отмычки препарата**

16. Ингибиторы ФНО $\alpha$  противопоказаны при беременности. Интервал между отменой препарата и оплодотворением яйцеклетки составляет для инфликсимаба (ИНФ) 6 мес, адалимумаба (АДА) – 5 мес, относительно этанерцепта (ЭТЦ) – нет рекомендаций (*уровень доказательности C*). В случае беременности на фоне применения ГИБП препарат следует отменить незамедлительно (*уровень доказательности C*) – 81,9%.

17. Аминохинолиновые препараты безопасны в период лактации больных РА (*уровень доказательности D*). Сульфасалазин может применяться с осторожностью в период кормления грудью. Его применение не рекомендуется, если у ребенка имеется нарушение функции почек (*уровень доказательности D*). ИНФ, так же как АДА и ЭТЦ, нужно отменить за 6 мес до начала кормления грудью (*уровень доказательности B*) – 93,2%. – **Рекомендовано убрать положение об ИНФ, АДА, ЭТЦ**

### **3. Обсуждение проекта клинических рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» по лечению больных системной красной волчанкой**

Проведено обсуждение и интерактивное голосование по клиническим рекомендациям Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) по лечению системной красной волчанки (СКВ). «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки» прошли общественную экспертизу, согласованы и утверждены 5 октября 2013 г. на заседании Пленума правления АРР, проведенного совместно с профильной комиссией Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология», и были опубликованы на сайте [www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru) для широкого ознакомления. Цель рекомендаций – оптимизация лечения больных СКВ с использованием стандартной терапии и инновационных ГИБП на основе современных достижений в области диагностики и фармакотерапии этого заболевания.

Рекомендации АРР по лечению СКВ адаптируют современную концепцию фармакотерапии этого заболевания – «Лечение до достижения цели» (Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9–16). Согласно рекомендациям, основная стратегическая цель фармакотерапии СКВ – достижение долгосрочной выживаемости, предупреждение необратимых органных повреждений, улучшение

качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), за счет контроля активности заболевания, минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности.

Для реализации указанной цели стандартная терапия (СТ), включающая, в том числе, противомаларийные лекарственные средства, должна назначаться всем пациентам с СКВ как можно раньше, а эффективность терапии – тщательно контролироваться и модифицироваться в зависимости от активности заболевания.

#### **Результаты голосования по рекомендациям (приняты Экспертным советом с определенным процентом голосов):**

1. Возможность определения цели терапии при СКВ – отмена ГК при достижении ремиссии – 66,7% (**предложено изменить формулировку: минимизация ГК, вплоть до полной отмены при достижении ремиссии**).
2. Назначение циклофосфана и микофенолата мофетила для индукционной и поддерживающей терапии – 100%.
3. Определение типа волчаночного нефрита – 96,6%.
4. Лечение волчаночного нефрита в соответствии с классификационным типом нефрита – 100%.
5. Дополнительная терапия волчаночного нефрита – 96,2%.
6. Индукционная терапия волчаночного нефрита III–IV классов – 97%.
7. Особенности тактики назначения индукционной терапии – 96,2%.
8. Индукционная терапия больных с IV и V классами волчаночного нефрита с наличием полулуний – 100%.
9. Индукционная терапия больных с V классом волчаночного нефрита с наличием «мембранозного» нефрита – 100%.
10. Поддерживающая терапия больных волчаночным нефритом, у которых было достигнуто улучшение после индукционной терапии, – 100%.
11. Изменение терапии у больных волчаночным нефритом, не ответивших на индукционную терапию (при отсутствии эффекта одной или двух схем индукционной терапии с применением циклофосфана или мофетила микофенолата может быть использован РТМ), – 97,2%.
12. Лечение волчаночного нефрита при беременности – 90%.
13. Лечение поражения ЦНС при СКВ – 100%.
14. Применение РТМ при тяжелых формах поражения ЦНС (п. 5.2.5.3, 5.4) – 95,9%.
15. Рекомендации по мониторингу активности СКВ – 92,4%.

Особое внимание членов Экспертного совета было уделено обсуждению назначения ГИБП при недостаточной эффективности (сохранение активности заболевания несмотря на прием СТ) или плохой ее переносимости.

В 2012 г. в России был зарегистрирован первый ГИБП для лечения СКВ – белимуаб (БЛМ; моноклональное антитело к стимулятору В-лимфоцитов, BLyS). Лицензирование препарата стало возможным благодаря успешному проведению крупномасштабной международной программы клинических исследований BLISS

(в одном из таких исследований — BLISS-52 — участие принимали четыре российских центра, в том числе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой), в котором участвовали свыше 1500 пациентов из разных стран мира. Препарат также был зарегистрирован FDA (США, март 2011 г.) и ЕМА (июль 2011 г.), и в настоящее время накоплен опыт его применения более чем у 16 тыс. пациентов во всем мире. БЛМ обладает принципиально новым механизмом действия по сравнению с уже существующими на рынке препаратами для лечения СКВ. В отличие от последних, БЛМ блокирует взаимодействие VLYS с В-лимфоцитами, в результате чего снижается скорость продукции аутоантител, играющих ключевую роль в патогенезе многих иммуновоспалительных заболеваний, включая СКВ.

Первый клинический опыт применения БЛМ в России получен в 2014 г., когда препарат начал применяться для лечения пациентов со среднетяжелыми формами СКВ. В ходе исследований БЛМ в реальной клинической практике длительностью от 1 года и более была доказана эффективность препарата в лечении больных СКВ, а также приемлемый профиль безопасности (низкая частота развития реакций гиперчувствительности и серьезных инфекций). В исследовании приняли участие 192 пациента в 12 российских центрах, в том числе 35 пациентов в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Анализ эффективности БЛМ в российской когорте пациентов показал, что ответ по SELENA-SLEDAI был достигнут у 65,5% пациентов на 52-й неделе исследования. На основании международного и российского опыта разработаны показания к назначению БЛМ. Терапия полностью человеческим моноклональным антителом к стимулятору В-лимфоцитов (VLYS) должна назначаться всем пациентам с клинико-лабораторными признаками активности СКВ (высокая или средняя активность СКВ, т. е. >6 баллов по SELENA-SLEDAI; высокий уровень антител к dsDNA), у которых не удалось достичь ремиссии с помощью среднетерапевтических доз СТ (необходимость назначения ГК  $\geq 7,5$  мг преднизолона в сутки + гидроксихлорохин и/или цитотоксический препарат для поддержания ремиссии) в течение по крайней мере 3 мес, без признаков тяжелого активного волчаночного поражения почек и ЦНС.

Лечение БЛМ также позволило повысить КЖСЗ. По результатам объединенного анализа через 1 год лечения у пациентов с СКВ, получавших БЛМ, было показано значительно более выраженное, по сравнению с группой плацебо, улучшение индекса физического здоровья, домена жизненной активности опросника по качеству жизни SF-36 и уменьшение утомляемости по шкале FACIT-Fatigue.

Таким образом, члены Экспертного совета считают, что имеющиеся публикации по результатам клинических исследований (рандомизированные плацебоконтролируемые, когортные исследования в реальной клинической практике, собственный российский опыт) позволяют включить БЛМ в стандарты фармакотерапии СКВ в России и список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), что позволит повысить эффективность терапии СКВ (снижение риска тяжелых обострений заболевания; снижение дозы ГК, обладающих широким спектром негативных побочных эффектов; повышение КЖСЗ).

#### 4. Утверждение разработанных клинических рекомендаций

Единогласно утверждены следующие разработанные клинические рекомендации:

- 1) Федеральные клинические рекомендации по планированию беременности и наблюдению за беременными с системной красной волчанкой;
- 2) Федеральные клинические рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты;
- 3) Федеральные клинические рекомендации по лечению болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция;
- 4) Федеральные клинические рекомендации по периоперационному ведению пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей;
- 5) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению психических расстройств при ревматических заболеваниях;
- 6) Федеральные клинические рекомендации и стандарты оказания помощи пациентам с псориатическим артритом.

#### 5. Обсуждены организационные вопросы взаимодействия между пациентскими организациями и научным ревматологическим сообществом: Межрегиональной общественной благотворительной организацией инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева» и Российской ассоциацией больных ревматическими заболеваниями «Надежда».

#### Профильная комиссия Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» постановляет: ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой:

1. Провести работу по согласованию объемов оказания специализированной ревматологической помощи с главными ревматологами.
2. Довести до сведения главных специалистов-ревматологов субъектов Российской Федерации и широкой медицинской общественности новые клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» по диагностике и лечению системной красной волчанки 2015 г. и обеспечить контроль за их выполнением.
3. Внести изменения в проект клинических рекомендаций по безопасности применения лекарственных препаратов при ревматоидном артрите и завершить подготовку их к публикации в сентябре 2015 г.
4. Главным специалистам-ревматологам субъектов Российской Федерации принять во внимание Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с системной красной волчанкой, разработанные ведущими специалистами Ассоциации ревматологов России и утвержденные Минздравом России в 2015 г. (<http://www.femb.ru/feml/>).

5. Принимая во внимание опубликованные результаты международных клинических исследований белимумаба и накопленный российский опыт применения препарата в лечении системной красной волчанки, рекомендовать белимумаб для длительной терапии пациентов с системной красной волчанкой при неэффективности или непереносимости предшествующей стандартной терапии.

**Главным внештатным специалистам-ревматологам Федеральных округов Российской Федерации:**

1. Представить планы объемов оказания специализированной ревматологической помощи по регионам на 2015 год.
2. Пациентов, нуждающихся в оказании помощи в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, направлять через уведомления в системе мониторинга ВМП или по электронной почте в соответствии с приказом №930н от 29.12.2015 г.

**Министерству здравоохранения Российской Федерации:**

1. Внести изменения в Стандарт первичной медико-санитарной помощи при системной красной волчанке, утвержденный Приказом Минздрава России от 9 ноября 2012 г. №761н, и в Стандарт специализированной медицинской помощи при системной красной волчанке (в дневном стационаре), утвержденный Приказом Минздрава России от 7 ноября 2012 г. №654н, дополнив разделы перечня лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации, препаратом белимумаб.
2. Утвердить Стандарт медицинской помощи при системной красной волчанке в условиях стационара.
3. Для своевременного и адекватного обеспечения пациентов лекарственными препаратами для лечения СКВ на региональных уровнях внести из-

менения в Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2014 г. №2782-р, дополнив перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов медицинского применения (Приложение №1) препаратом белимумаб (Бенлиста®) для лечения СКВ.

4. Утвердить клинические рекомендации, разработанные ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и АРР, принятые Экспертным советом Минздрава России по специальности «Ревматология»:

- 1) Федеральные клинические рекомендации по планированию беременности и наблюдению за беременными с системной красной волчанкой;
- 2) Федеральные клинические рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты;
- 3) Федеральные клинические рекомендации по лечению болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция;
- 4) Федеральные клинические рекомендации по периоперационному ведению пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей;
- 5) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению психических расстройств при ревматических заболеваниях;
- 6) Федеральные клинические рекомендации и стандарты оказания помощи пациентам с псориатическим артритом.

*Председатель Экспертного совета  
Минздрава России по специальности  
«Ревматология»  
академик РАН Е.Л. Насонов  
Секретарь д.м.н. В.Н. Амирджанова*