

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2015 (53) 4

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:

Белов Б.С.,
Шубин С.В.,
Балабанова Р.М.,
Эрдес Ш.Ф.
«Реактивные артриты».
Кератодермические псори-
азоподобные высыпания на
ладонях у больного РеА

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, Москва, Россия
В.В. Бадюкин, Москва, Россия
А.И. Дубиков, Владивосток, Россия
А.Б. Зборовский, Волгоград, Россия
И.А. Зборовская, Волгоград, Россия
А.Е. Каратеев, Москва, Россия
В.Н. Коваленко, Киев, Украина
В.И. Коненков, Новосибирск, Россия
Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия
А.М. Лиля, Санкт-Петербург, Россия
Г.В. Лукина, Москва, Россия
В.И. Макарова, Архангельск, Россия
Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия
Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия
В.П. Павлов, Москва, Россия
С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия
А.П. Ребров, Саратов, Россия
Я.А. Сигидин, Москва, Россия
Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь
В.Н. Сороцкая, Тула, Россия
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
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(4):355–464
© 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

Навыки научной коммуникации важны для всех клиницистов	359
<i>Гаспарян А.Ю.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение чувствительности новых критериев системной склеродермии на российской популяции пациентов	361
<i>Конева О.А., Овсянникова О.Б., Старовойтова М.Н., Черёмухина Е.О., Александрова Е.Н., Ананьева Л.П.</i>	
HLA-B5/51-генотип: связь с клиническими проявлениями болезни Бехчета	367
<i>Алекберова З.С., Измаилова Ф.И., Гусева И.А., Денисов Л.Н., Глухова С.И., Попкова Т.В.</i>	
Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом	371
<i>Муравьев Ю.В., Гриднева Г.И., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л.</i>	
Распространенность и клинические особенности подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция у пациентов с острым артритом	375
<i>Елисеев М.С., Владимиров С.А.</i>	
Динамика уровня кальпротектина, его взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами активности, значение для прогнозирования ответа на терапию у больных ревматоидным артритом на фоне лечения этанерцептом (исследование ЭТАЛОН)	379
<i>Пчелинцева А.О., Жорняк А.П., Иониченок Н.Г., Панасюк Е.Ю., Ильина А.Е., Андрианова И.А., Губарь Е.Е., Цветкова Е.С., Черкасова М.В., Александрова Е.Н., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л.</i>	
Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите	385
<i>Авдеева А.С., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е., Смирнов А.В., Лучихина Е.Л., Насонов Е.Л.</i>	
Оценка влияния медикаментозной терапии ожирения на клинические проявления остеоартроза коленных суставов у женщин с избыточной массой тела	391
<i>Стребкова Е.А., Соловьева И.В., Шарапова Е.П., Мкртумян А.М., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л.</i>	
Динамика клинико-рентгенологических показателей на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды: предварительные результаты.	397
<i>Дыдыкина П.С., Петрова Е.В., Дыдыкина И.С., Смирнов А.В., Муравьев Ю.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л.</i>	
Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций)	403
<i>Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бордакова Е.В., Гильманов А.Ж., Гуркина Е.Ю., Дорофейков В.В., Ершова О.Б., Зазерская И.Е., Зоткин Е.Г., Каронова Т.Л., Марченкова Л.А., Назарова А.В., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Сафонова Ю.А., Скрипникова И.А., Ширинян Л.В., Юренева С.В., Якушевская О.В.</i>	
Динамика и достоверность показателей заболеваемости и смертности от анкилозирующего спондилита у взрослого населения Тульской области в сравнении с показателями по Российской Федерации	409
<i>Сороцкая В.Н., Вайсман Д.Ш., Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф.</i>	

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Реактивные артриты	414
<i>Белов Б.С., Шубин С.В., Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи	421
<i>Насонов Е.Л.</i>	

ОБЗОР

Современные представления о гетерогенности поражений почек у больных склеродермией.	434
<i>Гордеев А.В., Захарова А.Ю., Мutowина З.Ю., Ананьева Л.П.</i>	

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Клиническое наблюдение применения тоцилизумаба при рефрактерном системном ювенильном артрите с поражением легких и синдромом активации макрофагов	446
<i>Каледа М.И., Никишина И.П., Родионовская С.Р.</i>	

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Метотрексат в лечении коксита при раннем спондилоартрите: есть ли перспективы?	452
<i>Дубинина Т.В., Демина А.Б., Эрдес Ш.Ф.</i>	
Случай вызванной лефлуномидом клинико-морфологической регрессии АА-амилоидоза и ремиссии болезни Стилла взрослых	456
<i>Муравьев Ю.В., Алексеева А.В., Раденска-Лоповок С.Г., Лебедева В.В.</i>	

ХРОНИКА

Тюменская ревматологическая служба	460
<i>Фадиев Г.Р.</i>	

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Scientific communication skills are important for all clinicians 359
Gasparyan A.Yu.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Assessment of the sensitivity of new criteria for systemic sclerosis in Russian patient population 361
Koneva O.A., Ovsyannikova O.B., Starovoitova M.N., Cheremukhina E.O., Aleksandrova E.N., Ananyeva L.P.
- HLA-B5/51 genotype: An association with the clinical manifestations of Behcet's disease 367
Alekberova Z.S., Izmailova F.I., Guseva I.A., Denisov L.N., Glukhova S.I., Popkova T.V.
- Safety of using methotrexate solution for subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis 371
Muravyev Yu.V., Gridneva G.I., Karateev D.E., Luchichina E.L.
- The prevalence and clinical features of gout and calcium pyrophosphate deposition disease in patients with acute arthritis 375
Eliseev M.S., Vladimirov S.A.
- Changes in calprotectin level, its relationship to the clinical and laboratory parameters of disease activity and significance for predicting the therapeutic response in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept 379
Pchelintseva A.O., Zhorniyak A.P., Ionichenok N.G., Panasyuk E.Yu., Ilyina A.E., Andrianova I.A., Gubar E.E., Tsvetkova E.S., Cherkasova M.V., Aleksandrova E.N., Denisov L.N., Nasonov E.L.
- An association of cytokine levels with disease activity, autoantibody levels, and joint destructive changes in early rheumatoid arthritis 385
Avdeeva A.A., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Karateev D.E., Smirnov A.V., Luchikhina E.L., Nasonov E.L.
- Evaluation of the impact of drug therapy for obesity on the clinical manifestations of knee osteoarthritis in overweight women 391
Strebkova E.A., Solovyeva I.V., Sharapova E.P., Mkrtumyan A.M., Alekseeva L.I., Nasonov E.L.
- Changes of clinical and radiographic parameters during denosumab therapy in rheumatoid arthritis patients receiving glucocorticoids: Preliminary results 397
Dydykina P.S., Petrova E.V., Dydykina I.S., Smirnov A.V., Muravyev Yu.V., Glukhova S.I., Nasonov E.L.
- The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendations) 403
Lesnyak O.M., Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Bordakova E.V., Gilmanov A.Zh., Gurkina E.Yu., Dorofeykov V.V., Ershova O.B., Zazerskaya I.E., Zotkin E.G., Karonova T.L., Marchenkova L.A., Nazarova A.V., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Safonova Yu.A., Skripnikova I.A., Shirinyan L.V., Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V.
- Trend and validity of ankylosing spondylitis prevalence and patient mortality rates in the adult population of the Tula Region versus the Russian Federation 409
Sorotskaya V.N., Vaisman D.Sh., Balabanova R.M., Erdes Sh.F.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Reactive arthritis 414
Belov B.S., Shubin S.V., Balabanova R.M., Erdes Sh.F.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21st CENTURY

- Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas 421
Nasonov E.L.

REVIEW

- Current views on the heterogeneity of renal involvements in patients with systemic sclerosis 434
Gordeev A.V., Zakharova A.Yu., Mutovina Z.Yu., Ananyeva L.P.

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- A case report of the use of tocilizumab in refractory systemic juvenile arthritis with pulmonary involvement and macrophage activation syndrome 446
Kaleda M.I., Nikishina I.P., Rodionovskaya S.R.

PRACTICE CASES

- Methotrexate in the treatment of coxitis in early spondyloarthritis: Are there prospects? 452
Dubinina T.V., Demina A.B., Erdes Sh.F.
- A case of leflunomide-induced clinical and morphological regression of AA-amyloidosis and remission of adult-onset Still's disease 456
Muravyev Yu.V., Alekseeva A.V., Radenska-Lopovok S.G., Lebedeva V.V.

CHRONICLE

- Tyumen rheumatology service 460
Fadienko G.R.

Навыки научной коммуникации важны для всех клиницистов

Гаспарян А.Ю.¹

Учебный центр
Университета
Бирмингема, Дадли,
Великобритания

Training Center,
University of
Birmingham, Dudley, UK
University of
Birmingham, Edgbaston,
Birmingham, B15 2TT,
UK

Контакты: Армен
Юрьевич Гаспарян;
a.gasparyan@gmail.com

Contact:
Armen Gasparyan;
a.gasparyan@gmail.com

Поступила 26.06.15

Обсуждаются необходимость научной коммуникации, знаний об импакт-индикаторах и других критериях оценки научных публикаций, современные подходы к выбору журналов для публикации результатов научных исследований. Отмечены высокий уровень российской ревматологии и качество статей, публикуемых в журнале «Научно-практическая ревматология».

Ключевые слова: импакт-фактор; ревматология.

Для ссылки: Гаспарян А.Ю. Навыки научной коммуникации важны для всех клиницистов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):359–360.

SCIENTIFIC COMMUNICATION SKILLS ARE IMPORTANT FOR ALL CLINICIANS

Gasparyan A. Yu.

The author discusses the need for scientific communication, knowledge about impact indicators and other criteria for assessing scientific publications, as well as current approaches to choosing journals to publish the results of researches. The high level of Russian rheumatology and the quality of articles published in the journal «Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya» (Rheumatology Science and Practice) are mentioned.

Key words: impact factor; rheumatology.

For reference: Gasparyan A. Yu. Scientific communication skills are important for all clinicians. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):359–360 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-359-360>

К сожалению, еще есть клиницисты, которые считают, что ежедневная работа с пациентами самодостаточна, что больше ничего и не нужно — не надо следить за мировой научной литературой и влиять на развитие доказательной медицины посредством публикации индексируемых научных статей. Между тем навыки научной коммуникации, знания об импакт-индикаторах и других критериях оценки научных публикаций очень важны для клиницистов. Необходимо знать, где искать научную информацию, где публиковаться. Если клиницисты упускают этот важный компонент профессионального усовершенствования, то не могут входить в коммуникацию с международным научным сообществом, не могут правильно использовать информацию из библиографических баз данных. Они не различают статьи с высокой и низкой степенью доказательности, не понимают, зачем каждому специалисту нужно знать основной список индексируемых в Scopus и Web of Science профильных журналов. В ревматологии, например, существует список, включающий 30 наиболее влиятельных журналов, которые индексируются в Web of Science и имеют импакт-фактор от Journal Citation Reports® (Thomson Reuters). Каждый год меняется величина импакт-фактора этих журналов, и ревматологи всего мира получают информацию об изменениях в данном списке.

¹Армен Юрьевич Гаспарян — ассоциированный редактор журнала Rheumatology International (Springer), секционный редактор Journal of Korean Medical Science, ассоциированный профессор отделений ревматологии и исследований и развития Учебного центра Университета Бирмингема (Дадли, Великобритания).

Важно знать, что импакт-индикаторы рассчитываются на основе прослеживания цитирования в различных базах данных. Например, Scopus как библиографическая база Elsevier тоже прослеживает цитирование статей и дает возможность публиковать альтернативные журнальные импакт-индикаторы лабораторией SCImago в Мадриде.

Первые шаги по повышению грамотности клиницистов в вопросах научной коммуникации сделаны. Следующий шаг — активно публиковать статьи в хороших журналах. К сожалению, многие российские авторы не знают, что существуют так называемые журналы-паразиты. Они агрессивно приглашают к себе авторов, предлагают за определенное вознаграждение опубликовать материалы. Однако зачастую перед публикацией и выкладыванием на веб-сайтах этих «журналов» статьи не проходят контроля качества (рецензирования). Большинство этих журналов-паразитов не имеют доступа к глобальным базам данных и соответствующих импакт-индикаторов, у них нет поддержки различных профессиональных, в том числе редакторских, ассоциаций. Очевидно, что статьи российских авторов обязательно должны пройти через фильтр рецензирования. Если авторы будут обращать внимание на мнение рецензентов, сами научатся рецензировать статьи для международных изданий, то смогут публиковаться в хороших журналах и повысят импакт-индикаторы местных журналов. Во всем мире принят единый принцип, существует давно установившаяся практика: автор присылает статью в журнал, а там редакторы обеспечивают авторитетное рецензирование и принимают решение о публикации статьи.

Как правильно выбрать журнал, куда автор собирается отдать свою статью? Выбирать нужно по нескольким критериям. Нужно учитывать, есть ли полноценный открытый доступ, архивация, индексация в глобальных базах данных, есть ли импакт-индикатор. Очень важно знать, каков престиж журнала, кто его поддерживает, кто главный редактор, кто входит в члены редакционного совета, есть ли у журнала поддержка профессионального сообщества.

По каким причинам журналы иногда отказываются публиковать статью российского автора? Российские статьи отличаются высоким качеством, даже если они публикуются только в местных журналах. Но российские научные авторы должны научиться писать статьи на хорошем английском языке. При этом в равной мере важны и содержание, и форма статьи. Нужно структурировать научный отчет о проведенном исследовании по международным стандартам. Их несколько. Например, для отчета о рандомизированном клиническом исследовании следует использовать форму CONSORT, для когортного исследования — STROBE, для систематического обзора — PRISMA. Эти стандарты приняты многими научными журналами и рекомендованы к применению в их инструкциях для авторов. Кроме того, необходимо обращать внимание на то, какова методология научного исследования. Российские авторы до сих пор публикуют научные обзоры, которые не структурированы и не основаны на систематическом поиске литературы. Это серьезный недостаток. Нельзя и дальше ссылаться только на «доступные источники литературы». Нужно расширять доступ к литературе посредством поиска по базам Scopus и Web of Science. Именно эти базы данных позволяют обеспечить высокий уровень доказательности. Есть еще один пробел, на который хотелось бы обратить внимание российских авторов: списки литературы. Конечно, выбор источников литературы должен быть систематическим и всеобъемлющим. Но важно учитывать, что многие российские авторы до сих пор ссылаются на монографии, справочники, диссертации, рукописные труды и нерецензируемые источники или низкосортные журналы, журналы-паразиты, о которых мы уже говорили. Почему, например, нежелательно ссылаться на монографии? Их издание готовится довольно долго, поэтому к моменту публикации монография содержит уже устаревшую информацию. Именно в статьях — самая последняя информация и указание на конкретный научный факт. И это особенно актуально для такой быстро развивающейся отрасли медицины, как ревматология.

Отказы в публикации российским авторам случаются по разным причинам. Бывает, что отказывают даже без рецензирования. Потому что структура и уровень английского языка не соответствуют требованиям журнала. Часто статьи написаны на русском языке, а потом переведены переводчиком на английский. И получается так называемый «русский английский». Важнейшее условие успеха — автор должен сразу писать статью на английском языке. Чтобы научиться этому, российские ревматологи должны активно сотрудничать с коллегами из других стран, общаться с теми, для кого английский язык — родной.

Для любого научного журнала очень важно иметь электронную версию. И в большинстве случаев есть две версии — бумажная и электронная. А некоторые журналы решают вообще отказаться от печатной версии. Это очень

важный вопрос, который имеет отношение к понятию «открытый доступ». Открытый доступ уже с 2002 г. активно внедряется во многих странах. Это глобальная тенденция. Россия пока с трудом вписывается в эту тенденцию, потому что многие российские журналы, даже крупные, до сих пор публикуются только в печатном варианте. Нет полноценного открытого доступа, статьи не оцифрованы, нет доступа к глобальной цифровой библиотеке PubMed Central. Конечно, клиницисты и ученые продолжают читать известные журналы («Терапевтический архив», «Клиническая медицина», «Кардиология»), однако прошли те времена, когда читатели и авторы довольствовались печатными публикациями! Библиографические базы данных также требуют, чтобы контент журнала был оцифрован. И необходим не только бесплатный доступ к электронной версии журнала. Важна еще и архивация в институциональных репозиториях, цифровых библиотеках, электронных хранилищах информации и национальных платформах. «Научно-практическая ревматология» прошла через этап соответствующей архивации. При этом хочу отметить, что многие крупные журналы, такие как, например, The Lancet или The New England Journal of Medicine, считают необходимым сохранять печатную версию издания. И я считаю, что это правильно. Думаю, что журнал «Научно-практическая ревматология» обязательно должен сохранить качественную печатную версию, потому что во многих отдаленных регионах России, а также в Центральной Азии этот журнал до сих пор читают не в цифровом, а в печатном виде.

Я включился в работу журнала «Научно-практическая ревматология» как член редколлегии. Это стало возможным потому, что руководство журнала осознает значимость интернационализации журнала. Хотелось бы пожелать Институту ревматологии им. В.А. Насоновой и дальше укреплять сотрудничество со всеми российскими регионами, а также с научными центрами Центральной Азии. Нужно, чтобы авторы из евразийских регионов и стран чаще печатались в авторитетных журналах. А для этого, в первую очередь, надо проводить школы по научно-коммуникативным навыкам.

Подводя итог, хочу высказать несколько пожеланий своим коллегам-ревматологам. Обращайте внимание не только на клинические проблемы. Читайте научную литературу на английском языке. Следите за тем, что публикуется в крупных ревматологических журналах. Пишите и присылайте свои статьи в журнал «Научно-практическая ревматология». Все это поможет повышению рейтинга российской ревматологии.

Сегодня российская ревматология находится на очень высоком уровне. Резко повысилось качество статей, которые публикуются и на местном уровне, и в англоязычных журналах. И в течение следующих двух-трех лет мы увидим результаты этих процессов, которые обязательно скажутся на развитии ревматологии в целом.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Определение чувствительности новых критериев системной склеродермии на российской популяции пациентов

Конева О.А., Овсянникова О.Б., Старовойтова М.Н.,
Черёмухина Е.О., Александрова Е.Н., Ананьева Л.П.

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

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

Контакты: Ольга Александровна Конева;
alloy75@yandex.ru

Contact: Olga Koneva;
alloy75@yandex.ru

Поступила 22.10.14

Системная склеродермия (ССД) — прогрессирующее заболевание соединительной ткани, прогноз которого во многом зависит от сроков начала адекватной терапии. Недостаточная чувствительность критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) 1980 г. для выявления пациентов на ранних стадиях заболевания, особенно при лимитированной форме болезни, обусловила необходимость пересмотра существующих стандартов диагностики ССД и разработки более чувствительных критериев, позволяющих установить диагноз при появлении первых признаков болезни.

Цель исследования — сравнение чувствительности новых критериев ССД ACR и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2013 г. с критериями ACR 1980 г. на разных сроках заболевания.

Материал и методы. В исследование включено 302 пациента с установленным экспертами диагнозом ССД, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2007–2013 гг. Средний возраст пациентов составил 49 ± 13 лет (от 18 до 80 лет), соотношение мужчин и женщин — 1:9 (31 и 271), больных диффузной и лимитированной формами ССД — 1:3 (105 и 197), средняя давность болезни от первого не-Рейно синдрома — $8,2 \pm 7,0$ года (от 6 мес до 36 лет). Пациентам проводили общеклиническое обследование, широкопальцевую капилляроскопию, рентгенографию или компьютерную томографию органов грудной клетки, эхокардиографию для определения систолического давления в легочной артерии и определение ССД-специфичных антител.

Результаты. Диагноз ССД согласно новым критериям был установлен 273 (90%) пациентам. Утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов (ПФС) наблюдалось в 76 (25%) случаях, утолщение кожи пальцев — в 263 (87%) [отек пальцев — в 70 (23%), утолщение всех пальцев дистальнее ПФС — в 192 (64%)], дистальная ишемия — в 141 (47%) [рубчики — у 79 (26%), язвочки — у 20 (7%), язвочки и рубчики — у 42 (14%) больных], телеангиэктазии — в 134 (44%), капилляроскопические изменения — в 276 (91%), легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) или интерстициальное поражение легких (ИПЛ) — в 225 (78%) [ЛАГ — у 15 (5%), ИПЛ — у 185 (61%), ИПЛ и ЛАГ — у 35 (12%) пациентов], феномен Рейно — в 301 (99%), ССД-аутоантитела — в 185 (61%) случаях [антитела к Scl-70 (a-Scl-70) — в 138 (46%), антицентромерные антитела (АЦА) — в 42 (14%), АЦА и a-Scl-70 — в 5 (1,7%)].

Диагноз ССД согласно критериям ACR 1980 г. был установлен 216 (72%) пациентам, при этом все они соответствовали новым критериям. С помощью новых критериев диагноз ССД удалось дополнительно установить еще 57 (18%) пациентам.

Выводы. Классификационные критерии ACR/EULAR 2013 г. имеют значительно более высокую чувствительность, чем критерии ACR 1980 г. Чувствительность новых критериев оставалась на уровне 90% на всех, в том числе самых ранних, сроках болезни, в то время как критерии ACR позволяли установить диагноз ССД только половине пациентов с давностью болезни до 1 года.

Ключевые слова: системная склеродермия; критерии; чувствительность.

Для ссылки: Конева ОА, Овсянникова ОБ, Старовойтова МН и др. Определение чувствительности новых критериев системной склеродермии на российской популяции пациентов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):361–366.

ASSESSMENT OF THE SENSITIVITY OF NEW CRITERIA FOR SYSTEMIC SCLEROSIS IN RUSSIAN PATIENT POPULATION

Koneva O.A., Ovsyannikova O.B., Starovoitova M.N.,
Cheremukhina E.O., Aleksandrova E.N., Ananyeva L.P.

Systemic sclerosis (SS) is a progressive connective tissue disease, the prognosis of which largely depends on the time of adequate therapy initiation. Low sensitivity of the 1980 American College of Rheumatology (ACR) SS classification criteria for identifying patients with early stage of the disease, and with its limited form in particular, has necessitated revision of existing SS diagnostic standards and elaboration of more sensitive criteria that allow to establish the diagnosis when the first sign of the disease appear.

Objective: to compare the sensitivity of the novel SS criteria of ACR and European League against Rheumatism (ACR/EULAR) 2013 and the 1980 ACR criteria in different stages of the disease.

Subjects and methods. The investigation enrolled 302 patients who had been diagnosed by experts as having SS and followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2007–2013. The patients' mean age was 49 ± 13 years (18 to 80 years); male to female ratio — 1:9 (31 and 271), that of patients with diffuse and limited SS — 1:2 (105 and 197); mean duration of the disease from the first non-Raynaud's syndrome was 8.2 ± 7.0 years (6 months to 36 years). Physical examination, nailfold capillaroscopy, chest radiography or computed tomography, echocardiography for the determination of pulmonary artery systolic pressure and SS-specific antibodies evaluation were performed.

Results. 273 (90%) patients fulfilled the novel ACR/EULAR 2013 SS criteria. 76 (25%) patients had skin thickening above the metacarpophalangeal (MPC) joints in both hands; 263 (87%) — finger skin thickening [70 (23%) — finger swelling, 192 (64%) — thickening of all fingers distal to the MPC joints], 141 (47%) — digital ischemia [79 (26%) —

digital pitting scars, 20 (7%) — digital ulcers, 42 (14%) — digital pitting scars and ulcers], 134 (44%) — telangiectasias, 276 (91%) — capillaroscopic changes, 225 (78%) — pulmonary hypertension (PH) or interstitial lung disease (ILD) [15 (5%) — PH 185 (61%) — ILD, 35 (12%) — ILD and PH], 301 (99%) — Raynaud's phenomenon, and 185 (61%) — SS autoantibodies [138 (46%) — anti-Scl-70 antibodies (a-Scl-70), 42 (14%) — anti-centromere antibodies (ACA), 5 (1.7%) — ACA and a-Scl-70]. 216 (72%) patients fulfilled 1980 ACR SS criteria, and all of them met the novel criteria. With the latter, SS could be additionally diagnosed in 57 more (18%) patients.

Conclusion. The 2013 ACR/EULAR SS classification criteria have much higher sensitivity than the 1980 ACR criteria. The sensitivity of the novel criteria remained at the level of 90% in all, including the earliest, stages of the disease while the ACR criteria allowed to confirm diagnosis of SS in only half of patients with a disease duration of less than 1 year.

Key words: systemic sclerosis; criteria; sensitivity.

For reference: Koneva OA, Ovsyannikova OB, Starovoitova MN, et al. Assessment of the sensitivity of new criteria for systemic sclerosis in Russian patient population. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):361–366 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-361-366>

Системная склеродермия (ССД) — гетерогенное мультисистемное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, патогенез которого включает три основных звена: васкулопатию мелких сосудов, продукцию аутоантител и дисфункцию фибробластов, приводящую к повышенному отложению экстрацеллюлярного матрикса [1, 2].

Таблица 1 Классификационные критерии ССД ACR 1980 г.

Большой критерий:
Проксимальная склеродермия
Малые критерии:
Дигитальные рубчики
Склеродактилия
Базальный пневмофиброз
Достоверный диагноз ССД:
наличие большого критерия или двух малых критериев

Таблица 2 Клинические субтипы ССД по классификации E.C. LeRoy и соавт. (1988)

Диффузная форма	Лимитированная форма
Феномен Рейно	—
Кожа — уплотнение кожи туловища	Кожа — изменения локализируются только в области кистей, лица, предплечий, стоп
Крепитация сухожилий	—
Висцеральные проявления: поражение легких, почек, миокарда, тотальное поражение ЖКТ	В поздних стадиях — развитие ЛАГ, кальцинаты, телеангиэктазии
Наличие a-Scl-70, отсутствие АЦА	Наличие АЦА, отсутствие a-Scl-70
Дилатация капилляров с деструкцией капиллярных петель при капилляроскопии	Дилатация капилляров без деструкции капиллярных петель при капилляроскопии

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, АЦА — антицентромерные антитела, a-Scl-70 — антитела к Scl-70, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

Таблица 3 Критерии «ранней» лимитированной ССД [LeRoy E.C., Medsger T.A., 2001]

Феномен Рейно, зафиксированный врачом, плюс:
— склеродермический тип капилляроскопических изменений или
— ССД-аутоантитела*
Феномен Рейно, не зафиксированный врачом, плюс:
— склеродермический тип капилляроскопических изменений и
— ССД-аутоантитела*

Примечание. * — антитела к центромерам, Scl-70, фибрилларину, PM-Scl, фибриллин, РНК-полимеразе 1 или 3.

Клинические проявления и прогноз ССД очень вариабельны. В большинстве случаев у пациентов имеется различной распространенности и выраженности уплотнение кожи в сочетании с характерными висцеральными проявлениями [3]. На основании распространенности кожных изменений выделяют два основных субтипа ССД — диффузный (с распространением уплотнения кожи выше локтевых и коленных суставов) и лимитированный (с локализацией уплотнения кожи дистальнее локтевых и коленных суставов). Кроме того, в редких случаях наблюдается так называемая висцеральная форма ССД, или ССД без поражения кожи (sine scleroderma), при которой у пациентов имеются типичное поражение внутренних органов, синдром Рейно, аутоантитела без вовлечения кожи [4].

Для постановки диагноза ССД до недавнего времени применялись классификационные критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) 1980 г. (табл. 1) [5]. Целью создания критериев было определение стандартов для включения пациентов с достоверным диагнозом ССД в клинические исследования. Для разработки данных критериев в исследование включались пациенты с продвинутой стадией ССД, что обусловило их высокую специфичность — 98%. В то же время чувствительность оказалась недостаточной для подтверждения диагноза в ранней стадии заболевания (при наличии у пациентов только синдрома Рейно, капилляроскопических изменений и иммунологических нарушений), а также у пациентов с висцеральной формой ССД и приблизительно у 20% пациентов с лимитированным поражением кожи.

С течением времени усовершенствовались лабораторные и инструментальные методы исследования, благодаря которым удалось более детально изучить значение ССД-специфичных антител и капилляроскопических изменений для диагностики и прогноза заболевания.

В 1988 г. E.C. LeRoy и соавт. [4] предложили критерии, дающие возможность выделить два основных клинических варианта: диффузную и лимитированную ССД (табл. 2). Несмотря на то что, помимо ряда клинических параметров, в критерии были включены аутоантитела и капилляроскопические изменения, они также позволяли подтвердить диагноз ССД только при развернутой клинической картине.

В 2001 г. E.C. LeRoy и T.A. Medsger расширили критерии ССД 1988 г., впервые представив концепцию ранней стадии ССД (табл. 3) [6].

Данные критерии давали возможность выявлять пациентов на доклинической стадии ССД и в раннем периоде заболевания при наличии слабо выраженных кожных изменений.

Валидность предложенных критериев была подтверждена в 2008 г. на большой когорте пациентов ($n=586$) с феноменом Рейно. Наличие ССД-специфичных антител и микроангиопатии, выявленной при капилляроскопическом исследовании, было предиктором развития ССД: у 80% пациентов с феноменом Рейно, имеющих и аутоантитела, и капилляроскопические изменения, в течение 15 лет наблюдения отмечалось развитие ССД [7].

Появление новых данных о патогенезе ССД и более современных диагностических возможностей для выявления пациентов на ранней стадии болезни обусловило необходимость пересмотра существующих стандартов диагностики и разработки более чувствительных критериев, позволяющих выявлять данное заболевание при появлении первых признаков и своевременно назначать оптимальную терапию, которая может улучшить прогноз.

Для разработки новых классификационных критериев ССД американским и европейским сообществами ревматологов была создана рабочая группа экспертов.

Новые критерии должны были: 1) выявлять полный спектр клинических форм ССД на самых ранних стадиях болезни так же эффективно, как и при длительно текущем заболевании; 2) включать сосудистые, иммунологические и фиброзные проявления ССД; 3) быть удобными как в повседневной клинической практике, так и в клинических исследованиях.

В результате двух раундов Delphi было отобрано 168 признаков в качестве возможных кандидатов для включения в критерии. После третьего раунда Delphi число признаков было сокращено до 23 [8].

В дальнейшем комиссия из 4 европейских и 4 американских экспертов по ССД путем проведения многокритериального анализа решений сформировала окончательный набор критериев и присвоила каждому признаку предварительный балл (табл. 4). Клинические проявления, входившие в критерии ACR 1980 г., были включены и в новые критерии. Максимально возможный счет по новым критериям составил 28 баллов. Пациенты, набирающие 9 баллов и более, классифицировались как имеющие ССД [9].

Необходимо отметить, что два признака (уплотнение кожи пальцев и дигитальные ишемические изменения) содержат по два клинических проявления. Если у пациента имеются оба, то учитывается признак с большим счетом. Например, если присутствуют и дигитальные рубчики, и язвочки, то признак «дигитальная ишемия» оценивается 3 баллами.

Для валидации критериев в исследование было включено 268 пациентов с установленным экспертами диагнозом ССД, давность болезни у части из них была ≤ 2 лет. Группа контроля состояла из 137 пациентов со склеродермо-подобными заболеваниями (диффузный эозинофильный фасциит, склеромикседема, системная красная волчанка, дерматомиозит, полимиозит, первичный синдром Рейно, смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани, распространенная очаговая склеродермия, нефрогенный системный склероз, диабетическая артропатия). Чувствительность новых критериев составила 91%, специфичность — 92%. При сравнении критериев ACR/EULAR 2013 г. с критериями ACR 1980 г. и E.C. LeRoy и T.A. Medsger 2001 г. на той же когорте пациентов, чувствительность и специфичность новых критериев оказались достоверно выше [9].

В настоящее время в разных странах мира проводится апробация новых классификационных критериев ССД.

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было проведено исследование, целью которого являлось определение чувствительности новых критериев на российской популяции пациентов с ССД.

Материал и методы

В исследование включено 302 пациента с установленным экспертами диагнозом ССД, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2007–2013 гг. Средний возраст пациентов составил 49 ± 13 лет (от 18 до 80 лет), соотношение мужчин и женщин — 1:9 (31 и 271), больных диффузной и лимитированной формами ССД — 1:3 (105 и 197), средняя давность болезни от первого не-Рейно синдрома — $8,2 \pm 7,0$ года (от 6 мес до 36 лет).

Пациентам проводилось физикальное обследование, включавшее оценку кожного процесса (модифицированный кожный счет Роднана, наличие телеангиэктазий) и периферических сосудистых проявлений (наличие синдрома Рейно, дигитальных некрозов, дигитальных рубчиков).

Инструментальное обследование включало в себя широкопольную капилляроскопию ногтевого ложа, рентгенографию или компьютерную томографию органов грудной клетки высокого разрешения, эхокардиографию для определения систолического давления в легочной артерии.

При иммунологическом обследовании иммуноферментным методом определялось содержание ССД-специфических аутоантител (антител к топоизомеразе 1, АЦА).

Результаты

Согласно новым критериям 2013 г. диагноз ССД был установлен 273 (90%), по критериям ACR 1980 г. — 216 (72%) пациентам, при этом все они соответствовали новым критериям. С помощью новых критериев диагноз ССД удалось дополнительно установить еще 57 (18%) пациентам (табл. 5).

Чувствительность новых критериев оставалась на уровне 90% на всех, в том числе самых ранних, сроках бо-

Таблица 4 Классификационные критерии ACR/EULAR 2013 г.

Признак	Подпризнак	Баллы
Проксимальная склеродермия		9
Утолщение кожи	Склередема	2
пальцев кистей	Склеродактилия	4
Дигитальная ишемия	Дигитальные рубчики	3
	Дигитальные язвочки	2
Телеангиэктазии		2
Капилляроскопические изменения		2
ЛАГ или ИПЛ		2
Феномен Рейно		3
ССД-аутоантитела (к Scl-70, центромерам, РНК-полимеразе 3)		3

Примечание. EULAR — Европейская антиревматическая лига, ИПЛ — интерстициальное поражение легких.

Таблица 5 Частота выявления ССД в разные сроки болезни с применением двух видов критериев (n=302), n (%)

Давность ССД	Критерии ACR/EULAR 2013 г.	Критерии ACR 1980 г.	p
От 6 мес до 1 года (n=29)	26 (89,7)	16 (55)	0,033
От 6 мес до 3 лет (n=92)	80 (87)	56 (61)	0,0001
>3 лет (n=210)	193 (92)	160 (76)	0,0000

лезни, в то время как критерии ACR 1980 г. позволяли установить диагноз ССД только половине пациентов с давностью болезни до 1 года.

В группе пациентов, которые не соответствовали критериям ACR 1980 г. и соответствовали критериям ACR/EULAR 2013 г. (n=57), давность ССД составляла 7 ± 6 лет (от 6 мес до 13 лет), у 23 (40%) из них длительность заболевания не превышала 3 лет. Число баллов по новым критериям в данной группе составляло в среднем $11,6 \pm 2$ (от 9 до 18).

Преобладали пациенты с лимитированным поражением кожи (n=49), при этом практически в половине случаев наблюдалась только склередема (49%), в то время как в общей группе данный признак имелся лишь в 23% случаев. В 8 случаях отмечалась диффузная форма болезни, с давностью ССД ≥ 6 лет. Проксимальной склеродермии на фоне длительной патогенетической терапии на момент исследования у данных пациентов уже не было. У 56% пациентов имелись телеангиэктазии, у 91% — капилляроскопические изменения. Обращало на себя внимание, что только у 17% пациентов имелись признаки цифровой ишемии, в то время как в общей группе ишемические нарушения встречались в 47% случаев. По критериям ACR 1980 г. не удалось подтвердить диагноз ССД 40% пациентов с ЛАГ. Частота выявления АЦА была у них в 2 раза выше, чем в общей группе (табл. 6).

Средняя давность ССД в группе пациентов, которые не соответствовали новым критериям, также составляла 7 ± 6 лет (от 6 мес до 27 лет), у 14 (48%) из них длительность заболевания не превышала 3 лет. Число баллов по новым критериям в данной группе составляло в среднем $6,2 \pm 1,3$ (от 3 до 8). Группа состояла преимущественно

из пациентов с лимитированным поражением кожи. У двух больных была диффузная форма заболевания с давностью ССД 7 и 11 лет. В данной группе наблюдались следующие клинические проявления ССД: синдром Рейно (100%), капилляроскопические изменения (86%), утолщение кожи пальцев рук у 1/3 пациентов (преобладали пациенты с плотным отеком — склередемой) и ИПЛ (21%). В то же время отсутствовали проявления цифровой ишемии, редко выявлялись ССД-специфичные аутоантитела (см. табл. 6).

Обсуждение

По данным проведенного исследования, чувствительность критериев ACR/EULAR 2013 г. на российской популяции пациентов оказалась 90% и значительно превысила таковую для критериев ACR 1980 г. (72%). Все пациенты, диагноз которым был установлен по критериям ACR 1980 г., соответствовали новым критериям.

Чувствительность новых критериев была достоверно выше, по сравнению с критериями ACR 1980 г., при разной давности болезни, что позволило подтвердить диагноз ССД пациентам как с продвинутой стадией заболевания, так и в ранние сроки, в то время как по критериям ACR 1980 г. диагноз удалось установить только половине пациентов с давностью болезни до 1 года.

Данные по чувствительности новых критериев на российской популяции пациентов совпадают с результатами исследования F. van den Hoogen и соавт. 2013 г., в которое включались пациенты и с диффузной, и с лимитированной формами болезни (табл. 7) [9]. Аналогичная чувствительность критериев ACR/EULAR 2013 г. зафиксирована и испанскими авторами, несмотря на то что изучаемая

Таблица 6 Частота выявления различных клиничко-лабораторных признаков ССД, n (%)

Признак	Подпризнак	Все пациенты, включенные в исследование (n=302)	Пациенты, соответствующие критериям ACR/EULAR 2013 г. и не соответствующие критериям ACR 1980 г. (n=57)	Пациенты, не соответствующие критериям ACR/EULAR 2013 г. (n=29)
Проксимальная склеродермия		76 (25)	0	0
Утолщение кожи	Склередема	70 (23)	28 (49)	7 (24)
пальцев кистей	Склеродактилия	192 (64)	19 (33)	2 (7)
Дигитальная ишемия	Дигитальные рубчики	79 (26)	4 (7)	0
	Дигитальные язвочки	20 (7)	3 (5)	0
	Дигитальные язвочки+рубчики	42 (14)	3 (5)	0
Телеангиэктазии		134 (44)	21 (56)	1 (3)
Капилляроскопические изменения		276 (91)	52 (91)	25 (86)
ЛАГ и/или ИПЛ	ЛАГ	15 (5)	6 (10)	0
	ИПЛ	185 (61)	19 (33)	6 (21)
	ЛАГ+ИПЛ	35 (12)	2 (3,5)	0
Феномен Рейно		301 (99)	57 (100)	29 (100)
ССД-аутоантитела	a-Scl-70	138 (46)	23 (40)	0
	АЦА	42 (14)	16 (28)	3 (10)
	Scl-70+АЦА	5 (2)	1 (2)	0

Таблица 7 Сравнение чувствительности (%) критериев ACR/EULAR 2013 г. и критериев ACR 1980 г. на разных популяциях пациентов с ССД

Критерии	F. van den Hoogen и соавт., 2013	Careira и соавт., 2014 (Испания)	S. Jordan и соавт., 2014 (Швейцария)	H. Alhajer и соавт., 2014 (Канада)	Собственные данные
ACR 1980 г.	75	65	52,6	88,3	72
ACR/EULAR 2014 г.	91	92	77	98,3	90

популяция включала только пациентов с лимитированной формой заболевания ($n=283$) [10].

Интересным оказался тот факт, что в исследовании P. Careira и соавт. среди пациентов, не соответствующих старым критериям, но соответствующих новым критериям, более часто наблюдались ЛАГ ($p=0,05$) и повышение уровня АЦА ($p=0,03$). Через 12 ± 9 лет наблюдения в изучаемой группе умерло 63 (22%) пациента, преимущественно вследствие тяжелой ЛАГ, из них 25 не соответствовали критериям ACR 1980 г. Таким образом, новые критерии дают возможность диагностировать лимитированную ССД со слабо выраженными проявлениями, которая при длительном течении может приводить к развитию ЛАГ. Повышение качества диагностики может существенно улучшить прогноз за счет своевременного выявления повышения давления в легочной артерии при регулярном наблюдении пациентов.

В нашей когорте больных по критериям ACR 1980 г. также не удалось подтвердить диагноз ССД 40% пациентам с ЛАГ, при этом частота выявления АЦА в группе больных, соответствующих новым критериям и не соответствующих старым, была в 2 раза выше, чем в общей группе.

Обращало на себя внимание, что практически у половины пациентов, которым не удалось подтвердить диагноз по критериям ACR 1980 г., единственным кожным проявлением была склередема (плотный отек кистей).

Известно, что формирование типичной склеродактилии происходит сравнительно поздно, что существенно снижает диагностическую ценность данного признака. Кроме того, при подостром течении заболевания или перекрестных синдромах фаза индукции может не развиваться совсем, и плотный отек сохраняется в течение многих лет. В последние годы данному симптому придается исключительно важное значение для постановки диагноза ССД в ранней стадии заболевания. Наряду с синдромом Рейно, склередема является одним из так называемых «красных флагов», позволяющих врачу заподозрить наличие у пациента ССД и продолжить обследование для подтверждения диагноза [11]. В 2013 г. опубликованы данные предварительного анализа многоцентрового исследования, посвященного очень ранней диагностике ССД (VEDOSS). При оценке 469 пациентов с синдромом Рейно было продемонстрировано, что у больных с плотным отеком кистей достоверно чаще выявлялись типичные капилляроскопические изменения, склеродактилия и телеангиэктазии по сравнению с группой без данного клинического признака [12]. Канадской командой авторов изучался вклад тех или иных признаков в чувствительность новых критериев ССД. На когорте из 724 больных ССД чувствительность новых критериев оказалась 98,3%. При исключении из критериев синдрома Рейно и склеродактилии чувствитель-

ность снижалась до 77%, а при исключении плотного отека кистей и склеродактилии – до 62% [13]. Таким образом, включение в новые критерии склередемы существенно повышает их чувствительность и дает возможность выявить больше пациентов на ранних стадиях заболевания при отсутствии необратимых висцеральных изменений.

Меньшая чувствительность новых критериев (77%) отмечалась в исследовании швейцарских авторов [14]. Это проспективное обсервационное когортное исследование, в которое было включено 312 последовательно поступивших пациентов с диагнозом ССД, установленным двумя экспертами. С помощью критериев 2013 г. диагноз удалось дополнительно установить 80 (25%) пациентам, средний счет у них составил 10 баллов. Среди пациентов, которым не удалось подтвердить диагноз по новым критериям, основными клиническими проявлениями, так же как и в нашем исследовании, были синдром Рейно (91%) и капилляроскопические изменения (64%). Однако, в отличие от швейцарской когорты, среди российских пациентов значительно реже выявлялись аутоантитела (51 и 10% соответственно).

В 2014 г. шведские ученые опубликовали статью, посвященную изучению распространенности и заболеваемости ССД в одном из южных регионов Швеции с применением критериев ACR 1980 г. и ACR/EULAR 2013 г. [15]. Из шведского популяционного регистра было отобрано 990 464 жителей старше 18 лет. Из них выбраны 411 пациентов с достоверной или вероятной ССД и 231 пациент с синдромом Рейно, согласно данным местного регистра здравоохранения. Среди пациентов с ССД старым критериям соответствовали 233, только новым – 62. С использованием новых критериев в группе пациентов с синдромом Рейно удалось подтвердить диагноз ССД еще 7 больным. В результате распространенность ССД увеличилась с 235 (согласно критериям ACR 1980 г.) до 305 (согласно критериям ACR/EULAR 2013 г.) на 1 млн, а заболеваемость – с 14 до 19 на 1 млн.

Имеющиеся на сегодняшний день публикации позволяют предположить, что применение предлагаемых ACR/EULAR критериев приведет к существенным изменениям представлений о ССД как об очень редкой нозологии; позволит идентифицировать более широкий спектр вариантов ССД за счет выявления маломанифестных форм; обеспечит возможность более ранней диагностики тяжелых висцеральных проявлений, что может благоприятно повлиять на прогноз заболевания.

Выводы

На когорте пациентов, наблюдающихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, чувствительность новых классификационных критериев ССД ACR/EULAR 2013 г. оказалась 90%, что позволило установить диагноз ССД на 18% большему числу пациентов, чем с применением критериев

ACR 1980 г. Чувствительность новых критериев оставалась на уровне 90% на всех, в том числе самых ранних, сроках болезни, в то время как критерии ACR 1980 г. позволяли установить диагноз ССД только половине пациентов с давностью болезни до 1 года.

Использование новых критериев было удобным в повседневной клинической практике и подтвердило высокую диагностическую ценность исследования ССД-специфичных аутоантител и широкопальной капилляроскопии ногтевого ложа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева НГ. Системная склеродермия. Москва: Медицина; 1993. С. 7 [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya* [Systemic scleroderma]. Moscow: Meditsina; 1993. P. 7].
2. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis: visions and reality. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1212–6. doi: 10.1093/rheumatology/keh671
3. Гусева НГ. Системная склеродермия. Москва: Медицина; 1993. С. 41–132 [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya* [Systemic scleroderma]. Moscow: Meditsina; 1993. P. 41–132].
4. Leroy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988 Feb;15(2):202–5.
5. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980 May;23(5):581–90. doi: 10.1002/art.1780230510
6. Leroy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001 Jul;28(7):1573–6.
7. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec;58(12):3902–12. doi: 10.1002/art.24038
8. Fransen J, Johnson SR, van den Hoogen F. Items for developing revised classification criteria in systemic sclerosis: results of a consensus exercise. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Mar;64(3):351–7. doi: 10.1002/acr.20679
9. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification Criteria For Systemic Sclerosis: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747–55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
10. Carreira P, Carmona L, Joven B. Performance of the old 1980 ACR and the new ACR-EULAR systemic sclerosis (SSC) classification criteria in patients with limited cutaneous SSC. 3rd Systemic Sclerosis World Congress. *Abstract book*. 2014. P. 8.
11. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirjak L, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1377–80. doi: 10.1136/ard.2008.106302
12. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug 12. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203716 [Epub ahead of print].
13. Alhajeri H, Hudson M, Fritzler M, et al. The 2013 ACR/EULAR Classification Criteria for Systemic Sclerosis Out-perform the 1980 Criteria. Data from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Sep 18. doi: 10.1002/acr.22451 [Epub ahead of print].
14. Jordan S, Maurer B, Toniolo M, et al. New EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. 3rd Systemic Sclerosis World Congress. *Abstract book*. 2014. P. 6.
15. Andresson K, Saxne T, Bergknut C. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ACR criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2014 Oct;73(10):1788–92. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203618. Epub 2013 Jul 29.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной 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.

HLA-B5/51-генотип: связь с клиническими проявлениями болезни Бехчета

Алекберова З.С., Измаилова Ф.И., Гусева И.А., Денисов Л.Н., Глухова С.И., Попкова Т.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:
Земфира Садуллаевна Алекберова;
zalekberova@inbox.ru

Contact:
Zemfira Alekberova;
zalekberova@inbox.ru

Поступила 15.12.2014

Цель — оценить вклад HLA-B5/51 в экспрессию клинических проявлений и степень риска возникновения болезни Бехчета (ББ) в двух этнических группах.

Материал и методы. 146 больных с ББ, соответствующих Международным критериям ICBД, были разделены по этническому признаку на две группы. В группу I включены 86 пациентов из Дагестана (представители 8 этнических народностей этого региона), средний возраст составил $30,7 \pm 9,6$ года, длительность болезни — $8,8 \pm 10,1$ года.

В группу II вошли 60 русских пациентов, не проживающих на территории Дагестана, средний возраст $32,9 \pm 11,1$ года, длительность заболевания — $11,2 \pm 10,1$ года. Все больные обследованы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1990 по 2014 г.

Типирование антигенов HLA класса I осуществляли микролимфоцитотоксическим методом с использованием набора антилейкоцитарных сывороток «Писанс» (Санкт-Петербург).

Результаты. HLA-B5/51 был обнаружен у 87 (59,6%) больных. У мужчин он встречался значительно чаще, чем у женщин (70 и 38% соответственно; $p < 0,01$). Язвы гениталий и узловатая эритема у позитивных по HLA-B5/51 дагестанцев выявлялась значительно чаще (87,3 и 57%), чем у негативных (56,5 и 26%; $p = 0,0019$ и $p = 0,01$ соответственно). Достоверных различий по этим параметрам в русской когорте пациентов с ББ в зависимости от наличия этой аллели не установлено. Риск развития узловатой эритемы у мужчин-дагестанцев с ББ, позитивных по HLA-B5/51, в 2 раза выше, чем у HLA-B5/51-негативных пациентов ($p = 0,054$). Риск возникновения язв гениталий и генерализованного увеита у женщин-дагестанок с HLA-B5/51-носительством оказался выше соответственно в 3,5 ($p = 0,057$) и в 2,7 раза по сравнению с отрицательными по этому гену пациентами. Частота HLA-B5/51 среди дагестанцев составила 73,2%, среди русских — 40%. Кроме того, в нашем исследовании носительство HLA-B5/51 выявлялось преимущественно у пациентов мужского пола. Следовательно, наряду с этнической принадлежностью, при анализе клинических ассоциаций с HLA-B5/51 должен учитываться пол больных.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; этнос; пол; HLA-типирование.

Для ссылки: Алекберова ЗС, Измаилова ФИ, Гусева ИА и др. HLA-B5/51-генотип: связь с клиническими проявлениями болезни Бехчета. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):367–370.

HLA-B5/51 GENOTYPE: AN ASSOCIATION WITH THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF BEHCET'S DISEASE

Alekberova Z.S., Izmailova F.I., Guseva I.A., Denisov L.N., Glukhova S.I., Popkova T.V.

Objective: to estimate the contribution of HLA-B5/51 genotype to the clinical manifestations and risk of Behcet's disease (BD) in two ethnic groups.

Subjects and methods. 146 BD patients fulfilling the International Criteria for BD (ICBD) were divided into two ethnic groups: 1) 86 patients from Dagestan (representatives of 8 ethnic nationalities in this region) with mean age 30.7 ± 9.6 years; disease duration — 8.8 ± 10.1 years; 2) 60 ethnic Russian patients, nonresidents of Dagestan with mean age 32.9 ± 11.1 years; disease duration — 11.2 ± 10.1 years. All patients were examined at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 1990 to 2014.

HLA class I antigens were typed by a microlymphocytotoxic technique using a Gisans anti-leukocyte sera kit (Saint Petersburg).

Results. HLA-B5/51 was detected in 87 (59.6%) patients, much more often in men than in women (70 and 38%, respectively; $p < 0.01$). Genital ulcers and erythema nodosum were significantly more common in HLA-B5/51-positive Dagestani (87.3 and 57%) than in HLA-B5/51-negative ones (56.5 and 26%; $p = 0.0019$ and $p = 0.01$; respectively). There were no significant differences in these signs in the Russian group of patients with BD depending on the presence of this allele. In HLA-B5/51-positive male Dagestani patients with BD, the risk of erythema nodosum was twice as high as that in HLA-B5/51-negative patients ($p = 0.054$). In HLA-B5/51 female Dagestani carriers, the risk of genital ulcers and generalized uveitis proved to be 3.5 ($p = 0.057$) and 2.7 times higher than that in HLA-B5/51 noncarriers. Frequency of HLA-B5/51 was 73.2% among the Dagestanis and 40% among the Russians. Furthermore, this investigation revealed HLA-B5/51 carriage mainly in the male BD patients. Therefore, in addition to ethnicity, gender should be borne in mind when analyzing the clinical associations with HLA-B5/51.

Key words: Behcet's disease; ethnos; gender; HLA typing.

For reference: Alekberova ZS, Izmailova FI, Guseva IA, et al. HLA-B5/51 genotype: An association with the clinical manifestations of Behcet's disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):367–370 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-367-370>

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит мелких и крупных сосудов венозного и артериального русла с мультиорганной патологией.

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют в пользу того, что в генезе ББ генетические факторы играют более важную роль, чем внешнесредовые [1].

Более 30 лет назад японскими учеными была замечена тесная ассоциация HLA-B51 с ББ [2]. Со временем факт генетической предрасположенности при ББ нашел подтверждение в других регионах мира. В 2009 г. были опубликованы результаты метаанализа, где рассматривалась связь HLA-B5/51 с риском развития ББ.

Изучив 4800 больных ББ и 16 289 контрольных лиц (с 1975 по 2007 г.), французские авторы обратили внимание на высокий риск развития ББ у HLA-B5/51-позитивных больных, колебания которого плотно перекрещивались с этническими вариациями пациентов [3].

Именно результаты сравнения частоты заболевания среди разных этнических групп свидетельствуют в пользу первично наследственной природы ББ. К примеру, частота ББ во Франции среди иммигрантов североафриканского происхождения достоверно выше, чем в популяции истинных европейцев, но совпадает с таковой у пациентов в Африке и Азии [4].

Относительный риск развития ББ у HLA-B5/51-позитивных лиц широко колеблется в разных странах и составляет: в Китае – 9,3, в Турции – 9,2, во Франции – 6,7, в Германии – 3,5, в США – 1,3 [5–8].

Согласно нашим более ранним данным, частота HLA-B5/51 у 93 больных с ББ составила 72%. Анализ этнического происхождения пациентов показал, что у жителей Кавказского региона она намного выше, чем у русских с ББ (соответственно 83,8 и 25%; в контроле – 16,6%) [9]. Эти результаты еще раз подтвердили необходимость четкой идентификации этнической принадлежности пациентов, в какой бы стране они ни проживали.

Усредненные показатели частоты HLA-B5/51 в мультикогортах с ББ не могут дать истинного представления о значении этого показателя как генетического маркера заболевания.

На II Евразийском конгрессе ревматологов в Москве (май 2014 г.) проф. Л.Н. Падюков (Швеция) в лекции «Генетика аутоиммунных болезней» обозначил новое направление как «этническая генетика». Этот важный аспект проблемы стал основанием для проведения настоящего исследования.

Целью нашего исследования было оценить вклад HLA-B5/51 в экспрессию клинических проявлений и степень риска ББ в двух этнических группах.

Материал и методы

В исследование включено 146 больных ББ, соответствующих Международным критериям ICBID [10]. В соответствии с целью работы больные были разделены по этни-

ческому признаку на две группы. В группу I включены 86 пациентов из Дагестана (более 8 этнических народностей этого региона), средний возраст составил $30,7 \pm 9,6$ года, длительность болезни – $8,8 \pm 10,1$ года.

В группу II вошло 60 русских с ББ, не проживающих на территории Дагестана, средний возраст $32,9 \pm 11,1$ года, длительность заболевания – $11,2 \pm 10,1$ года. Все больные обследованы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1990 по 2014 г.

Позитивные по HLA-B5/51 женщины в русской группе были старше, чем в группе HLA-B5/51-позитивных дагестанцев, но эти различия недостоверны (табл. 1); существенных различий в длительности болезни также не наблюдалось ($15,8 \pm 11,0$ и $13,8 \pm 9,5$ года соответственно). Мужчины дагестанской и русской когорты также не имели существенных различий по возрасту. Следовательно, анализируемые выше параметры не ассоциировались с носительством HLA-B5/51.

В группе I преобладали пациенты мужского пола (68 мужчин и 18 женщин; соотношение составило 3,7:1). В группе II соотношение мужчин и женщин составляло примерно 1:1 (31 и 29 соответственно).

Типирование антигенов HLA класса I осуществляли при помощи микролимфоцитотоксического теста с использованием набора антилейкоцитарных сывороток «Гисанс» (Санкт-Петербург).

Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения либо как медиана [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. При нормальном распределении для оценки различий использовали t-критерий Стьюдента, при ненормальном – критерий Манна–Уитни. Различия по частоте оценивали с помощью критерия χ^2 .

Результаты

HLA-B5/51 был обнаружен у 87 (59,6%) больных. У мужчин он встречался достоверно чаще, чем у женщин (соответственно 70 и 38%; $p < 0,01$).

В табл. 2 представлена частота клинических признаков ББ у дагестанцев, позитивных и негативных по HLA-B5/51.

Язвы гениталий и узловатая эритема у позитивных по HLA-B5/51 дагестанцев выявлялись значительно чаще (87,3 и 57%), чем у негативных (56,5 и 26%; $p = 0,0019$ и $p = 0,01$ соответственно). Частота клинических проявлений ББ у русских пациентов дана в табл. 3.

Таблица 1 Сравнение возраста больных и длительности ББ в двух этнических группах, позитивных и негативных по HLA-B5/51

Группа	Возраст больных, годы		Длительность заболевания, годы	
	HLA-B5/51 (+)	HLA-B5/51 (-)	HLA-B5/51 (+)	HLA-B5/51 (-)
Дагестанцы:				
всего (n=86)	$31,5 \pm 10,7$	$30,0 \pm 7,8$	$9,2 \pm 7,8$	$8,5 \pm 6,2$
мужчины (n=68)	$31,7 \pm 10,3$	$30,3 \pm 7,5$	$8,4 \pm 7,3$	$7,5 \pm 6,3$
женщины (n=18)	$30,1 \pm 13,4$	$29,7 \pm 8,8$	$13,8 \pm 9,5$	$10 \pm 6,2$
Русские:				
всего (n=60)	$34,5 \pm 11,9$	$33,4 \pm 10,4$	$12,6 \pm 11,4$	$11,5 \pm 9,8$
мужчины (n=31)	$30,9 \pm 10,3$	$29,6 \pm 9,1$	$10,7 \pm 11,4$	$10,1 \pm 9,8$
женщины (n=29)	$40,4 \pm 12,6$	$36,5 \pm 10,6$	$15,8 \pm 11$	$12,7 \pm 8,7$

Примечание. Во всех случаях различия недостоверны.

Достоверных различий сравниваемых параметров в зависимости от наличия HLA-B5/51 у них не выявлено.

Из табл. 4 видно, что частота узловой эритемы у мужчин-дагестанцев с ББ, позитивных по HLA-B5/51, в 2 раза выше, чем у HLA-B5/51-негативных ($p=0,054$). Частота язв гениталий и генерализованного увеита у женщин-дагестанок с HLA-B5/51-носителем соответственно в 3,5 ($p=0,057$) и в 2,7 раза выше, чем у отрицательных по этому гену пациентов. Эти данные указывают на то, что экспрессия клинических проявлений зависит не только от позитивности по HLA-B5/51, но и от этнической принадлежности больных.

Обсуждение

Интерес к генетическим аспектам ББ сохраняется и сегодня [4]. Ассоциация HLA-B5/51 с ББ обсуждается во многих работах [11–13]. При этом уточняется связь этого гена с учетом пола и этнической принадлежности пациентов [4, 7, 14, 15].

На ежегодном конгрессе Американской коллегии ревматологов (ACR) в 2013 г. (Сан-Диего) Y. Yazici представил результаты сравнительного изучения клинических проявлений ББ у больных, проживающих в США ($n=266$) и Японии ($n=93$).

В США HLA-B5/51 при ББ встречался значительно реже (в 9,77% случаев), чем в Японии (34,4%; $p<0,001$).

В нашем исследовании частота HLA-B5/51 тоже различалась в двух этнических популяциях с ББ: среди дагестанцев она составила 73,2%, у русских – 40%.

Среди дагестанцев с ББ, имеющих HLA-B5/51, достоверно чаще диагностировались язвы гениталий и узловая эритема. В русской когорте HLA-B5/51 не влиял на клиническую картину ББ. Эти данные иллюстрируют значение не только HLA-B5/51, но и этнической принадлежности.

Группа ученых из Франции [4] показала, что при ББ HLA-B5/51 чаще встречается у мужчин и ассоциируется с повышенным риском развития язв гениталий, поражения глаз и кожи и сниженным риском возникновения патологии ЖКТ.

Связь HLA-B5/51 с другими фенотипическими признаками не была обнаружена.

На высокий риск развития ББ, обусловленный позитивностью по HLA-B5/51, указывают и японские авторы [14].

Наши данные подтвердили высокий риск развития язв гениталий и узловой эритемы у носителей HLA-B5/51 в дагестанской когорте пациентов с ББ. При этом HLA-B5/51 выявлялся преимущественно у пациентов мужского пола. Связь частоты HLA-B5/51 с полом и этнической принадлежностью пациентов отмечается также у больных ББ в Марокко [11], Ирландии [12] и Японии [15].

На связь HLA-B5/51 с мужским полом указывают ученые из Германии: из 590 больных ББ 58,1% оказались позитивными по этому маркеру, при этом 63,6% из них были мужского пола ($p=0,003$) [16].

Таким образом, при анализе клинических ассоциаций с HLA-B5/51 при ББ следует учитывать не только этническую принадлежность, но и пол больных.

В недавно вышедшей статье M. Ombrello и соавт. [17] еще раз подчеркивается, что HLA-B5/51 является самым значимым фактором риска развития ББ. Используя метод логистической регрессии, авторы продемонстрировали

протективную роль HLA-A03- и HLA-A49-аллелей для HLA-B5/51-положительных индивидуумов [17]. Кроме того, показано, что ряд аминокислот в позициях 67, 97, 116 и 152 достоверно и независимо влияли на риск развития ББ.

В комментариях к упомянутому исследованию G. Wallace [18] пишет, что в будущем важно понять, существуют ли различия между аллелями предрасположенности и теми, что имеют протективные свойства.

И хотя механизм развития ББ остается все еще неясным, идентификацию функциональной роли разных молекул следует рассматривать как новое направление в изучении генетики ББ.

Таблица 2 Частота клинических проявлений ББ (%) у больных дагестанцев, позитивных и негативных по HLA-B5/51

Признак	HLA-B5/51 (+) (n=63)	HLA-B5/51 (-) (n=23)	p
Язвы гениталий	87,3	56,5	0,0019
Поражение кожи:			
псевдопустулез	19	17,4	0,86
узловая эритема	57	26	0,01
Поражение глаз:			
задний увеит	22,2	21,7	0,96
генерализованный увеит	34,9	21,7	0,24
ангиит сетчатки	39,7	26	0,25
Тест патергии	34,4	34,8	0,98
Суставной синдром	65	78	0,243
Поражение ЦНС:			
паренхиматозное	11	8,7	0,746
сосудистое	4,8	8,7	0,49
Поражение ЖКТ	19	21,7	0,78
Поражение сосудов:			
тромбоз глубоких вен нижних конечностей	27	17	0,359

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 3 Частота клинических проявлений ББ (%) у больных русских, позитивных и негативных по HLA-B5/51

Признак	HLA-B5/51 (+) (n=24)	HLA-B5/51 (-) (n=36)	p
Язвы гениталий	79,2	83,3	0,682
Поражение кожи:			
псевдопустулез	16,67	11	0,535
узловая эритема	54,2	47,2	0,598
Поражение глаз:			
задний увеит	16,67	16,67	1
генерализованный увеит	25	13,9	0,28
ангиит сетчатки	25	16,67	0,43
Тест патергии	60,9	51,5	0,49
Суставной синдром	79,2	69,4	0,4
Поражение ЦНС:			
паренхиматозное	8,3	11	0,725
сосудистое	0	2,8	0,41
Поражение ЖКТ	37,5	27,8	0,43
Поражение сосудов:			
тромбоз глубоких вен нижних конечностей	4,2	8,3	0,526

Таблица 4 Частота некоторых клинических проявлений в зависимости от наличия HLA-B5/51 в дагестанской когорте, n (%)

Признак	HLA-B5/51(+)	HLA-B5/51(-)	ОР (95% ДИ)	p
Женщины	n=9	n=9		
Язвы гениталий	7 (77,8)	2 (22,2)	3,5 (0,98–12,48)	0,057
Генерализованный увеит	6 (66,7)	1 (11)	2,67 (1,29–6,91)	0,025
Мужчины	n=54	n=14		
Узловатая эритема	31 (57,4)	4 (28,6)	2,01 (0,85–4,75)	0,054

Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной 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

- Mat C, Yurdakul S, Sevim A, et al. Syndrome: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31:352–61. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.002
- Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, et al. Close association of HLA Bw 51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:1455–8. doi: 10.1001/archophth.1982.01030040433013
- Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, et al. Population-based prevalence study of Behcet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. *Arthritis Rheum*. 2008;58(12):3951–9. doi: 10.1002/art.24149
- Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, et al. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology*. 2012;51(5):887–900. doi: 10.1093/rheumatology/ker428
- Chang Y, Tsai S, Lia O. A genetic study of Behcet's disease in Taiwan Chinese. *Tissue Antigens*. 1987;30:68–72. doi: 10.1111/j.1399-0039.1987.tb01599.x
- Muftuoglu A, Yazici H, Yurdakul S, et al. Behcet's disease: back of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens*. 1981;17:226–30. doi: 10.1111/j.1399-0039.1981.tb00687.x
- Zouboulis Ch, Kotter I, Djawari D, et al. Epidemiological features of Adamantiades–Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J*. 1997;38(6):411–22. doi: 10.3349/ymj.1997.38.6.411
- O'Duffy J, Taswell H, Elverback L. HLA antigens in Behcet's disease. *J Rheumatol*. 1978;3:1–3.
- Голоева РГ, Алекберова ЗС, Гусева ИА, Крылов МЮ. Болезнь Бехчета и ассоциация с антигеном HLA B5. *Терапевтический архив*. 2010;(5):45–50 [Goloeva RG, Alekberova ZS, Guseva IA, Krylov MYu. Behcet's disease and the association with the antigen HLA B5. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;(5):45–50 (In Russ.)].
- Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078–80.
- Choukri F, Chakib A, Himmich H, et al. HLA B51 and B15 alleles confer predisposition to Behcet's disease in Moroccan patients. *Hum Immunol*. 2001;62:180–5. doi: 10.1016/S0198-8859(00)00249-4
- Kilmartin D, Finch A, Asherson R. Primary association of HLA B51 with Behcet's disease in Ireland. *Br J Ophthalmol*. 1997;61:649–53. doi: 10.1136/bjo.81.8.649
- Kang E, Kim JY, Takeuchi F, et al. Associations between the HLA-A polymorphism and the clinical manifestations of Behcet's disease. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R49. doi: 10.1186/ar3292
- Kobashigawa et al. Yokohama 15th Intern. Conference of Behcet's disease. 2012; Abstract book. 2012. P. 117.
- Kobayashi T, Kishimoto M, Swearingen C, et al. Differences in clinical manifestations treatment and, concordance rates with two major sets of criteria for Behcet's syndrome for patients in the USA and Japan: data from a large three-center cohort study. *Mod Rheumatol*. 2013;23(3):547–53. doi: 10.3109/s10165-012-0696-8
- Bonitsis N, Micheli C, Mahr A, et al. Comparison of demographic and clinical characteristics according to HLA B5 states based on the German registry of Adamantiades–Behcet's disease. 15th International Conference on Behcet's Disease. *Abstract book*. 13–15th July 2012; p 5-2-097. P. 118.
- Ombrello M, Kirino Y, de Bakker P, et al. Behcet disease-associated MHC class I reduces implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Jun 17;111(24):8867–72. doi: 10.1073/pnas.1406575111. Epub 2014 May 12.
- Wallace G. HLA-B51 the primary risk in Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Jun 17;111(24):8706–7. doi: 10.1073/pnas.1407307111. Epub 2014 May 29.

Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом

Муравьев Ю.В., Гриднева Г.И., Каратеев Д.Е., Лучихина 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: Юрий Владимирович Муравьев; murawyu@mail.ru

Contact: Yuri Muravyev; murawyu@mail.ru

Поступила 07.11.2014

Цель — оценить безопасность лечения метотрексатом (МТ) в форме раствора для подкожных инъекций больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Включенным в исследование 237 больным РА в рамках протокола РЕМАРКА назначался МТ в форме раствора для подкожных инъекций (Методжект) с оценкой стандартных показателей безопасности лечения.

Результаты. В целом неблагоприятные реакции отмечались у 49 (21%) больных: у 30 (30%) в группе I (с РА длительностью <6 мес) и у 19 (14%) — в группе II (с РА длительностью >6 мес), в большинстве случаев — на фоне достигнутой средней разовой дозы МТ 20,9±3,45 мг/нед. Часто (>1%, но <10%) наблюдались: повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, тошнота, постинъекционные реакции, алопеция, сыпь, кожные реакции в месте введения, инфекции, лейкопения; нечасто (термин ВОЗ, соответствующий 0,1–1%) отмечались: диарея, металлический привкус во рту, абсцесс/инфильтрат мягких тканей, развившийся в отдалении от места инъекции, что привело к отмене МТ у 4,2% больных.

Заключение. Полученные результаты позволяют обсуждать целесообразность подкожного применения МТ до назначения генно-инженерных биологических препаратов, что может не только уменьшить финансовые затраты, но и улучшить безопасность больных.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; безопасность; метотрексат в форме раствора для подкожных инъекций; неблагоприятные реакции; неблагоприятные события.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):371–374.

SAFETY OF USING METHOTREXATE SOLUTION FOR SUBCUTANEOUS INJECTIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Muravyev Yu.V., Gridneva G.I., Karateev D.E., Luchichina E.L.

Objective: to evaluate the safety of treatment with methotrexate (MT) solution for subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. 237 RA patients enrolled in the study within the REMARCA protocol were given MT solution for subcutaneous injections (Metoject) to assess the standard parameters of therapy safety.

Results. Overall, adverse events (AE) were noted in 49 (21%) patients. In 30 (30%) of them RA duration was less than 6 months (Group 1) and in 19 (14%) — more than 6 months (Group 2), in most cases average MT dose was 20.9±3.45 mg/week. Elevation of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels, nausea, postinjection reactions, alopecia, rash, infections, and leukopenia, were common (> 1%, but <10%); diarrhea, metallic taste in the mouth, soft tissue abscess/infiltration developing far from the injection site, were uncommon (the WHO term corresponding to 0.1–1%). AE required MT discontinuation in 4.2% of the patients.

Conclusion. The results of the study allow discussing subcutaneous MT administration before treatment with biologicals, which makes it possible not only to reduce financial expenditures, but also to improve patient safety.

Key words: rheumatoid arthritis; safety; methotrexate solution for subcutaneous injections; adverse events.

For reference: Muravyev YuV, Gridneva GI, Karateev DE, Luchichina EL. Safety of using methotrexate solution for subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):371–374 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-371-374>

Цель исследования — оценить безопасность лечения метотрексатом (МТ) [1–4] в форме раствора для подкожных инъекций больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы

В рамках протокола РЕМАРКА [5] в исследование были включены 237 больных недавно возникшим (ранним) и развернутым РА (в том числе с длительностью РА до 6 мес — 101, более 6 мес — 136). Всем больным назначался МТ в форме раствора для подкожных инъекций (Методжект) в начальной дозе 10 мг/нед, с быстрым увеличением дозы до 20–30 мг/нед. При этом учитывали разо-

вую (мг/нед), кумулятивную (мг), фактическую расчетную (мг/м²) дозы МТ и все неблагоприятные события (НС), как связанные с приемом МТ — неблагоприятные реакции (НР), — так и не связанные с ним. Согласно программе исследования все больные ежемесячно проходили «малое» обследование, включавшее визит к лечащему врачу, анализ крови — общий и биохимический, в сокращенном виде — на содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и креатинина. По показаниям проводились дополнительные анализы крови и мочи, электрокардиография (ЭКГ), рентгенография или компьютерная томография

(КТ) органов грудной клетки, консультации специалистов других профилей (дерматолог, кардиолог и др.). Полученные данные заносились в общую базу. У всех больных, получивших хотя бы одну дозу препарата, регистрировали возникавшие в период его применения НС и/или НР [6, 7]. Лечащий врач заполнял специальный опросник, отражающий: ухудшение самочувствия, появление новых жалоб, значимые (выше или ниже границ нормы) изменения общего и биохимического анализа крови, описание симптомов и времени их возникновения; тяжести их по 4-балльной шкале, кодирование согласно классификации Т. Woodworth и соавт. [8]; стандартизованную оценку причинно-следственной связи с приемом препарата [9] (по следующим градациям: сомнительная, возможная, вероятная и определенная). НС, соответствующие двум последним градациям, именовали «связанные с препаратом» и считали НР. НС, соответствующие 4-й степени тяжести, т. е. серьезные, являлись основанием для госпитализации продления госпитализации либо представляли потенциальную угрозу жизни больного и требовали отмены препарата. НС инфекционного характера, требовавшие применения антибактериальных препаратов и отмены МТ, также считали серьезным.

По частоте возникновения все НР, согласно классификации ВОЗ, разделяли на очень частые (возникают более чем у 10%); частые (у 1–10%); менее частые (у 0,1–1%); редкие (у 0,01–0,1%); очень редкие (менее чем у 0,01% больных). Данные обработаны с помощью программы Statistica 6.0.

Таблица 1 Сводные данные о НР, возникших в период лечения МТ в форме раствора для подкожных инъекций

Характер НР	Число НР, n (%)
Всего	49 (20,7)
Повышение уровня АЛТ:	
1,2–1,5 × ВГН	4 (1,7)
1,6–3,0 × ВГН	4 (1,7)
3,1–8,0 × ВГН	6 (2,5)
>8,0 × ВГН	1 (0,4)
всего	12 (5,1)
Повышение уровня АСТ:	
1,2–1,5 × ВГН	2 (0,8)
1,6–3,0 × ВГН	8 (3,4)
3,1–8,0 × ВГН	1 (0,4)
>8,0 × ВГН	0
всего	10 (4,2)
Тошнота	8 (3,4)
Постдозовые реакции	6 (2,5)
Алопеция	5 (2,1)
Сыпь	5 (2,1)
Кожные реакции в месте введения	3 (1,3)
Инфекции, потребовавшие назначения антибиотиков либо противовирусных препаратов	3 (1,3)
Лейкопения <3,0 × 10 ⁹ /л	3 (1,3)
Диарея	2 (0,8)
Металлический привкус во рту	1 (0,4)
Абсцесс/инфильтрат мягких тканей	1 (0,4)

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы. Сумма по столбцам может превышать значение «всего», так как некоторые НР, например повышение уровней трансаминаз, посчитаны дважды: повышение уровня АЛТ и повышение уровня АСТ.

Результаты

НС зарегистрированы у 113 (48%) больных РА, в том числе у 72 (71,3%) – с недавно возникшим, менее 6 мес (группа I), и у 40 (29,4%) – с давностью более 6 мес (группа II). НС делятся на:

- инфекционные: абсцесс молочной железы – 1, фолликулярная ангина – 1, бронхит – 3, лабиальный герпес – 3, опоясывающий лишай – 2, острое респираторное заболевание (ОРЗ) – 2, пневмония – 3, плеврит – 1, свищ ректальный – 1, фурункул – 1, мочевиная инфекция – 1 (группа I), абсцесс подъязычный – 1, бронхит – 1, лабиальный герпес – 2, инфильтрат ягодицы – 1, пневмония – 2 (группа II);
- аллергологические/иммунологические: постдозовые реакции – 4 в каждой группе;
- кожа/слизистые оболочки: сыпь – 6, алопеция – 3, кожная реакция локальная – 1 (группа I), сыпь – 5, алопеция – 3, кожная реакция локальная – 2, стоматит – 1, конъюнктивит – 1 (группа II);
- сердечно-сосудистые: острый коронарный синдром – 1 в каждой группе, тромбоз бедренной вены – 1 (группа I), острое нарушение мозгового кровообращения – 1 (группа II);
- желудочно-кишечные: тошнота – 13, металлический привкус во рту – 2, диарея – 1 (группа I), тошнота – 2, язва желудка – 2, диарея – 1 (группа II);
- лабораторные: лейкопения – 5, повышение уровня креатинина – 1, повышение уровней АЛТ и АСТ – 13, гипербилирубинемия – 1 (группа I), повышение АЛТ и АСТ – 10 (группа II);
- другие: почечная колика – 1 (группа I), рак яичника – 1 (группа II).

В целом НС, связанные с препаратом, т. е. НР, отмечались у 49 (21%) больных: у 30 (30%) в группе I и у 19 (14%) – в группе II (табл. 1). Большинство НР возникли на фоне достигнутой разовой дозы МТ $20,9 \pm 3,45$ мг/нед (расчетная фактическая доза составляла $11,9 \pm 2,1$ мг/м²).

Из табл. 1 видно, что частыми НР являлись: повышение уровня АЛТ (5,1%), из них редко – повышение >8 ВГН (0,4%); повышение АСТ (4,2%), из них редко – >3 ВГН (0,4%), тошнота – 3,4%; постинъекционные реакции (дурнота, несистемное головокружение в день инъекции) – 2,5%; алопеция – 2,1%; сыпь – 1,7%; кожные реакции в месте введения – 1,3%; инфекции, потребовавшие назначения антибиотиков либо противовирусных препаратов, – 1,3%; лейкопения до $3,0 \cdot 10^9$ /л – 1,3%. К менее частым следует отнести диарею – 0,8%; металлический привкус во рту – 0,4%; абсцесс/инфильтрат мягких тканей, развившиеся в отдалении от места инъекции, – 0,4%.

Мы проследили врачебную тактику в отношении каждого случая НР, возникших на фоне лечения МТ (табл. 2).

Как видно из табл. 2, тактика кратковременного перерыва в приеме препарата ($p=0,02$) или снижения дозировки ($p=0,006$) достоверно чаще использовалась при РА давностью >6 мес. Статистически значимо чаще можно было возобновить лечение в прежней, эффективной дозе МТ также у больных с РА давностью ≥6 мес ($p=0,012$), хотя в этой группе чаще совершались отмены МТ ($p=0,02$).

Таблица 2 Тактика ведения больных при возникновении НР на фоне лечения МТ в форме раствора для подкожных инъекций

№ п/п	Вид врачебной тактики	Всего	Группа I (n=30)	Группа II (n=19)	p
1.	Перерыв в приеме менее 3 нед	10	3	7	0,02
2.	Наблюдение	13	7	6	0,49
3.	Дополнительное лечение	11	8	3	0,39
4.	Снижение дозы	17	6	11	0,006
5.	Возобновление терапии в прежней дозе	6	1	5	0,012
6.	Отмена более чем на 3 нед либо полная отмена	13	4	9	0,018

Примечание. Сумма случаев НР по столбцам больше числа больных с НР, так как у одного и того же больного могло быть несколько НР и тактика врача по каждому случаю, соответственно, также учитывалась отдельно.

В целом МТ был полностью отменен у 13 (5,5%) больных в связи с НС, в том числе у 10 (4,2%) причины отмены связаны с определенными и вероятными НР, обусловленными МТ. В табл. 3 приведены данные об отменах МТ, связанных с НС.

Обсуждение

В России еще не проводилось крупных исследований, посвященных изучению безопасности парентерального применения МТ при РА, и в частности — в форме раствора для подкожных инъекций, интерес к которой в настоящее время значителен. Так, в одной из публикаций, озаглавленной: «Стоит ли применять МТ парентерально?» [10], сообщается, что у одних больных прием МТ в форме таблеток вызывает НР, несмотря на назначение фолатов, а у других такая форма препарата просто не эффективна, что, возможно, связано с фармакокинетическими колебаниями, на которые влияет более низкая абсорбция МТ, характерная для его перорального приема. Преодолеть эти проблемы позволяет парентеральное (внутримышечное или подкожное, особенностью последнего является возможность самостоятельного применения, что гораздо удобнее для больных) назначение МТ. В ряде публикаций убедительно показано, что парентеральное назначение МТ больным РА обеспечивает более высокую эффективность лечения, что позволяет уменьшить потребность в генно-инженерных биологических

препаратах (ГИБП) [11–16]. В нашей работе число НР, возникших во время применения МТ в форме раствора для подкожных инъекций, оказалось сопоставимым с данными, полученными в большом двойном слепом сравнительном исследовании подкожного и перорального применения МТ [4]. Стоит отметить, что число отмен МТ из-за НС в нашем исследовании (5,5%) было почти в два раза меньше, нежели в цитируемой работе (9,9%). Совсем недавно были подтверждены дозозависимые (15 мг/нед) ограничения биодоступности таблетированной формы МТ, которые преодолеваются подкожным назначением препарата [17]. Подкожное применение МТ оказалось малоболлезненным, что повышает приверженность больных этой форме препарата [18]. Более того, специально проведенный анализ показал, что 49% больных РА, получавших МТ подкожно, могут обходиться без ГИБП, но даже если этот показатель будет равен 25% — экономия существенна [19]. Поэтому в проекте национальных рекомендаций целесообразно обсудить необходимость подкожного применения МТ до назначения ГИБП, что позволит не только уменьшить финансовые затраты, но и улучшить безопасность больных

Выводы

1. Применение МТ в форме раствора для подкожных инъекций сопровождалось возникновением НР у 21% больных РА.

Таблица 3 НС, потребовавшие отмены МТ

Больной	Номер группы	Возраст, годы	Доза МТ, мг/нед	Длительность лечения МТ до развития НС, нед	Кумулятивная доза, мг	Связь с препаратом, баллы	Код по Woodworth	Тяжесть НС	Проявления
1. М.	II	62	10	1	10	6	D4	3	Дерматит
2. К.	II	41	25	25	185	0	I2	4	Острое нарушение мозгового кровообращения
3. З.	II	47	25	28	520	9	D4	3	Дерматит
4. П.	II	27	20	12	210	5	I 11	1	«Постдозовые реакции»
5. Ш.	II	72	20	24	670	4	D4	1	Сыпь на коже лица
6. Л.	II	59	25	5	95	7	I 11	2	«Постдозовые реакции»
7. С.	II	56	10	1	10	9	D4	2	Сыпь
8. К.	II	36	20	4	70	7	G8	2	Тошнота
9. К.	I	55	25	25	450	2	—	4	Злокачественное новообразование
10. Ц.	I	58	15	3	25	8	L13	2	Повышение уровней АЛТ, АСТ
11. Б.	I	69	20	13	230	8	G3	3	Дерматит
12. Б.	I	52	25	5	130	6	L13	2	Сыпь, повышение уровня АЛТ
13. С.	I	54	10	4	55	9	K2	2	Лейкопения

2. Частые НР: повышение уровней АЛТ, АСТ, тошнота, постинъекционные реакции (дурнота, несистемное головокружение в день инъекции), алопеция, сыпь, кожные реакции в месте введения, инфекции, потребовавшие назначения антибиотиков либо противовирусных препаратов, лейкопения; нечастые НР: диарея, металлический привкус во рту, абсцесс/инфильтрат мягких тканей, развившиеся в отдалении от места инъекции.

3. Из всех НС, ставших причиной отмены МТ, с препаратом были связаны: сыпь (2,1%), постдозовые реакции (0,8%), тошнота (0,4%), повышение уровней печеночных ферментов (0,4%), лейкопения (0,4%), — и наблюдались эти НР у 4,2% больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Visser K, Katchamart W, Losa E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systemic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1086–93. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094474>
- Todoerti M, Maglione W, Bernero E, et al. Systemic review of 2008–2012 literature and update of recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disease, with focus one rheumatoid arthritis. *Rheumatismo*. 2013;65:207–18.
- Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(4):645–8.
- 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](http://dx.doi.org/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 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.)].
- Муравьев ЮВ. Нежелательные реакции при применении ритуксимаба. В кн.: Насонов Е.Л., редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 258–94 [Murav'ev YuV. Adverse reactions in the application of rituximab. In: Nasjnjv EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituk-simab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: a focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 258–94].
- Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, et al.; CONSORT Group. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2004 Nov 16;141(10):781–8. doi: [10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00009](http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00009)
- 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.
- 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](http://dx.doi.org/10.1038/clpt.1981.154)
- Osman A, Mulherin D. Is parenteral methotrexate worth trying? *Ann Rheum Dis*. 2001;60(4):432. doi: [10.1136/ard.60.4.432](http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.4.432)
- Bharadwaj A, Agrawal S, Batley M, Hammond A. Use of parenteral methotrexate significantly reduces the need for biological therapy. *Rheumatology*. 2008;47:222. doi: [10.1093/rheumatology/kem306](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem306)
- Erkeller-Yuksel FM, Griffin AJ. Parenteral methotrexate really works. *Ann Rheum Dis*. 2003;61 Suppl. 1:209.
- Griffin AJ, Erkeller-Yuksel F. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology*. 2004;43:678. doi: [10.1093/rheumatology/keh110](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh110)
- Węgrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1232–4. doi: [10.1136/ard.2003.011593](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.011593)
- Ward J, Ong V, Hibbitt J, Steuer A. Parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis: a prerequisite for use of biologic agents? *Rheumatology*. 2007;46 Suppl 1:i31–2.
- Thornton C, Ong V, Ward J, et al. Comment on: Use of parenteral methotrexate significantly reduces the need for biological therapy. *Rheumatology*. 2008;47(9):1438. doi: [10.1093/rheumatology/ken250](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken250)
- Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1549–51. doi: [10.1136/annrheumdis-2014-205228](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205228)
- Freundlich B, Kivitz A, Jaffe JS. Nearly pain-free self-administration of subcutaneous methotrexate with an autoinjector: results of a phase 2 clinical trial in patients with rheumatoid arthritis who have functional limitations. *J Clin Rheumatol*. 2014 Aug;20(5):256–60. doi: [10.1097/RHU.0000000000000117](http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000000117)
- Hassanzadeh R, Mangan C, France J, Bawa S. Subcutaneous methotrexate to cut costs? *J Rheumatol*. 2012 Aug;39(8):1764–5. doi: [10.3899/jrheum.120091](http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.120091)

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной 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.

Доложено на заседании экспертов Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».

Распространенность и клинические особенности подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция у пациентов с острым артритом

Елисеев М.С., Владимиров С.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:
Сергей Александрович Владимиров;
ser_vlad@mail.ru

Contact:
Sergei Vladimirov;
ser_vlad@mail.ru

Поступила 13.02.15

Цель — изучить частоту и дать клиническую характеристику подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция (БДПК) у больных острым артритом.

Материал и методы. В исследование включено 150 больных (97 мужчин и 53 женщины) с острым моно- или олигоартритом длительностью не более 2 нед, находившихся на амбулаторном приеме в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Средний возраст — $60,2 \pm 12,0$ года (от 28 до 76 лет). Всем больным проводились пункция воспаленного сустава и идентификация кристаллов в синовиальной жидкости (СЖ) методом поляризационной микроскопии с компенсатором (Olympus CX31-P). Диагноз БДПК устанавливался в соответствии с критериями D. McCarty. Диагноз подагры выставлялся только при обнаружении кристаллов моноурата натрия (МУН) в СЖ.

Результаты и обсуждение. По результатам исследования у 51 (34%) пациента выявлена подагра, у 45 (30%) — БДПК, у 15 (14%) — сочетание подагры и БДПК, у 39 (26%) — другие заболевания: остеоартроз — у 15 (10%), ревматоидный артрит — у 6 (4%), септический артрит — у 5 (3%), псориатический артрит — у 5 (3%), анкилозирующий спондилоартрит — у 2 (1%), травма — 4 (3%), недифференцированный спондилоартрит — у 5 (3%). Среди больных подагрой было 40 мужчин и 11 женщин, среди больных с БДПК — 13 мужчин и 32 женщины. Пациенты с подагрой были моложе, чем с БДПК (соответственно $35,5 \pm 8,9$ и $58,4 \pm 12,8$ года; $p < 0,05$). У 34 (76,3%) больных с БДПК был артрит коленных, у 17 (30,3%) — голеностопных и у 4 (9%) — I плюснефаланговых суставов. Артрит развивался в течение нескольких часов у 90% пациентов с подагрой и у 33,3% больных с БДПК ($p < 0,001$). У больных подагрой достоверно чаще встречался моноартрит, тогда как при БДПК — олигоартрит ($p < 0,05$). Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) у больных подагрой составила в среднем $78,4 \pm 12,5$ мм, при БДПК — $54,32 \pm 22,02$ мм ($p < 0,05$). Средняя длительность артрита у пациентов с БДПК составила $10,3 \pm 3,8$ дня, у пациентов с подагрой — $3,4 \pm 2,1$ дня ($p < 0,05$).

Заключение. БДПК является наиболее частой (60%) причиной острого артрита у женщин и второй по частоте (13%) у мужчин (после подагры). Острый артрит у больных с БДПК развивается медленнее и сохраняется дольше, чем у больных подагрой.

Ключевые слова: острый артрит; подагра; болезнь депонирования пирофосфата кальция.

Для ссылки: Елисеев МС, Владимиров СА. Распространенность и клинические особенности подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция у пациентов с острым артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):375–378.

THE PREVALENCE AND CLINICAL FEATURES OF GOUT AND CALCIUM PYROPHOSPHATE DEPOSITION DISEASE IN PATIENTS WITH ACUTE ARTHRITIS

Eliseev M.S., Vladimirov S.A.

Objective: to study the rate of gout and calcium pyrophosphate deposition disease (CPDD) and to provide their clinical characteristics in patients with acute arthritis.

Subjects and methods. The investigation enrolled 150 patients (97 men and 53 women) with acute mono- or oligoarthritis of no more than 2 weeks' duration who had visited the Outpatient Department of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Their mean age was 60.2 ± 12.0 years (range, 28–76 years). All the patients underwent inflamed joint puncture and synovial fluid (SF) crystal identification by polarized microscopy using an Olympus CX31-P compensator. The diagnosis of CPDD was established in compliance with the criteria elaborated by D. McCarty. Gout was diagnosed only when sodium monourate (SMU) crystals were found in SF.

Results and discussion. The investigation revealed gout in 51 (34%) patients, CPDD in 45 (30%), coincidence of gout and CPDD in 15 (14%), and 39 (26%) patients had other diseases: 15 (10%) — osteoarthritis, 6 (4%) — rheumatoid arthritis, 5 (3%) — septic arthritis, 5 (3%) — psoriatic arthritis, 2 (1%) — ankylosing spondyloarthritis, 4 (3%) — injury, and 5 (3%) — undifferentiated spondyloarthritis. There were 40 men and 11 women among the patients with gout and 13 men and 32 women among those with CPDD. The patients with gout were younger than those with CPDD (35.5 ± 8.9 and 58.4 ± 12.8 years, respectively; $p < 0.05$). In the patients with CPDD, knee, ankle, and first metatarsophalangeal joint arthritis was present in 34 (76.3%), 17 (30.3%), and 4 (9%) cases, respectively. Arthritis developed within a few hours in 90% of the patients with gout and in 33.3% of those with CPDD ($p < 0.001$). Monoarthritis was significantly more common in gout whereas oligoarthritis — in CPDD ($p < 0.05$). Visual analog scale pain intensity averaged 78.4 ± 12.5 mm and 54.32 ± 22.02 mm ($p < 0.05$), duration of arthritis — 10.3 ± 3.8 days and 3.4 ± 2.1 days ($p < 0.05$) in gout and CPDD respectively.

Conclusion. CPDD is the most common (60%) cause of acute arthritis in women and the second most frequent (13%) cause in men (following gout). Acute arthritis develops more slowly and persists for a longer period of time in patients with CPDD than in those with gout.

Key words: acute arthritis; gout; calcium pyrophosphate deposition disease.

For reference: Eliseev MS, Vladimirov SA. The prevalence and clinical features of gout and calcium pyrophosphate deposition disease in patients with acute arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(4):375–378 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-375-378>

Острый артрит — симптом, с которым может столкнуться и врач общей практики, и ревматолог, и хирург, и врач неотложной помощи. При этом своевременно выявленная причина артрита может иметь решающее значение для назначения адекватного лечения. Очевидно, что, например, задержка в диагностике септического артрита может привести к бактериемии и сепсису, деструкции суставов, потребности в хирургическом лечении у ортопеда и даже к смерти. Ошибки в диагностике ревматических заболеваний и, как следствие, в лечении также могут быть основой их серьезных последствий — формирования хронического артрита, эрозивного поражения суставов, обуславливать меньший эффект терапии при позднем ее назначении и больший риск развития коморбидных заболеваний, приводить к снижению трудоспособности и инвалидности.

Известно, что острый артрит считается типичным проявлением подагры, и именно подагра рассматривается как одна из наиболее частых причин острого артрита. Решающим для правильной диагностики подагры является обнаружение кристаллов моноурата натрия (МУН) методом поляризационной микроскопии [1], однако, к сожалению, он не общедоступен, а используемые в настоящее время классификационные критерии характеризуются низкой чувствительностью и специфичностью, особенно при «ранней» подагре (в первые 2 года от дебюта болезни) [2]. Под маской подагры могут скрываться совершенно различные заболевания, например постинфекционные артриты, псориатический артрит, ревматоидный артрит (РА), особенно при полиартикулярном поражении. Наконец, одним из наиболее часто встречаемых клинических вариантов еще одного микрокристаллического артрита — болезни депонирования пирофосфата кальция (БДПК) — является «псевдоподагра» (по новой классификации — «острый артрит»), характеризующаяся внезапным и приступообразным течением артрита, напоминающего подагрический [3]. В свою очередь, БДПК может иметь сходство не только с подагрой, но и с остеоартрозом (ОА), РА, недифференцированным спондилоартритом, что затрудняет ее своевременную диагностику. БДПК сложно отнести к хорошо изученным заболеваниям, хотя ее частота высока и, по данным популяционного исследования, проведенного в Италии, она входит в число четырех наиболее часто встречаемых воспалительных заболеваний суставов наряду с подагрой, РА и псориатическим артритом [4]. Помимо «маскирования», сложность диагностики БДПК можно объяснить низкой чувствительностью и специфичностью лучевых методов выявления хондрокальциноза (ХК), прежде всего, рентгенологических, а также сложностью выявления кристаллов пирофосфата кальция, что является решающим фактором в диагностике заболевания [3, 5].

Целью данной работы было изучить частоту выявления подагры и БДПК у больных острым артритом и дать сравнительную характеристику артрита при подагре и БДПК.

Материал и методы

Исследование проведено как одномоментное. Критерии включения: острый моно- или олигоартрит длительностью ≤ 2 нед, возраст старше 18 лет, отсутствие ранее установленного диагноза ревматического заболевания, согласие на участие в исследовании. Больные с наличием артралгии, но при отсутствии объективных признаков воспаления суставов в исследование не включались.

Включено 150 больных (97 мужчин и 53 женщины), обследованных амбулаторно в ФГБНУ НИИР им. В.А. Наумовой. Средний возраст больных составил $60,2 \pm 12,0$ года (от 28 до 76 лет).

Диагноз подагры выставлялся при обнаружении кристаллов МУН в синовиальной жидкости (СЖ). Диагноз БДПК соответствовал критериям D.J. McCarty [6]. Остальные диагнозы выставлялись на основании соответствующих классификационных критериев.

Всем пациентам проводился клинический осмотр, диагностическая пункция воспаленного сустава (коленный, I плюснефаланговый — ПлФС, голеностопный, локтевой), лабораторные тесты: клинический анализ крови, определение сыровоточного уровня С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), — рентгенография целевых суставов, при подозрении на септический артрит проводился посев СЖ на стерильность. Исследование СЖ на наличие кристаллов осуществлялось методом поляризационной микроскопии с компенсатором (микроскоп Olympus CX31-P).

Регистрировались локализация процесса и число вовлеченных суставов, время развития максимальной интенсивности боли от начала приступа артрита, длительность артрита, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программ Statistica 8.0, «Биостатистика». Применялись методы описательной статистики, критерий χ^2 . Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам исследования у 51 (34%) пациента выявлена подагра, у 45 (30%) — БДПК, еще у 15 (14%) — сочетание подагры и БДПК и у 39 (26%) — другие заболевания, среди которых наиболее частыми были ОА (у 10% пациентов с острым артритом) и РА (4%; табл. 1).

При этом у мужчин наиболее часто диагностировалась подагра, а у женщин — БДПК (табл. 2). И если среди больных подагрой ожидаемо преобладали мужчины, то среди больных БДПК — женщины ($p < 0,05$). Сочетание подагры и БДПК чаще обнаруживалось у мужчин (11%), чем у женщин (1%; $p < 0,05$).

Сопоставление клинических особенностей острого артрита продемонстрировало, что при подагре время наступления пика интенсивности боли не превышает 24 ч в подавляющем большинстве случаев, тогда как при БДПК — только у 1/3 пациентов. У 9% больных с БДПК максимальная выраженность боли наступала только через 2 сут от дебюта артрита (при подагре таких случаев не было; см. табл. 2). У больных подагрой достоверно чаще встречался моноартрит, тогда как при БДПК — олигоартрит ($p < 0,05$). Среднее число припухших суставов не различалось. При этом интенсивность боли по ВАШ у пациентов с подагрой была выше ($p < 0,05$), а длительность артрита — меньше ($p < 0,05$). Кроме того, пациенты с подагрой были достоверно моложе ($p < 0,05$).

Различалась и локализация артрита (см. табл. 2). У пациентов с БДПК наиболее часто и достоверно чаще, чем у пациентов с подагрой, вовлекались коленные суставы (соответственно в 76 и 10% случаев; $p < 0,001$). В то же время при подагре чаще, чем при БДПК, поражались

I ПлФС (78 и 9% соответственно; $p < 0,001$). Поражение голеностопных суставов при обоих заболеваниях было вторым по частоте, и она не различалась при подагре и БДПК. Другие суставы вовлекались намного реже.

Обсуждение

Представленная работа имеет несколько ключевых отличий от других исследований, посвященных изучению причин острого артрита. Так, целью многих предшествующих работ было создание алгоритма диагностического поиска, направленного, прежде всего, на раннюю диагностику септического артрита — наиболее прогностически опасной причины артрита острого [7, 8]. Например, исследование R. Shmerling и соавт. [8], включившее 100 пациентов, имевших по меньшей мере один припухший и болезненный сустав и перенесших диагностическую пункцию, позволило определить, какое исследование СЖ (оценивали чувствительность и специфичность содержания лейкоцитов, полиморфно-ядерных клеток, белка, глюкозы, лактатдегидрогеназы) имеет большую ценность в диагностике септического артрита. Другая работа включала только пациентов ($n=75$), обратившихся в отделение неотложной помощи с подозрением на септический артрит [8]. В нашем случае интерес был продиктован исключительно попыткой выяснить истинную причину острого артрита, причем именно в тех случаях, когда диагноз еще не был верифицирован. К очевидным достоинствам нашей работы следует отнести большое количество включенных в исследование пациентов ($n=150$), сравнительный анализ причин острого артрита у мужчин и женщин, возможность проведения всем больным анализа СЖ методом поляризационной микроскопии, что позволяло с максимальной достоверностью верифицировать наиболее часто встречающиеся микрокристаллические артриты (подагру и БДПК).

Особенностью настоящего исследования можно считать особый контингент больных, так как оно проводилось в ревматологическом учреждении и вероятность направления врачами первичного звена пациентов с другой патологией, например с септическим артритом, была меньшей, чем в широкопрофильном медицинском учреждении. Однако это позволило более детально осветить проблемы диагностики острого артрита именно в ревматологической практике.

Основным результатом исследования стала высокая частота выявления подагры (более чем у 1/3 пациентов) и БДПК (30% пациентов). Кроме того, в 8% случаев отмечалось сочетание указанных заболеваний, что не позволяло установить истинную причину острого артрита в каждом конкретном случае. Высокую частоту подагры отмечали и другие авторы (по данным наиболее крупных исследований, посвященных дифференциальной диагностике причин острого артрита, подагра занимала среди них первое место и ее частота составляла 21–27%) [7–9].

Второй по частоте причиной острого артрита неожиданно оказалась БДПК, причем у женщин она была самой частой причиной острого воспаления (60%). Такой результат резко контрастирует с данными работ, в которых диагноз БДПК либо не фигурировал вовсе [8, 9], либо был крайне редок (3% по данным J.F. Freed и соавт. [10]). Это расхождение может быть связано с двумя причинами.

Так, атаки БДПК могут симулировать приступы подагры, что крайне затрудняет диагностику, особенно при отсутствии возможности проведения поляризационной

микроскопии СЖ. Например, характеристика острого артрита, ассоциированного с кристаллами пирофосфата кальция, данная экспертами EULAR по ключевым позициям, полностью совпадает с таковой при подагре: «...быстрое развитие выраженной боли в суставах, отека и нарушения функции, достигающих максимума в течение 6–24 ч, особенно сопровождающихся эритемой, высоко подозрительно в отношении острого кристаллического воспаления, но не специфично для подагры, подострого артрита с кристаллами пирофосфата кальция» (в соответствующих рекомендациях по диагностике БДПК последняя часть фразы заменена на «острого артрита, обусловленного кристаллами пирофосфата кальция») [3, 11]. Хотя наши результаты позволяют отчасти усомниться в этом (в большинстве случаев при БДПК интенсивность боли достигала максимума на вторые сутки от дебюта артрита, а не в первые 24 ч, как у больных подагрой), вряд ли указанные расхождения могут существенно повлиять на основополагающие позиции диагностики двух заболеваний. Как и при подагре, воспаление суставов при БДПК в большинстве случаев (89%) протекает в виде моно- или олиго-

Таблица 1 Дифференциальная диагностика острого артрита, n (%)

Диагноз	Число пациентов	Пол		p
		м ($n=97$)	ж ($n=53$)	
Подагра	51 (34)	40 (41)	11 (20)	0,043
БДПК	45 (30)	13 (13)	32 (60)	0,023
ОА	15 (10)	11 (11)	4 (8)	0,078
Подагра+БДПК	12 (8)	11 (11)	1 (2)	0,038
РА	6 (4)	2 (2)	4 (8)	0,78
Септический артрит	5 (3)	5 (5)	0	0,131
Псориатический артрит	5 (3)	4 (4)	1 (2)	0,46
Анкилозирующий спондилит	2 (1)	2 (2)	0	0,32
Травма	4 (3)	4 (4)	0	0,178
Недифференцированный артрит	5 (3)	4 (4)	1 (2)	0,39

Таблица 2 Сравнительная характеристика больных подагрой и БДПК

Параметр	Подагра ($n=51$)	БДПК ($n=45$)	p
Мужчины/женщины, n	40/11	13/32	0,023
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	35,5 $\pm$ 8,9	58,4 $\pm$ 12,8	0,028
Длительность артрита, дни, $M \pm \sigma$	3,4 $\pm$ 2,1	10,3 $\pm$ 3,8	0,012
Развитие пика интенсивности боли в первые 24 ч, n (%)	46 (90)	15 (33)	0,0012
Развитие пика интенсивности боли в первые 48 ч, n (%)	5 (10)	26 (58)	0,0008
Развитие пика интенсивности боли более чем через 48 ч, n (%)	0	4 (9)	0,023
Моноартрит, n (%)	42 (82)	29 (64)	0,046
Олигоартрит, n (%)	9 (18)	16 (36)	0,046
Интенсивность боли по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$	78,4 $\pm$ 12,5	54,3 $\pm$ 22,0	0,038
Локализация артрита, n (%):			
коленный сустав	5 (10)	34 (76)	0,00012
голеностопный сустав	25 (49)	17 (38)	0,1943
I ПлФС	40 (78)	4 (9)	0,00014
локтевой сустав	2 (4)	1 (2)	0,48
лучезапястный сустав	0	1 (2)	0,28

артрита и только в 11% — как полиартрит [12, 13]. По нашим данным, острый моноартрит при подагре и БДПК выявлялись с сопоставимой частотой. Различия в локализации хотя и существенны (при БДПК наиболее часто вовлекались коленные и голеностопные суставы, при подагре — I ПлФС), но также не могут быть определяющими, поскольку поражение I ПлФС не редкость и для БДПК [14]. Наконец, возможно сочетание подагры и БДПК, наблюдавшееся не только в нашей настоящей работе, но и в других исследованиях [13]. Таким образом, можно предположить, что есть все предпосылки установления ошибочного диагноза подагры больным с БДПК, особенно в случае гиперурикемии.

Еще более важной причиной представляется сложность диагностики БДПК в целом.

Так, до сих пор нет популяционных данных о распространенности заболевания, а в имеющихся исследованиях использовали в качестве суррогатного диагностического метода выявления ХК результаты рентгенографии, обладающей, как уже было сказано, очень низкой чувствительностью [3]. Тем не менее, даже по результатам таких работ, частота ХК среди европейцев и жителей США среднего и пожилого возраста поразительно высока, составляя 7,0–8,1% для коленных суставов, 10% при исследовании коленных суставов и суставов верхних конечностей, вклю-

чая запястья, и 10,4% при исследовании коленных и тазобедренных суставов [15–17]. При этом у 17% пациентов без рентгенологически подтвержденного ХК кристаллы пирофосфата кальция выявляются при поляризационной микроскопии, что существенно увеличивает вероятность диагноза БДПК [18]. При кристалл-верифицированном диагнозе БДПК ХК выявляется в 29–93% случаев [3]. Для диагностики БДПК можно также использовать ультразвуковой метод выявления ХК [5, 19].

Наблюдавшаяся нами высокая частота выявления БДПК у пациентов с острым артритом позволяет говорить о необходимости более детального обследования таких больных, включая метод поляризационной микроскопии. При этом диагноз подагры не исключает наличия БДПК.

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. Барскова ВГ, Мукагова МВ, Северинова МВ и др. Диагностика подагры. Сибирский медицинский журнал. 2012;(5):132–5 [Barskova VG, Mukagova MV, Severinova MV, et al. Diagnosis of gout. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2012;(5):132–5 (In Russ.)].
2. Taylor WJ, Fransen J, Dalbeth N, et al. Performance of classification criteria for gout in early and established disease. *Ann Rheum Dis*. 2014 Oct 28. pii: annrheumdis-2014-206364. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206364 [Epub ahead of print].
3. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:563–70. doi: 10.1136/ard.2010.139105
4. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):819–28.
5. Barskova VG, Kudaeva FM, Bozhieva LA, et al. Comparison of three imaging techniques in diagnosis of chondrocalcinosis of the knees in calcium pyrophosphate deposition disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(6):1090–4. doi: 10.1093/rheumatology/kes433
6. McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Arthr Rheum*. 1976;19 Suppl 3:275–85. doi: 10.1002/1529-0131(197605/06)19:3+<275::AID-ART1780190702>3.0.CO;2-0
7. Shmerling RH, Delbanco TL, Tosteson AN, et al. Synovial fluid tests. What should be ordered? *JAMA* 1990;264:1009–14. doi: 10.1001/jama.1990.03450080095039
8. Jeng GW, Wang CR, Liu ST, et al. Measurement of synovial tumor necrosis factor-alpha in diagnosing emergency patients with bacterial arthritis. *Am J Emerg Med*. 1997;15:626–9. doi.org/10.1016/S0735-6757(97)90173-X
9. Parker JD, Capell HA. An acute arthritis clinic — one year's experience. *Br J Rheumatol*. 1986;25:293. doi: 10.1093/rheumatology/25.3.293
10. Freed JF, Nies KM, Boyer RS, et al. Acute monoarticular arthritis. A diagnostic approach. *JAMA* 1980;243:2314–6. doi: 10.1001/jama.1980.03300480034021
11. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1301–11. doi: 10.1136/ard.2006.055251
12. Liote F, Lancrenon S, Lanz S, et al. GOSPEL: prospective survey of gout in France. Part I: design and patients characteristics (n=1003). *Joint Bone Spine*. 2012;79:464–70. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.12.006
13. Louthrenoo W, Sukitawut W. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition: a clinical and laboratory analysis of 91 Thai patients. *J Med Assoc Thai*. 1999;82(6):569–76.
14. Кудяева ФМ, Владимиров СА, Елисеев МС и др. Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):405–9 [Kudaeva FM, Vladimirov SA, Eliseev MS, et al. The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):405–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-405-409
15. Ramonda R, Musaccino E, Perissinoto E, et al. Prevalence of chondrocalcinosis in Italian subjects from northeastern Italy. The Pro.V.A. (PROgetto Veneto Anziani) study. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):981–4.
16. Neame RL, Carr AJ, Muir K, et al. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):513–8. doi: 10.1136/ard.62.6.513
17. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, et al. The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association with knee osteoarthritis: the Framingham Study. *J Rheumatol*. 1989;16(9):1241–5.
18. Viriyavejikul P, Wilairatana V, Tanavalee A, et al. Comparison of characteristics of patients with and without calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease who underwent total knee replacement surgery for osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;1(2):232–5. doi: 10.1016/j.joca.2006.08.012
19. Filippou G, Frediani B, Gallo A, et al. A «new» technique for the diagnosis of chondrocalcinosis of the knee: sensitivity and specificity of high-frequency ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(8):1126–8. doi: 10.1136/ard.2007.069344

Динамика уровня кальпротектина, его взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами активности, значение для прогнозирования ответа на терапию у больных ревматоидным артритом на фоне лечения этанерцептом (исследование ЭТАЛОН)

Пчелинцева А.О., Жорняк А.П., Иониченко Н.Г., Панасюк Е.Ю., Ильина А.Е., Андрианова И.А., Губарь Е.Е., Цветкова Е.С., Черкасова М.В., Александрова Е.Н., Денисов Л.Н., 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:
Анна Олеговна Пчелинцева;
medianna1@mail.ru

Contact:
Anna Pchelintseva;
medianna1@mail.ru

Поступила 12.02.15

Цель — проанализировать динамику сывороточной концентрации кальпротектина (КП), ее взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами активности ревматоидного артрита (РА) и значимость исходного уровня КП для прогнозирования терапевтического ответа у больных РА на фоне лечения этанерцептом (ЭТЦ).

Материал и методы. Обследовано 84 пациента с РА умеренной и высокой активности (DAS28 составлял $6,35 \pm 0,92$), с недостаточной эффективностью терапии базисными противовоспалительными препаратами. Больные получали ЭТЦ 50 мг/нед подкожно в течение 24 нед. Для оценки активности РА использовали суставной счет, оценку пациентом боли и общей активности болезни по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценку общей активности болезни врачом по ВАШ, DAS28. Функциональный статус определялся с помощью опросников HAQ и RAPID3. Эффективность лечения оценивали по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR). Сывороточная концентрация КП определялась до начала лечения, на 12-й и 25-й неделях.

Результаты и обсуждение. Обнаружено статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение концентрации КП к 12-й неделе терапии ЭТЦ. В дальнейшем (к 25-й неделе) уровень КП существенно не менялся. Выявлена корреляция КП с СОЭ, уровнем С-реактивного белка, числом припухших суставов, индексом DAS28. Исходный уровень КП не являлся предиктором в достижении ответа на терапию по критериям EULAR и ACR. В группе не ответивших на лечение по критериям EULAR уровень КП к 25-й неделе повышался, тогда как на фоне клинического улучшения он снижался. У больных, достигших 50% и 70% улучшения по критериям ACR, динамика уровня КП была достоверно лучше, чем у остальных пациентов.

Заключение. Терапия ЭТЦ приводила к существенному снижению уровня КП и клинико-лабораторных показателей активности РА. Исходная концентрация КП не являлась предиктором в достижении ответа на лечение ЭТЦ.

Ключевые слова: кальпротектин; СОЭ; уровень С-реактивного белка; ревматоидный артрит; этанерцепт; DAS28; ACR 20/50/70.

Для ссылки: Пчелинцева А.О., Жорняк А.П., Иониченко Н.Г. и др. Динамика уровня кальпротектина, его взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами активности, значение для прогнозирования ответа на терапию у больных ревматоидным артритом на фоне лечения этанерцептом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):379–384.

CHANGES IN CALPROTECTIN LEVEL, ITS RELATIONSHIP TO THE CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS OF DISEASE ACTIVITY AND SIGNIFICANCE FOR PREDICTING THE THERAPEUTIC RESPONSE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH ETANERCEPT

Pchelintseva A.O., Zhorniyak A.P., Ionichenok N.G., Panasyuk E.Yu., Ilyina A.E., Andrianova I.A., Gubar E.E., Tsvetkova E.S., Cherkasova M.V., Aleksandrova E.N., Denisov L.N., Nasonov E.L.

Objective: to analyze changes of serum calprotectin (CP) concentration, its relationship to the clinical and laboratory parameters of rheumatoid arthritis (RA) activity, and the significance of baseline CP level for predicting therapeutic response in RA patients treated with etanercept (ETC).

Subjects and methods. A total of 84 patients with moderate and high RA activity (mean DAS28 $6,35 \pm 0,92$) who had been ineffectively treated with disease-modifying antirheumatic drugs were examined. The patients received ETC 50 mg/week subcutaneously for 34 weeks. To assess RA activity, tender and swollen joint count, pain, patient's and physician's assessment of global disease activity on 100-mm visual analogue scale and DAS28 were used. Functional status was evaluated by HAQ and RAPID3. Treatment efficacy was assessed according to the European League against Rheumatism (EULAR) criteria and the American College of Rheumatology (ACR) criteria. Serum concentration of CP was tested before, 12 and 25 weeks after start of therapy.

Results and discussion. There was a statistically significant ($p < 0.0001$) decrease in CP concentrations after 12 weeks of ETC therapy. Later (after 25 weeks) CP level remained essentially unchanged. CP concentration correlated with erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, swollen joint count, and DAS28. Baseline CP level was not a predictor for achieving the therapeutic response according to the EULAR and ACR criteria. In a group of patients unresponsive to treatment according to the EULAR criteria, CP level rose at 25 weeks whereas it fell during clinical

improvement. In the patients achieving ACR 50 and 70% response, changes of CP level were significantly better than those in the other patients.

Conclusion. ETC therapy caused a considerable reduction of CP level, clinical and laboratory parameters of RA activity. The baseline concentration of CP was not a predictor for achieving the response to ETC treatment.

Key words: calprotectin; erythrocyte sedimentation rate; C-reactive protein level; rheumatoid arthritis; etanercept; DAS28; ACR 20/50/70.

For reference: Pchelintseva AO, Zhornyak AP, Ionichenok NG, et al. Changes in calprotectin level, its relationship to the clinical and laboratory parameters of disease activity and significance for predicting the therapeutic response in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept.

Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(4):379–384 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-379-384>

Введение

Оценка воспалительной активности является важным аспектом ведения пациентов с ревматоидным артритом (РА). К лабораторным признакам воспаления, широко применяемым в клинической практике и научных исследованиях, относятся СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ). Оба параметра используются в составе различных индексов, применяемых для количественной оценки активности РА и эффективности терапии. Следует отметить, что повышение концентрации данных показателей в периферической крови не всегда отражает выраженность синовиального воспаления и в ряде случаев обусловлено другими причинами (например, инфекционными заболеваниями). В связи с этим изучение воспалительных биомаркеров, продуцирующихся в синовиальной оболочке, определение их места в патогенезе РА и возможности использования в качестве предикторов течения болезни и ответа на терапию является важной задачей современной ревматологии [1].

Кальпротектин (КП) относится к семейству лейкоцитарных белков S100. КП — нековалентный гетеродимер с молекулярной массой 36 кДа, состоящий из двух белковых кальций-связывающих молекул S100A8 и S100A9 (MRP14/MRP8, кальгранулин A/B), кодируемых геном, расположенным на хромосоме 1q21. Структурно они представляют собой последовательность «спираль—петля—спираль» и соединяются в центральной части. КП содержит цинк-связывающие домены, благодаря чему обладает антимикробной активностью. КП — основной внутриклеточный белок нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, в цитозоле которых его содержание составляет 40–60% от общего количества протеинов; он практически отсутствует в цитоплазме лимфоцитов. КП — важный медиатор многих регуляторных функций, таких как хемотаксис, активация дегрануляции и фагоцитоза нейтрофилов, ингибция синтеза иммуноглобулинов, пролиферация и дифференцировка клеток [2, 3]. КП относится к группе эндогенных молекул, называемых DAMPs (Damage Associated Molecular Pattern molecules), или аларминами, которые активируют иммунную систему, высвобождаясь из поврежденных тканей или активированных клеток. Алармины играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, включая процессы репарации и ремоделирования сердечной мышцы, кожи и нервной системы. Неконтролируемое и избыточное высвобождение аларминов приводит к нарушению регуляции физиологических процессов и вносит вклад в патогенез воспалительных, аутоиммунных заболеваний, онкогенез и метастазирование рака [4].

КП рассматривается как потенциальный острофазовый маркер при многих воспалительных и аутоиммунных болезнях [5–15]. Получены данные, подтверждающие роль КП при ожирении, сахарном диабете 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваниях [16–18].

Значение КП как маркера синовиального воспаления при РА подтверждено в ряде работ. КП поддерживает хроническое воспаление, активируя эндотелий и усиливая миграцию нейтрофилов в воспаленную синовию [19]. Уровень КП в синовиальной жидкости больных РА значительно выше, чем у пациентов с остеоартрозом [20]; его концентрация в плазме больных РА существенно выше, чем у здоровых лиц [21]. Макрофаги, продуцирующие S100A8/S100A9, обнаруживались в участках суставного хряща, подвергшихся наиболее выраженной деструкции только у пациентов с активным РА [22]. Преимущественно локальное высвобождение КП в синовию подтверждается тем фактом, что уровень биомаркера в синовиальной жидкости более чем в 20 раз превышает его содержание в сыворотке больных РА [20]. Уровень КП коррелирует с клиническими и лабораторными показателями активности РА [19, 21, 23]. Эти результаты позволяют рассматривать КП в качестве потенциального маркера для оценки локального, в том числе и субклинического, воспаления у больных РА.

Важное значение КП как маркера воспаления синовиальной ткани создает предпосылки для продолжения исследований с целью определения его роли в качестве предиктора исхода и ответа на терапию и возможности использования для мониторинга активности болезни.

В 2011–2012 гг. в 10 российских центрах было проведено открытое 6-месячное исследование **ЭТАЛОН** (Локальное открытое многоцентровое наблюдательное исследование качества жизни на фоне лечения **ЭТА**нерцептом больных с активным ревматоидным артритом с неэффективностью базисных противовоспалительных препаратов) [24]. В рамках данной работы у 84 пациентов проанализировано влияние терапии этанерцептом (ЭТЦ) на концентрацию КП сыворотки, взаимосвязь уровня КП с СОЭ, СРБ и клиническими параметрами активности РА, а также возможность использования уровня КП в качестве предиктора ответа на терапию ЭТЦ.

Материал и методы

Обследовано 84 пациента, из них 71 (85%) женщина, с РА умеренной и высокой активности (DAS28 — $6,35 \pm 0,92$). Средний возраст больных был $52 \pm 13,3$ года, средняя длительность болезни — $9,3 \pm 8,3$ года, IgM ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) обнаружены у 68 (81%) и 70 (83%) больных соответственно. Внесуставные проявления РА (преимущественно ревматоидные узлы) имелись у 15 (18%) больных. Метотрексат (МТ) получали 52 (62%), лефлуномид (ЛЕФ) — 22 (26%), другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП) — 9 (11%) пациентов. Глюкокортикоиды (≤ 10 мг/сут) принимали 32 (38%) пациента, предшествующая терапия зарегистрированными или исследуемыми генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) проводилась у 50 (60%) больных. Паци-

енты получали ЭТЦ 50 мг/нед подкожно в течение 24 нед. Для оценки активности болезни использовали суставной счет (68/66 суставов), оценку боли, общую оценку активности болезни больным по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценку активности РА врачом по ВАШ, DAS28. Для оценки функционального статуса применяли опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire) и RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data). Эффективность лечения оценивали по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR). Сывороточная концентрация КП определялась до начала лечения, на 12-й и 25-й неделях (ELISA, BÜHLMANN, Швейцария). В качестве контроля использовали сыворотки 21 здорового донора.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Применялись методы описательной статистики; при представлении результатов использованы характеристики: среднее значение, стандартное отклонение, наименьшее и наибольшее значение, медиана, интерквартильный размах, проценты. При сопоставлении двух зависимых групп по одному признаку значимость различий оценивали по критерию Вилкоксона. Сравнение независимых групп по одному признаку проводили по критерию Манна–Уитни. Взаимосвязь переменных анализировали с помощью метода Спирмена. Для определения прогностической ценности уровня КП в достижении терапевтического ответа, оптимального порогового уровня КП применяли ROC-анализ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Исходная клиничко-лабораторная характеристика больных представлена в табл. 1.

Результаты

Терапия ЭТЦ приводила к статистически значимому снижению как клинических, так и лабораторных параметров активности РА уже ко 2-й неделе лечения. К окончанию исследования 70% ответ по критериям ACR получен у 25 (29,8%), 50% — у 50 (59,5%), 20% — у 64 (76,2%) больных. Суммарный ответ по критериям EULAR (хороший/удовлетворительный) зарегистрирован у 74 (88%) пациентов. Значительно улучшился и функциональный статус: среднее значение HAQ снизилось с $1,48 \pm 0,58$ до $0,99 \pm 0,64$ ($p < 0,0001$), RAPID3 — с $16,6 \pm 4,9$ до $8,8 \pm 5,6$ ($p < 0,0001$). Статистически значимое снижение СОЭ и уровня СРБ отмечено уже ко 2-й неделе лечения ($p < 0,0001$). Между 12-й и 25-й неделями уровень СРБ и СОЭ практически не изменились (см. рисунок). Аналогичная закономерность была обнаружена и для КП, медиана концентрации которого до начала терапии ЭТЦ составила $5,34 [2,12; 10,98]$ мкг/мл, на 12-й неделе — $1,58 [1,16; 4,43]$ мкг/мл, на 25-й неделе — $1,52 [0,92; 3,97]$. Обнаружена зависимость между уровнем КП, СОЭ и концентрацией СРБ. Исходный уровень КП тесно коррелировал с содержанием сывороточного IgM РФ ($r = 0,75$; $p < 0,0001$), тогда как взаимосвязи с концентрацией АЦЦП выявлено не было ($r = 0,16$; $p = 0,24$). Корреляция уровня КП с ЧПС была умеренной, так же как с индексом DAS28. Не выявлена взаимосвязь между концентрацией КП и индексами функциональной недостаточности, за исключением слабой корреляции с RAPID3 на 25-й неделе (табл. 2).

Была определена условная верхняя граница нормального уровня КП, составившая $0,67$ мкг/мл.

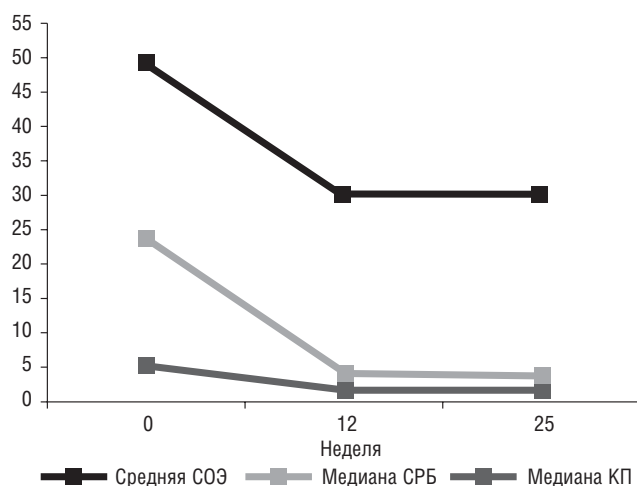
Содержание КП, измеренное до начала лечения ЭТЦ, достоверно не различалось между не ответившими и ответившими на терапию по критериям EULAR и ACR больными (табл. 3).

Исходный уровень КП не имел прогностического значения в достижении ответа на терапию по критериям EULAR (удовлетворительный/хороший ответ) и ACR: ROC-анализ, площадь под кривой (AUC) = $0,41 \pm 0,07$ ($p = 0,18$); 95% доверительный интервал (ДИ) $0,28 - 0,54$ и AUC = $0,65 \pm 0,06$ ($p = 0,12$); 95% ДИ $0,54 - 0,76$ соответственно. Однако при анализе динамики уровня КП у больных, ответивших и не ответивших на терапию, выявлены значительные различия. У больных, достигших улучшения, уровень КП снижался, а у пациентов с неэффективностью терапии он к 12-й неделе не менялся, а к окончанию лечения нарастал. Снижение через 12 и 25 нед у ответивших было более значительным, чем при отсутствии эффекта, но достоверные различия по динамике СРБ наблюдались только через 25 нед (табл. 4).

Таблица 1 Характеристика больных до начала терапии ЭТЦ (n=84), Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Значение
Общая оценка активности РА больным	63 [49; 75]
Боль	63 [48,5; 75]
Общая оценка активности РА врачом	56 [49; 66]
ЧБС/68	19 [13; 27]
ЧПС/66	11 [8; 15]
ЧБС/28	12 [9; 16]
ЧПС/28	9 [7; 12]
HAQ	1,428 [1,125; 1,875]
RAPID3	16,7 [13,5; 20]
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	46 [29; 67]
СРБ, мг/л	23,7 [8,25; 46,8]
IgM РФ, МЕ/мл	122,5 [17,45; 313,15]
АЦЦП, ед/мл	181,2 [43,6; 300]
КП больные, мкг/мл	5,34 [2,12; 10,98]
КП контроль, мкг/мл	4,17 [3,03; 5,57]
DAS28-CO3	6,35 [5,72; 6,81]

Примечание. ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов.



Динамика СОЭ, уровней СРБ и КП

Таблица 2 Взаимосвязь концентрации КП с клиническими и лабораторными параметрами активности РА

Показатель	Неделя		
	0-я	12-я	25-я
ЧБС, 0–68	0,14 (p=0,36)	0,78 (p=0,52)	0,22 (p=0,064)
ЧПС, 0–66	0,24 (p=0,041)	0,28 (p=0,016)	0,34 (p=0,004)
HAQ	-0,41 (p=0,92)	-0,04 (p=0,98)	0,16 (p=0,21)
RAPID3	0,17 (p=0,9)	0,17 (p=0,19)	0,36 (p=0,005)
СОЭ, мм/ч	0,44 (p=0,001)	0,58 (p<0,0001)	0,64 (p<0,0001)
СРБ, мг/л	0,68 (p<0,0001)	0,88 (p=0,001)	0,71 (p<0,0001)
DAS28	0,35 (p=0,003)	0,33 (p=0,004)	0,46 (p<0,0001)

Снижение уровня КП при наличии 50% и 70% улучшения по критериям ACR было достоверно более значительным, чем при отсутствии такого эффекта (табл. 5).

Обсуждение

Принцип лечения до достижения цели предполагает тщательный контроль активности РА. КП, продуцирующийся преимущественно в синовии, потенциально полезен для оценки выраженности локального воспаления и мониторинга эффективности лечения.

Наряду с уменьшением клинических признаков активности, СОЭ и уровня СРБ лечение ЭТЦ обеспечивало существенное снижение концентрации КП. В нашем исследовании СОЭ, уровень СРБ и КП до начала терапии ЭТЦ не позволяли прогнозировать ответ на лечение. Взаимосвязь КП с традиционными воспалительными маркерами нашла подтверждение во многих исследованиях [21, 25, 27]. В то же время данные о прогностическом значении уровня КП в отношении течения болезни и ответа на лечение немногочисленны и неоднозначны. В исследовании L. Andres Cerezo и соавт. [27] у 43 больных ранним РА уровень КП оценивался до и через 3 мес после начала терапии традиционными БПВП. Была обнаружена взаимосвязь между концентрацией КП, уровнем СРБ, DAS28 и ЧПС; содержание КП у больных РА было существенно выше, чем в контрольной группе (p<0,0001). После 3 мес

лечения уровень КП снизился. Снижение КП, но не СРБ, было предиктором уменьшения ЧПС (p=0,001). В другом исследовании [28] уровень КП сыворотки существенно снижался при лечении 139 пациентов с РА ГИБП (инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА – и ритуксимаб – РТМ) по сравнению с 28 больными, получавшими плацебо или неэффективную терапию. Уровень КП не зависел от плацебо-эффекта, в отличие от DAS28 и СРБ. Авторы полагают, что определение уровня КП могло бы быть полезным для прогноза потенциальной эффективности новых антиревматических средств на ранних стадиях клинических исследований. В работе M. Garcia-Arias и соавт. [26] показано, что концентрация КП коррелировала с клиническими и лабораторными параметрами активности РА и снижалась в процессе терапии ИНФ, однако возможность прогнозировать эффективность лечения по исходному уровню КП не была подтверждена. Эти результаты согласуются с данными, полученными в нашем исследовании. Н.В. Hammeг и соавт. [29] анализировали корреляцию различных воспалительных биомаркеров с ультразвуковыми признаками синовита. У 20 пациентов с РА оценивались динамика и взаимосвязь клинических, лабораторных (СОЭ, СРБ, КП, сывороточный амилоид А – САА) параметров активности РА и ультрасонографических показателей синовита (В-режим и энергетический доплер) на фоне терапии АДА. Отмечено значительное

Таблица 3 Исходные уровни КП, СРБ и СОЭ, Ме [25-й; 75-й перцентили], при наличии и отсутствии существенного улучшения по критериям EULAR, 50% и 70% улучшения по критериям ACR

Показатель	Ответ по EULAR		50% улучшение по ACR		70% улучшение по ACR	
	нет	есть	нет	есть	нет	есть
КП, мкг/мл	5,51 [1,91; 9,18]	4,59 [2,16; 11,03]	4,94 [1,88; 9,52]	5,42 [2,12; 10,98]	4,61 [2,01; 10,56]	6,61 [2,98; 11,03]
		p=0,79		p=0,51		p=0,48
СОЭ, мм/ч	52 [36; 62]	45 [28; 68]	50 [34; 66]	42 [28; 68]	50 [34; 68]	36 [24; 56]
		p=0,62		p=0,49		p=0,14
СРБ, мг/мл	33,25 [14,9; 50,4]	21,65 [8,1; 42,6]	26,9 [10,5; 50,4]	20,0 [8,1; 40,6]	26,9 [10,5; 50,4]	21,5 [8,3; 64,9]
		p=0,22		p=0,25		p=0,89

Таблица 4 Динамика уровней КП, СРБ и СОЭ в зависимости от наличия и отсутствия существенного улучшения по критериям EULAR (хороший или удовлетворительный эффект), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Улучшение по EULAR	СОЭ		СРБ		КП	
	12-я неделя	25-я неделя	12-я неделя	25-я неделя	12-я неделя	25-я неделя
Есть	19 [8; 40]	16 [8; 34]	14,6 [4,46; 33,1]	12,6 [3,7; 33,7]	2,67 [0,87; 6,74]	2,87 [0,93; 6,87]
Нет	-9 [-28; 8]	-6 [-18; 4]	14,4 [-2,2; 19,6]	1,4 [-1,3; 14,5]	0,04 [-2,31; 3,23]	-3,16 [-4,94; -4,27]
p	<0,0001	<0,0001	0,27	0,022	0,024	0,02

Таблица 5 Динамика уровня КП в зависимости от ответа по критериям ACR, Me [25-й; 75-й перцентили]

Неделя	50% улучшение по ACR (есть/нет)	70% улучшение по ACR (есть/нет)
12	3,04 [1,1; 7,63] / 0,8 [-0,68; 3,26] p=0,0037	3,19 [1,44; 6,61] / 1,95 [0,3; 4,09] p=0,078
25	3,13 [1,15; 8,79] / 1,52 [-0,48; 4,27] p=0,035	4,1 [1,06; 9,41] / 2,15 [0,06; 5,51] p=0,046

улучшение клинических, лабораторных и ультразвуковых параметров воспалительной активности в результате лечения. Была обнаружена прямая взаимосвязь между концентрацией биомаркеров и ультразвуковыми признаками синовита, причем коэффициент корреляции ультразвукового счета с уровнем КП был выше, чем с СОЭ, СРБ и САА. КП вырабатывается активированными клетками непосредственно в синовии и, вероятно, может лучше отражать выраженность синовиального воспаления, чем СОЭ и СРБ [22].

В нескольких работах была проанализирована взаимосвязь исходного уровня КП с прогрессированием РА. Так, у 145 пациентов с РА содержание КП коррелировало с индексом повреждения суставов: RAAD ($r=0,40$; $p<0,001$) и модифицированным счетом Шарпа ($r=0,43$; $p<0,001$). Ассоциация между КП и индексами Шарпа и RAAD обнаруживалась и после исключения из множественного регрессионного анализа таких переменных, как возраст, пол, СОЭ, содержание СРБ, DAS28 и уровень РФ ($p=0,018$ и $p=0,04$ соответственно) [30]. Содержание КП в плазме коррелировало с деструкцией суставов у 124 больных РА и являлось независимым предиктором прогрессирования РА после 10 лет наблюдения [31]. С другой стороны, в 5-летнем проспективном исследовании 56 пациентов РА исходный уровень КП плазмы коррелировал с активностью болезни, но не являлся независимым предиктором прогрессирования и функциональной недостаточности [25]. Особое практическое значение имеет идентификация прогностических факторов эффективности терапии у больных, нуждающихся в лечении ГИБП.

Эффективность комбинации ЭТЦ+МТ у больных РА изучалась А. Обру и соавт. [32] с использованием протеомного анализа моноклеаров периферической крови. У всех пациентов была выявлена избыточная экспрессия как S100A8, так и S100A9. В группе больных, ответивших на терапию, уровень S100A9 был выше, чем при отсутствии лечебного эффекта. В то же время концентрация S100A8 и КП в обеих группах не различалась. Таким образом, исходный уровень S100A9 был независимым предиктором ответа на терапию ЭТЦ+МТ. Авторы предполагают, что S100A9 может играть роль в формировании ответа на терапию ЭТЦ. В исследовании I.Y. Choi и соавт. [33] изучались прогностическая роль КП в достижении терапевтического ответа и возможность использования биомаркера для мониторинга эффективности лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α (АДА и ИНФ) и РТМ. Исходный уровень КП коррелировал с ЧПС, СОЭ и СРБ, измеренными

до начала лечения. У больных, достигших удовлетворительного/хорошего ответа по критериям EULAR, исходная концентрация КП была достоверно выше, чем у не ответивших на терапию. Высокий начальный уровень КП оказался лучшим предиктором эффективности лечения по сравнению с ЧБС, ЧПС, DAS28, СОЭ и уровнем СРБ во всех группах. При сравнении прогностического значения исходного уровня КП, DAS28 и ЧПС начальная концентрация КП оказалась единственным предиктором эффективности терапии. Уже на 4-й неделе терапии в группах ответивших на лечение отмечено статистически значимое снижение уровня КП, тогда как у больных без эффекта терапии концентрация КП не снижалась. Эти результаты имеют важное практическое значение, позволяя прогнозировать эффективность использования ГИБП на начальном этапе терапии и оценить целесообразность дальнейшего применения биологических препаратов.

Несмотря на то что имеется тесная корреляция между уровнем КП в синовиальной жидкости с его концентрацией в плазме и сыворотке, прямых доказательств синовиального происхождения КП нет. По мнению М. Abildtrup и соавт. [34], ни в одной из опубликованных работ не принимаются во внимание другие факторы, которые могут влиять на уровень КП, такие как инфекционные болезни, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. Таким образом, специфичность КП как маркера активности РА окончательно не установлена в связи с возможным влиянием на его уровень сопутствующих заболеваний.

Хотя взаимосвязь КП и традиционных параметров воспалительной активности при РА можно считать установленной, его роль в качестве предиктора клинического ответа окончательно не определена. Оценка прогностической роли КП при РА требует дальнейшего изучения в длительных проспективных исследованиях. В то же время анализ динамики уровня КП представляется полезным для мониторинга эффективности терапии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Роль лабораторных биомаркеров в оценке эффективности терапии ревматоидного артрита генно-инженерными биологическими препаратами. В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита.

Насонов ЕЛ, редактор. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013.

С. 101–22 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The role of laboratory biomarkers in assessing the effectiveness of the treatment of rheumatoid arthritis genetically engineered biological agents. In: *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii*

- revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 101–22].
2. Ehrchen JM, Sunderkötter C, Foell D, et al. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol.* 2009;86(3):557–66. doi: 10.1189/jlb.1008647
 3. Hsu K, Champaiboon C, Guenther BD, et al. Anti-infective protective properties of S100 calgranulins. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2009;8(4):290–305. doi: 10.2174/187152309789838975
 4. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2711–9. doi: 10.1172/JCI62423
 5. Kane D, Roth J, Frosch M, et al. Increased perivascular synovial membrane expression of myeloid-related proteins in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(6):1676–85. doi: 10.1002/art.10988
 6. Brun JG, Cuida M, Jacobsen H, et al. Sjögren's syndrome in inflammatory rheumatic diseases: analysis of the leukocyte protein calprotectin in plasma and saliva. *Scand J Rheumatol.* 1994;23(3):114–8. doi: 10.3109/03009749409103041
 7. Van Bon L, Cossu M, Loof A, et al. Proteomic analysis of plasma identifies the Toll-like receptor agonists S100A8/A9 as a novel possible marker for systemic sclerosis phenotype. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1585–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205013
 8. Jung SY, Park YB, Ha YJ, et al. Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2010;37(5):1029–34. doi: 10.3899/jrheum.091120
 9. Haga HJ, Brun JG, Berntzen HB, et al. Calprotectin in patients with systemic lupus erythematosus: relation to clinical and laboratory parameters of disease activity. *Lupus.* 1993;2(1):47–50.
 10. Soyfoo MS, Roth J, Vogl T, et al. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009;36(10):2190–4. doi: 10.3899/jrheum.081302
 11. Pepper RJ, Hamour S, Chavele KM, et al. Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2013;83(6):1150–8. doi: 10.1038/ki.2013.2
 12. Aochi S, Tsuji K, Sakaguchi M, et al. Markedly elevated serum levels of calcium-binding S100A8/A9 proteins in psoriatic arthritis are due to activated monocytes/macrophages. *J Amer Acad Dermatol.* 2011;64(5): 879–87. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.049
 13. Kerkhoff C, Voss A, Scholzen TE, et al. Novel insights into the role of S100A8/A9 in skin biology. *Exp Dermatol.* 2012;21(11):822–6. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01571.x
 14. Van Rhee PF, van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ.* 2010;15(341):3369. doi: 10.1136/bmj.c3369
 15. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut.* 2000;47(4):506–13. doi: 10.1136/gut.47.4.506
 16. Healy AM, Pickard MD, Pradhan AD, et al. Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events. *Circulation.* 2006;113(19):2278–84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.607333
 17. Morrow DA, Wang Y, Croce K, et al. Myeloid-related protein 8/14 and the risk of cardiovascular death or myocardial infarction after an acute coronary syndrome in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22) trial. *Am Heart J.* 2008;155(1):49–55. doi: 10.1016/j.ahj.2007.08.018
 18. Peng WH, Jian WX, Li HL, et al. Increased serum myeloid-related protein 8/14 level is associated with atherosclerosis in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2011 May 18;10:41. doi: 10.1186/1475-2840-10-41
 19. Malemud CJ. Myeloid-related protein activity in rheumatoid arthritis. *Int J Inflam.* 2011;2011:580295. doi: 10.4061/2011/580295. Epub 2011 Aug 15.
 20. Berntzen HB, Olmez U, Fagerhol MK, Munthe E. The leukocyte protein L1 in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol.* 1991;20(2):74–82. doi: 10.3109/03009749109165280
 21. Brun JG, Haga HJ, Boe E, et al. Calprotectin in patients with rheumatoid arthritis: relation to clinical and laboratory variables of disease activity. *J Rheumatol.* 1992;19(6):859–62.
 22. Youssef P, Roth J, Frosch M, et al. Expression of myeloid related proteins (MRP) 8 and 14 and the MRP8/14 heterodimer in rheumatoid arthritis synovial membrane. *J Rheumatol.* 1999;26(12):2523–8.
 23. Baillet A, Trocme C, Berthier S, et al. Synovial fluid proteomic fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(4):671–82. doi: 10.1093/rheumatology/kep452
 24. Пчелинцева АО, Панасюк ЕЮ, Рябицева 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]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-639-45
 25. Madland TM, Hordvik M, Haga HJ, et al. Leukocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(6):351–4. doi: 10.1080/030097402320817077
 26. Garcia-Arias M, Pascual-Salcedo D, Ramiro S, et al. Calprotectin in rheumatoid arthritis: association with disease activity in a cross-sectional and a longitudinal cohort. *Mol Diagn Ther.* 2013;17(1):49–56. doi: 10.1007/s40291-013-0016-9
 27. Andres Cerezo L, Mann H, Pecha O, et al. Decreases in serum levels of S100A8/9 (calprotectin) correlate with improvements in total swollen joint count in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4):R122. doi: 10.1186/ar3426
 28. Choi IY, Gerlag DM, Holzinger D, et al. From synovial tissue to peripheral blood: myeloid related protein 8/14 is a sensitive biomarker for effective treatment in early drug development in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2014;9(8):e106253. doi: 10.1371/journal.pone.0106253
 29. Hammer HB, Fagerhol MK, Wien TN, Kvien TK. The soluble biomarker calprotectin (an S100 protein) is associated to ultrasonographic synovitis scores and is sensitive to change in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R178. doi: 10.1186/ar3503
 30. Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, et al. Calprotectin (a major leukocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(8):1093–7. doi: 10.1136/ard.2006.064741
 31. Hammer HB, Odegard S, Syversen SW, et al. Calprotectin (a major S100 leukocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):150–4. doi: 10.1136/ard.2008.103739
 32. Obry A, Lequerre T, Hardouin J, et al. Identification of s100a9 as biomarker of responsiveness to the methotrexate/etanercept combination in rheumatoid arthritis using a proteomic approach. *PLoS One.* 2014;9(12):e115800. doi: 10.1371/journal.pone.0115800
 33. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):499–505. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203923
 34. Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL. Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2015;42:5. doi: 10.3899/jrheum.140628

Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите

Авдеева А.С., Новиков А.А., Александрова Е.Н.,
Каратеев Д.Е., Смирнов А.В., Лучихина Е.Л., 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:
Анастасия Сергеевна Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact:
Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 07.05.15

Цель — оценить взаимосвязь показателей цитокинового профиля с активностью заболевания, уровнем аутоантител, деструктивными изменениями суставов у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА). **Материал и методы.** Обследовано 45 больных ранним РА (в том числе 35 женщин), медиана возраста — 53,5 [46; 59,5] года, длительности заболевания — 7,0 [4,0; 11,5] мес, DAS28 — 5,8 [4,9; 6,4]; 91% больных были позитивны по ревматоидному фактору (РФ), 96% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP. Для количественной оценки рентгенологических изменений использовался модифицированный метод Sharp. **Результаты и обсуждение.** В группе больных с высокой активностью заболевания ($n=30$, DAS28 $>5,1$) регистрировался более высокий уровень (пг/мл) интерлейкина 6 (ИЛ6) — 62,3 [36,1; 127,5] и IP10 — 6367,8 [3682,7; 10691,3], по сравнению с пациентами с умеренной/низкой активностью болезни ($n=15$; DAS28 $\leq 5,1$) — 35,8 [13,4; 64,2] и 3222,6 [1881,0; 5671,9] соответственно ($p<0,05$). Среди пациентов, высокопозитивных по IgM РФ, регистрировался более высокий уровень провоспалительных цитокинов: ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, интерферона γ , фактора некроза опухоли α ; хемокина — моноцитарного хемотаксического белка 1 и факторов роста: ИЛ7 и васкулоэндотелиального фактора роста — 4,8 [2,8; 19,3], 23,0 [7,1; 55,8], 64,2 [41,6; 170,5], 52,2 [30,9; 126,9], 2,4 [0,2; 11,2], 210,8 [119,9; 584,2], 90,7 [42,7; 307,9], 57,5 [26,1; 93,8], 54,9 [37,1; 123,7], 143,3 [70,6; 249,6], по сравнению с негативными/низкопозитивными по IgM РФ пациентами: 2,3 [1,9; 3,1], 4,9 [2,9; 16,8], 24,9 [20,4; 45,4], 25,6 [19,9; 57,1], 0,2 [0,01; 1,65], 94,4 [86,3; 138,9], 37,3 [23,6; 47,7], 20,9 [12,3; 33,9], 32,6 [28,1; 37,8], 74,2 [53,5; 147,6] соответственно ($p<0,05$). **Заключение.** Пациенты с ранним РА имеют достоверные различия показателей цитокинового профиля в зависимости от активности заболевания и уровня аутоантител в сыворотке крови. **Ключевые слова:** ранний ревматоидный артрит; аутоантитела; деструкция суставов; цитокиновый профиль. **Для ссылки:** Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):385–390.

AN ASSOCIATION OF CYTOKINE LEVELS WITH DISEASE ACTIVITY, AUTOANTIBODY LEVELS, AND JOINT DESTRUCTIVE CHANGES IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Avdeeva A.A., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Karateev D.E., Smirnov A.V., Luchikhina E.L., Nasonov E.L.

Objective: to assess the association of cytokine profile measures with disease activity, autoantibody levels, and joint destructive changes in patients with early rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. Forty-five patients, including 35 women, with early RA were examined. Their median age was 53.5 [46; 59.5] years; the duration of the disease — 7.0 [4.0; 11.5] months; DAS28 — 5.8 [4.9; 6.4]; 91 and 96% of the patents were positive for rheumatoid factor (RF) and anticyclic citrullinated peptide antibodies, respectively. Serum cytokine concentrations were estimated using the xMAP multiplex technology. The modified Sharp method was employed to quantify radiographic changes.

Results and discussion. A group of 30 patients with high disease activity (DAS28 >5.1) had higher levels of interleukin (IL)-6 (62.3 [36.1; 127.5] pg/ml) and IP-10 (6367.8 [3682.7; 10691.3] pg/ml) than 15 patients with moderate/low disease activity (DAS28 ≤ 5.1) (35.8 [13.4; 64.2] and 3222.6 [1881.0; 5671.9] pg/ml, respectively, $p < 0.05$).

The patients highly positive for IgM RF had higher levels (pg/ml) of proinflammatory cytokines, such as IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, interferon- γ , and tumor necrosis factor- α ; the chemokine monocyte chemoattractant protein-1 and the growth factors IL-7 and vascular endothelial growth factor (4.8 [2.8; 19.3], 23.0 [7.1; 55.8], 64.2 [41.6; 170.5], 52.2 [30.9; 126.9], 2.4 [0.2; 11.2], 210.8 [119.9; 584.2], 90.7 [42.7; 307.9], 57.5 [26.1; 93.8], 54.9 [37.1; 123.7], and 143.3 [70.6; 249.6] pg/ml) than those who were negative/lowly positive for IgM RF (2.3 [1.9; 3.1], 4.9 [2.9; 16.8], 24.9 [20.4; 45.4], 25.6 [19.9; 57.1], 0.2 [0.01; 1.65], 94.4 [86.3; 138.9], 37.3 [23.6; 47.7], 20.9 [12.3; 33.9], 32.6 [28.1; 37.8], 74.2 [53.5; 147.6], respectively ($p < 0.05$)).

Conclusion. There are significant differences in cytokine profile measures in patients with early RA in relation to disease activity and serum autoantibody levels.

Key words: early rheumatoid arthritis; autoantibodies; joint destruction; cytokine profile.

For reference: Avdeeva AA, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. An association of cytokine levels with disease activity, autoantibody levels, and joint destructive changes in early rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):385–390 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-385-390>

Ревматоидный артрит (РА) — системное воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспали-

ем синовиальной оболочки суставов и прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани [1, 2]. Изучение патогенеза РА,

а следовательно, и разработка схем терапии значительно затруднены в связи с гетерогенностью патогенетических механизмов РА на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях, что определяет многообразие клинических и иммунологических проявлений данного заболевания.

По современным представлениям, в патогенезе РА участвуют различные клетки и эффекторные молекулы иммунной системы, однако ключевую роль в развитии синовиального воспаления и суставной деструкции при РА играют активированные CD4+Т-хелперные (Th) клетки, вызывающие активацию В-лимфоцитов и макрофагов, а также усиление продукции цитокинов [3–5]. Важной особенностью активации CD4+Т-лимфоцитов является поляризация иммунного ответа по Th1-типу с преобладанием синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными. Именно с эффектами провоспалительных цитокинов связывают развитие основных клинических симптомов заболевания: появление воспалительных изменений в суставах, прогрессирование костной и хрящевой деструкции, развитие системных проявлений [5]. Центральное место в развитии воспаления при РА занимают: фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6, ИЛ17, ИЛ8, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и ряд других [6–18]. Уровень провоспалительных цитокинов при РА коррелирует с активностью воспаления и отражает тяжесть заболевания, а также дальнейший прогноз. Однако большинство цитокинов в разные моменты времени могут оказывать стимулирующее или тормозящее влияние на продукцию других цитокинов, в связи с чем в настоящее время существует концепция «цитокиновой сети» [19, 20], согласно которой наблюдается саморегуляция выработки про- и противовоспалительных цитокинов. От баланса между разными функциональными группами цитокинов в конкретный момент времени будут зависеть степень воспаления и выраженность клинических симптомов заболевания, в связи с чем наиболее информативно оценивать цитокиновый профиль в целом. Изучение цитокинового

профиля при раннем РА может позволить разграничить подтипы РА на молекулярном уровне для лучшего понимания механизмов патогенеза заболевания и разработки эффективных методов терапии.

Цель исследования — оценить взаимосвязь показателей цитокинового профиля с активностью заболевания, уровнем аутоантител, деструктивными изменениями суставов у пациентов с ранним РА

Материал и методы

Обследовано 45 больных с ранним РА [21], наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все больные были включены в исследование РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексАта и биологических препаратов при Раннем аКтивном Артритe) [22]. Клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в таблице. Большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительностью заболевания около 7 мес, серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, I или II рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности. До включения в исследование пациенты не получали предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и глюкокортикоидами (ГК).

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Выделены высокопозитивные ($>45,0$ МЕ/мл), низкопозитивные (15,0–45,0 МЕ/мл) и негативные ($\leq 15,0$ МЕ/мл) уровни IgM РФ. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы 17,0 ЕД/мл), а также методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы 5,0 ЕД/мл). Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови: ИЛ1 β , антагонист рецептора ИЛ1 (ИЛ1Ра), ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, эотаксин, основной фактор роста фибробластов (ФРФ-basic), Г-КСФ, ГМ-КСФ, интерферон γ (ИФН γ), ИФН γ -индуцибельный белок (IP10), моноцитарный хемотаксический белок 1 (МХБ1), МИБ1 α , МИБ1 β , тромбоцитарный фактор роста (ТФР) bb, RANTES (хемокин, выделяемый Т-клетками при активации), ФНО α , васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР) — определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex array system (BIO-RAD, США). Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров составила (пг/мл): ИЛ1 β — 10,2; ИЛ1Ра — 1287,4; ИЛ2 — 153,6; ИЛ4 — 10,9; ИЛ5 — 10,6; ИЛ6 — 39,6; ИЛ7 — 287,7; ИЛ8 — 50,2; ИЛ9 — 307,5; ИЛ10 — 554,6; ИЛ12 — 53,6; ИЛ13 — 110,4; ИЛ15 — 66,8; ИЛ17 — 471,3; эотаксин — 1616; ФРФ-basic — 71,8; Г-КСФ — 52,5; ГМ-КСФ — 261,1; ИФН γ — 4298,7; IP10 — 20 219,7; МХБ1 — 280,1; МИБ1 α — 42,7; МИБ1 β — 165,9; ФНО α — 145,9; ВЭФР — 7693,1. Исследуемые сыворотки хранили при -70 °C.

Исходная характеристика пациентов (n=45)

Показатель	Значения
Пол, м/ж, n	10/35
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	53,5 [46,0; 59,5]
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	7,0 [4,0; 11,5]
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), %	11,1/84,4/4,5/0
Функциональный класс (I/II/III/IV), %	24,4/66,7/8,9/0
DAS28, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [4,9; 6,4]
HAQ, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [1,25; 2,0]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	27,0 [9,7; 61,0]
IgM РФ, МЕ/мл	108,0 [32,2; 245,0]
Me [25-й; 75-й перцентили], уровень:	
– негативных, n (%)	4 (8,9)
– низкопозитивных, n (%)	10 (22,2)
– высокопозитивных, n (%)	31 (68,9)
АЦЦП, Ед/мл (n=25), Me [25-й; 75-й перцентили], уровень:	385,1 [200,0; 500,0]
– негативных, n (%)	2 (4,4)
– низкопозитивных, n (%)	3 (6,7)
– высокопозитивных, n (%)	40 (88,9)

Регистрировали число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, общую оценку состояния здоровья больным по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), общую оценку активности болезни врачом по ВАШ. Активность РА определяли по индексам DAS28, SDAI, CDAI.

Для анализа были доступны данные рентгенологического обследования 41 пациента. Для количественной оценки рентгенологических изменений использовался модифицированный метод Шарпа [23].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена, кластерный анализ — методом двухходового объединения. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Концентрации цитокинов были переведены в логарифмы, на рис. 1 представлены натуральные логарифмы медианы их концентраций.

Результаты

У пациентов, включенных в исследование, значения индексов DAS28 (5,8 [4,9; 6,4]), SDAI (36,9 [21,6; 42,6]) и CDAI (30,0 [18,4; 38,8]) соответствовали высокой активности заболевания. При этом число больных с высокой активностью по DAS28 составляло 30 (66,7%), по SDAI — 29 (64,4%) и по CDAI — 29 (64,4%). Повышенный уровень СРБ и СОЭ регистрировались соответственно у 37 (82,2%) и 23 (51,1%) пациентов.

У больных РА отмечался более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ12, ФНО α), хемокинов (IP10, МИБ1 β , ИЛ8) и факторов роста (ИЛ7, ТФР β) по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$; см. рис. 1). Была выявлена положительная корреляция базальных уровней: ИЛ1 β с СРБ ($r=0,32$; $p=0,03$); ИЛ6 с ЧПС28 ($r=0,36$; $p=0,02$), DAS28 ($r=0,41$; $p=0,006$), SDAI ($r=0,36$; $p=0,02$), СРБ ($r=0,48$; $p=0,001$); IP10 с ЧБС28 ($r=0,46$; $p=0,002$), ЧПС28 ($r=0,44$; $p=0,003$), DAS28 ($r=0,46$; $p=0,002$), SDAI ($r=0,49$; $p=0,001$), CDAI ($r=0,49$; $p=0,001$), а также уровня ВЭФР с DAS28 ($r=0,29$; $p=0,049$).

Взаимосвязь показателей цитокинового профиля с активностью заболевания. В зависимости от активности заболевания все пациенты были разделены на две подгруппы: с высокой и умеренной/низкой активностью патологического процесса. В группе больных с высокой воспалительной активностью ($n=30$; DAS28 $>5,1$) регистрировался более высокий уровень ИЛ6 (62,3 [36,1; 127,5]) и IP10 (6367,8 [3682,7; 10691,3]) по сравнению с пациентами с умеренной/низкой активностью болезни (35,8 [13,4; 64,2] и 3222,6 [1881,0; 5671,9] соответственно, $n=15$; DAS28 $\leq 5,1$; $p < 0,05$).

Взаимосвязь с уровнем аутоантител. В зависимости от уровня IgM РФ все больные были разделены на группы: с высокوپозитивным результатом теста ($n=31$) и негативным/низкوپозитивным ($n=14$). Достоверных различий демографических показателей, активности заболевания, уровня острофазовых показателей в этих группах не выявлено. Среди пациентов, высокوپозитивных по IgM РФ, регистрировался более высокий уровень провоспалительных цитокинов: ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ИФН γ , ФНО α ; хемокинов: МХБ1 и факторов роста: ИЛ7 и ВЭФР (4,8 [2,8;

19,3], 23,0 [7,1; 55,8], 64,2 [41,6; 170,5], 52,2 [30,9; 126,9], 2,4 [0,2; 11,2], 210,8 [119,9; 584,2], 90,7 [42,7; 307,9], 57,5 [26,1; 93,8], 54,9 [37,1; 123,7], 143,3 [70,6; 249,6]) по сравнению с негативными/низкوپозитивными по IgM РФ пациентами: 2,3 [1,9; 3,1], 4,9 [2,9; 16,8], 24,9 [20,4; 45,4], 25,6 [19,9; 57,1], 0,2 [0,01; 1,65], 94,4 [86,3; 138,9], 37,3 [23,6; 47,7], 20,9 [12,3; 33,9], 32,6 [28,1; 37,8], 74,2 [53,5; 147,6] соответственно ($p < 0,05$; рис. 2). Необходимо отметить, что все высокوپозитивные по IgM РФ пациенты были высокوپозитивны и по АЦЦП в сыворотке крови. Достоверных различий цитокинового профиля в зависимости от уровня АЦЦП выявлено не было, что, вероятно, связано с малым числом серонегативных по АЦЦП пациентов в нашей группе больных ($n=2$).

Взаимосвязь с деструктивными изменениями суставов.

Эрозии мелких суставов кистей и стоп выявлены у 24 (58,5%) больных. Медиана суммарного счета Шарпа — ван дер Хейде составила 61 [27; 85], количества эрозий — 1 [0; 4], количества сужений суставных щелей — 57 [27; 79]. Была выявлена положительная корреляция числа эрозий с уровнем ИЛ1 β ($r=0,3$; $p=0,04$) и ВЭФР ($r=0,4$; $p=0,007$). В зависимости от наличия эрозивного процесса все пациенты были разделены на две группы. В группе больных с наличием эрозий ($n=24$) регистрировался более высокий уровень ИЛ1 β , ИФН γ и ВЭФР (3,9 [2,9; 16,9], 196,0 [124,3; 663,6] и 154,2 [92,6; 345,9]), а также более низкий уровень МИБ1 α (124,4 [95,8; 166,2]) по сравнению с пациентами без эрозивного поражения суставов: 2,5 [2,3; 3,4], 95,3 [89,9; 222,3], 82,8 [53,5; 143,3] и 166,6 [132,8; 187,2] соответственно ($p < 0,05$).

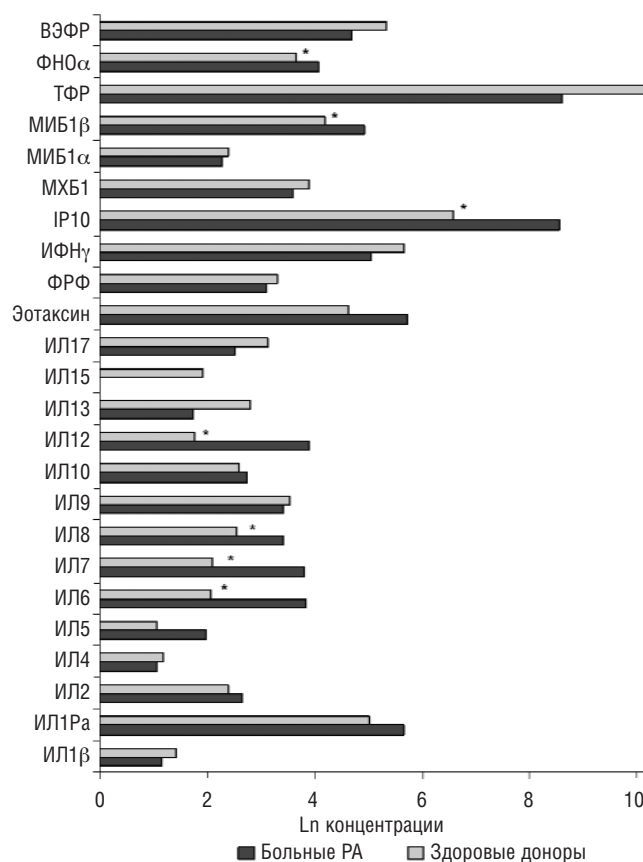


Рис. 1. Цитокиновый профиль больных РА и здоровых доноров; * $p < 0,05$ по сравнению с донорами

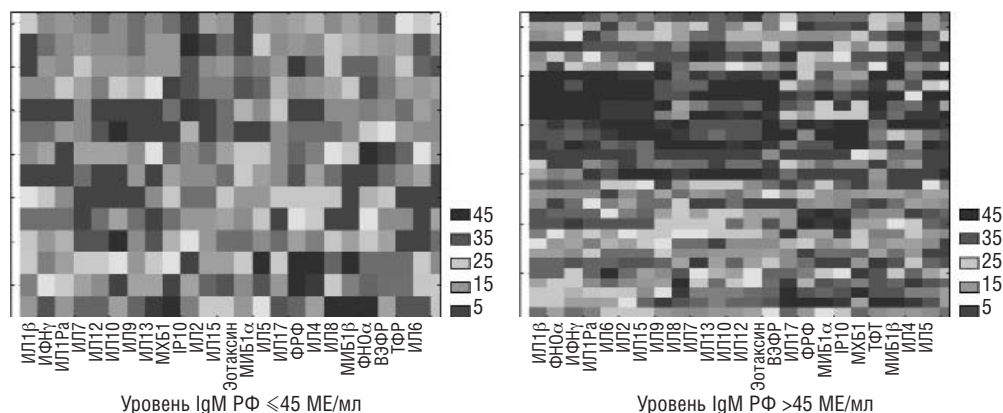


Рис. 2. Цитокиновый профиль пациентов с ранним РА в зависимости от уровня IgM РФ в сыворотке крови

Обсуждение

Результаты настоящего исследования подтверждают данные о наличии тесной взаимосвязи между показателями цитокинового профиля, активностью заболевания, деструктивными изменениями суставов.

Была выявлена взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ1β, ИЛ6), хемокинов (IP10), факторов роста (ВЭФР) и клинико-лабораторными показателями активности заболевания, а также более высокий уровень ИЛ6 и IP10 в группе пациентов с высокой активностью патологического процесса. Сходные данные были получены Р. Alex и соавт. [24], которые сравнили уровень 16 цитокинов (ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ7, ИЛ12p40, ИЛ17, ФНОα, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ13, МХБ1, МИБ1α и ИЛ8) в сыворотках крови 18 пациентов с РА с клинико-лабораторными показателями активности заболевания. Путем проведения кластерного анализа все пациенты были разделены на три кластера: первый кластер составили больные с максимальной активностью заболевания и высокими уровнями провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, второй — пациенты с низкой активностью заболевания и слабо повышенными показателями цитокинового профиля и третий — больные с промежуточными уровнями провоспалительных цитокинов и умеренной активностью болезни. W. Huebner и соавт. [25] проанализировали уровень 22 цитокинов в сыворотках 56 пациентов с ранним РА (длительность заболевания < 6 мес). Путем проведения кластерного анализа все пациенты были разделены на две группы: с высокими уровнями цитокинов и с низкими значениями показателей цитокинового профиля. В первой группе регистрировались более высокие уровни СРБ и СОЭ (1,1 мг/дл и 38,5 мм/ч), чем во второй группе (0,33 мг/дл и 19 мм/ч соответственно). Интерес представляют результаты изучения взаимосвязи уровня IP10 с показателями активности заболевания. IP10 представляет собой хемокин, регулирующий воспаление на нескольких уровнях: индуцирует активацию молекул адгезии, участвует в миграции Т-лимфоцитов, клеток — естественных киллеров и моноцитов в зону воспаления. Регулирует клеточный апоптоз, индуцирует синтез ИЛ8 и CXCL5, а также костимуляторных молекул (CD54, CD80, CD86). Учитывая важное значение IP10 в регуляции воспаления, была предпринята попытка применения моноклональных антител к IP10 у пациентов с РА [26]. Исследуемый препарат продемонстрировал большую клиническую эффективность по сравнению с плацебо через 12 нед после

начала терапии: доля пациентов с 20% улучшением по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) составила 54 и 17%; $p < 0,05$ соответственно; однако достоверных различий по числу пациентов, достигших 50% и 70% улучшения по ACR, выявлено не было.

Также мы проанализировали ассоциацию показателей цитокинового профиля с деструктивными изменениями суставов при раннем РА. В нашей работе была установлена взаимосвязь между эрозивным поражением суставов и повышенным уровнем ИЛ1β и ВЭФР. ВЭФР является одним из основных медиаторов ангиогенеза при РА [27, 28]. Ангиогенезом называют образование нового кровеносного сосуда от уже существующего, что является необходимым для питания растущей ткани. Ангиогенез считается одним из ключевых механизмов развития хронического воспаления при РА, способствующего формированию и поддержанию паннуса, рост которого приводит к деструкции хрящевой и костной ткани [15, 29, 30]. У лабораторных животных было продемонстрировано снижение тяжести артрита при ингибировании ВЭФР-опосредованного ангиогенеза [31–33]. В клетках паннуса в результате быстрого роста развивается локальная гипоксия, вызывающая экспрессию генов проангиогенных белков, путем активации транскрипционных факторов (таких как HIFs — индуцируемый при гипоксии фактор 1). Активация HIFs может также происходить под влиянием провоспалительных цитокинов (в основном ИЛ1β и ФНОα) [34]. ВЭФР также индуцирует миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, что приводит к образованию новых капилляров [34, 35]. В ряде работ показана взаимосвязь между уровнем ВЭФР, активностью и тяжестью заболевания, а также развитием деструкции суставов [36–39]. В работе S. Ballara и соавт. [36] при исследовании сывороток 44 пациентов с РА была установлена корреляционная взаимосвязь уровня ВЭФР с СРБ ($r = 0,49$; $p = 0,001$) и динамикой индекса Sharp через 1 год после начала терапии ($r = 0,57$; $p = 0,004$). G. Clavel и соавт. [37] продемонстрировали корреляцию уровня ВЭФР с прогрессированием суставной деструкции (по динамике индекса Шарпа при анализе 310 пациентов), а также более высокий уровень данного показателя у пациентов с выраженными деструктивными изменениями суставов ($p < 0,05$). Сходные данные о взаимосвязи уровня ВЭФР с прогрессированием суставной деструкции были получены L. Knudsen и соавт. [38] при оценке уровней лабораторных маркеров в сыворотках 20 пациентов с РА на фоне терапии инфликсимабом и метотрексатом.

Отдельно мы проанализировали взаимосвязь показателей цитокинового профиля с уровнями аутоантител в сыворотке крови. Был продемонстрирован более высокий уровень провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста среди пациентов, серопозитивных по IgM РФ. Сходные данные были представлены W. Hueber и соавт. [25], изучавшими показатели цитокинового профиля у 56 пациентов с ранним РА. Авторами было выделено два кластера: с высоким и низким уровнем показателей цитокинового профиля. Среди пациентов, составивших первый кластер, регистрировались повышенные значения IgM РФ (285,0 МЕ/мл) и АЦЦП (472,2 Ед/мл) по сравнению с пациентами второй группы (32,1 и 28,0 соответственно; $p < 0,05$). Отдельно необходимо остановиться на данных H. Kokkonen и соавт. [40], которые исследовали образцы сывороток 86 пациентов с РА, полученные в среднем за 3,3 года до дебюта заболевания. До появления клинических признаков РА концентрация провоспалительных цитокинов была повышена у 50 пациентов; регистрировалась взаимосвязь между уровнем АЦЦП и Th2- ($\chi^2 = 14,6$; $p < 0,0001$), Th1- ($\chi^2 = 5,6$; $p < 0,05$) и Th17-цитокинами ($\chi^2 = 4,06$; $p < 0,05$). Частота повышения уровня цитокинов и факторов роста увеличивалось к дебюту заболевания, однако уже за 3 года до начала болезни регистрировалось повышение уровней ИЛ1 β , ИЛ9, ИЛ10, эотаксина, ГМ-КСФ, ФРФ, IP10. Авторы установили корреляционную взаимосвязь между уровнем IgM РФ и концентрацией ВЭФР, Г-КСФ, МХБ1 ($r = 0,48$), а также более высокий уровень ИЛ1 α , ИЛ5, ИЛ9, ИЛ13, ИЛ17 в группе пациентов, серопозитивных по IgM РФ.

Повышение уровня аутоантител и провоспалительных цитокинов за несколько лет до развития клинических проявлений РА отмечалось и в других работах. Предполагают, что начало терапии именно в этот период может значительно улучшить исход болезни, а возможно, даже предотвратить ее развитие. J. Sokolove и соавт. [41] проанализировали уровень антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) и провоспалительных цитокинов в образцах сывороток, взятых у пациентов до развития типичных клинических проявлений заболевания. По данным авторов, наличие АЦБ ассоциируется с развитием субклинического воспаления, проявляющегося повышением уровня ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, что впоследствии ведет к развитию типичных клинических проявлений РА. Была установлена взаимосвязь между повышением уровня и расширением спектра выявляемых АЦБ и содержанием провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. В нашей работе была выявлена взаимосвязь между уровнем IgM РФ и содержанием основных провоспалительных цитокинов в сыворотке, однако необходимо учитывать, что все пациенты, высокопозитивные по IgM РФ, были также высокопозитивны по АЦЦП. Нам не удалось проанализировать взаимосвязь уровня АЦЦП с содержанием провоспалительных

цитокинов в связи с малым количеством серонегативных по АЦЦП пациентов в нашей группе больных.

Отдельно необходимо обсудить влияние высокой концентрации IgM РФ на уровень показателей цитокинового профиля. W. Hueber и соавт. [25] проанализировали уровни провоспалительных цитокинов в сыворотках пациентов с удаленным РФ. В ряде образцов были выявлены достоверно более низкие значения показателей цитокинового профиля, однако при детальном изучении уровней провоспалительных цитокинов в сыворотках пациентов, высокопозитивных по РФ, у части из них были выявлены крайне низкие уровни ряда исследуемых показателей. P. Eastman и соавт. [42] не отметили существенного влияния высоких концентраций IgM РФ на точность определения содержания цитокинов в сыворотке крови и синовиальной жидкости при использовании мультиплексных технологий. Следует отметить, что удаление/блокировка ряда антител может привести к значительному снижению определяемых уровней всех исследуемых биомаркеров. H. Kokkonen и соавт. [40], проводившие удаление/блокировку IgM РФ из плазмы крови, используя HeteroBlock и протеин-L, согласно рекомендациям K. Raza и соавт. [43], установили, что данные, полученные после использования этих реагентов, не поддаются сопоставлению. В этой же работе методом «mismatch simplex sandwich» убедительно показано отсутствие влияния IgM РФ на результаты исследований при использовании оригинальных реагентов Bio-Plex Pro Human Cytokine Standard Group I 27-Plex. Представленные данные свидетельствуют, что при определении цитокинов в биологических жидкостях пациентов с РА технологией xMAP использование магнитных микросфер, автоматизированной отмывки и большая степень разведения сыворотки приводят к кардинальному снижению влияния IgM РФ на результаты исследования.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между показателями цитокинового профиля, активностью заболевания и развитием деструктивных изменений суставов при раннем РА. Также необходимо подчеркнуть, что потенциально более тяжелое течение заболевания у серопозитивных по IgM РФ и АЦБ пациентов, видимо, связано с более высокими уровнями провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста в данной группе больных.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. ЕЛ Насонова, ВА Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекоменда-

1. дации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010].
3. Choy E. Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:510–8.
4. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;344:907–16. doi: 10.1038/nature01661

5. McInnes I, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:429–42. doi: 10.1038/nri2094
6. Dayer J, Beutler B, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med*. 1985;162(6):2163–8. doi: 10.1084/jem.162.6.2163
7. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1717–25. doi: 10.1056/NEJM199606273342607
8. Schottelius AJ, Moldawer LL, Dinarello CA, et al. Biology of tumor necrosis factor- α -implications for psoriasis. *Exp Dermatol*. 2004;13(4):193–222. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00205.x
9. Victor FC, Gottlieb AB, Menter A. Changing paradigms in dermatology: tumor necrosis factor α (TNF- α) blockade in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Dermatol*. 2003 Sep-Oct;21(5):392–7. doi: 10.1016/j.clindermatol.2003.08.015
10. Taha A, Grant V, Kelly R. Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases. *Postgrad Med J*. 2003;79(929):159–63. doi: 10.1136/pmj.79.929.159
11. Rothe L, Collin-Osdoby P, Chen Y, et al. Human osteoclasts and osteoclast-like cells synthesize and release high basal and inflammatory stimulated levels of the potent chemokine interleukin-8. *Endocrinology*. 1998;139(10):4353–63.
12. Romano M, Polentarutti N, Fruscella P, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity*. 1997;6:315–25. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80334-9
13. Lally F, Smith E, Filer A, et al. A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3460–9. doi: 10.1002/art.21394
14. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370:1861–74. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60784-3
15. Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4(Suppl. 3):81–90. doi: 10.1186/ar575
16. Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Osteoclasts. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:203. doi: 10.1186/ar2110
17. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, et al. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone*. 2003;32:1–7. doi: 10.1016/S8756-3282(02)00915-8
18. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1521–9. doi: 10.1002/art.11143
19. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell*. 1996;85:307–10. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81109-5
20. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:397–440. doi: 10.1146/annurev.immunol.14.1.397
21. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580–8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
22. 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 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.)].
23. Van der Heijde D, Boers M, Lassere M. Methodological issues in radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999;26:726–30.
24. Alex P, Szodoray P, Knowlton N, et al. Multiplex serum cytokine monitoring as a prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Clin Exper Rheumatol*. 2007;25:584–92.
25. Hueber W, Tomooka B, Zhao X, et al. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: anti-citrulline autoreactivity is associated with up regulation of proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:712–9. doi: 10.1136/ard.2006.054924
26. Yellin M, Paliienko I, Balanescu A, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of mdx-1100, a fully human anti-cxcl10 monoclonal antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1730–9. doi: 10.1002/art.34330
27. Astry B, Venkatesha S, Moudgil K. Temporal cytokine expression and the target organ attributes unravel novel aspects of autoimmune arthritis. *Indian J Med Res*. 2013;138:717–31.
28. Каратеев ДЕ. Ангиогенез при ревматоидном артрите. Вестник РАМН. 2003;7:47–51 [Karateev DE. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Vestnik RAMN*. 2003;7:47–51 (In Russ.)].
29. Marrelli A, Cipriani P, Liakouli V, et al. Angiogenesis in rheumatoid arthritis: a disease specific process or a common response to chronic inflammation? *Autoimmun Rev*. 2011;10:595–8. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.020
30. Paleolog EM. The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? *Int J Exp Pathol*. 2009;90:249–61. doi: 10.1111/j.1365-2613.2009.00640.x
31. Lu Q, Lu S, Gao X, et al. Norisoboldine, an alkaloid compound isolated from *Radix linderae*, inhibits synovial angiogenesis in adjuvant-induced arthritis rats by moderating Notch1 pathway-related endothelial tip cell phenotype. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012;237:919–32. doi: 10.1258/ebm.2012.011416
32. Tanaka K, Morii T, Weissbach L, et al. Treatment of collagen-induced arthritis with recombinant plasminogen-related protein B: a novel inhibitor of angiogenesis. *J Orthop Sci*. 2011;16:443–50. doi: 10.1007/s00776-011-0091-x
33. Yoo SA, Bae DG, Ryoo JW, et al. Arginine-rich anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) hexapeptide inhibits collagen-induced arthritis and VEGF-stimulated productions of TNF- α and IL-6 by human monocytes. *J Immunol*. 2005;174:5846–55. doi: 10.4049/jimmunol.174.9.5846
34. Fong GH. Mechanisms of adaptive angiogenesis to tissue hypoxia. *Angiogenesis*. 2008;11:121–40. doi: 10.1007/s10456-008-9107-3
35. Maruotti N, Cantatore FP, Crivellato E, et al. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Histol Histopathol*. 2006;21:557–66.
36. Ballara S, Taylor P, Reusch P, et al. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2055–64. doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2055::AID-ART355>3.0.CO;2-2
37. Clavel G, Bessis N, Lemeiter D. Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction. *Clin Immunol*. 2007;124:158–64. doi: 10.1016/j.clim.2007.04.014
38. Knudsen L, Ostergaard M, Baslund B, et al. Plasma IL-6, plasma VEGF, and serum YKL-40: relationship with disease activity and radiographic progression in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab and methotrexate. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:489–95. doi: 10.1080/03009740600904300
39. Kurosaka D, Hirai K, Nishioka M, et al. Clinical significance of serum levels of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, and angiopoietin-2 in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:6. doi: 10.3899/jrheum.090941
40. Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:383–91. doi: 10.1002/art.27186
41. Sokolove J, Bromberg R, Deane K, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7(5):e35296. doi: 10.1371/journal.pone.0035296
42. Eastman PS, Manning WC, Qureshi F, et al. Characterization of a multiplex, 12-biomarker test for rheumatoid arthritis. *J Pharm Biomed Anal*. 2012;70:415–24. doi: 10.1016/j.jpba.2012.06.003
43. Raza K, Falciani F, Curnow S, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):784–95. doi: 10.1186/ar1733

Оценка влияния медикаментозной терапии ожирения на клинические проявления остеоартроза коленных суставов у женщин с избыточной массой тела

Стребкова Е.А.¹, Соловьева И.В.², Шарапова Е.П.¹,
Мкртумян А.М.², Алексеева Л.И.¹, Насонов Е.Л.¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;
²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²A.I. Evdokimov
Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473

Контакты: Екатерина Александровна Стребкова;
ekaterinazlepko@gmail.com

Contact: Ekaterina Strebkova;
ekaterinazlepko@gmail.com

Поступила 24.02.15

Цель — оценить влияние терапии орлистатом на клинические проявления остеоартроза (ОА) коленных суставов у пациенток, страдающих ожирением.

Материал и методы. В исследование включено 50 женщин в возрасте 45–65 лет с ОА коленных суставов II–III стадии по Kellgren–Lawrence и ожирением [индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м²], рандомизированных на две группы: больные 1-й группы (n=25) принимали препарат орлистат в дозе 120 мг (1 капсула) 3 раза в сутки в течение 6 мес в комплексе с гипокалорийной диетой и физической активностью; пациентам 2-й группы (n=25) проводилась только немедикаментозная терапия ожирения (гипокалорийная диета и физическая активность). Оценивались антропометрические показатели, индекс WOMAC, состояние здоровья по визуальной аналоговой шкале.

Результаты и обсуждение. Через 6 мес снижение массы тела в 1-й группе составило 10,0% (в среднем 10,5 кг) и было более выражено, чем во 2-й группе, где она снизилась в среднем на 1 кг (0,8%). Боль по WOMAC на фоне терапии орлистатом снизилась на 52,2% и была достоверно (p<0,05) менее выражена, чем во 2-й группе, где она уменьшилась только на 28,8%. Функциональная недостаточность в 1-й группе уменьшилась на 51%, во 2-й группе — на 18% (p<0,05). Суммарный индекс WOMAC на фоне снижения массы тела снизился на 51,5 и 19% соответственно, и после лечения он был достоверно ниже в группе, получавшей орлистат (p=0,006). Кроме того, в этой группе отмечено значимое улучшение качества жизни по сравнению с больными с меньшей потерей массы тела (p<0,001). Переносимость орлистата была хорошей, только две больные отметили неблагоприятные реакции в виде жидкого стула на фоне погрешностей в диете (прием жирной пищи), что не потребовало отмены препарата.

Заключение. Данные нашего исследования продемонстрировали, что снижение массы тела, особенно при приеме препаратов, способствующих ее уменьшению, у пациентов с ожирением и ОА коленных суставов ведет к регрессу клинических проявлений гонартроза: уменьшению боли и улучшению функционального состояния. В связи с этим препараты, способствующие снижению массы тела, необходимо включать в схему лечения пациентов с ОА и ожирением.

Ключевые слова: остеоартроз; ожирение; орлистат.

Для ссылки: Стребкова ЕА, Соловьева ИВ, Шарапова ЕП и др. Оценка влияния медикаментозной терапии ожирения на клинические проявления остеоартроза коленных суставов у женщин с избыточной массой тела. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):391–396.

EVALUATION OF THE IMPACT OF DRUG THERAPY FOR OBESITY ON THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF KNEE OSTEOARTHRITIS IN OVERWEIGHT WOMEN

Strebkova E.A.¹, Solovyeva I.V.², Sharapova E.P.¹, Mkrtumyan A.M.², Alekseeva L.I.¹, Nasonov E.L.¹

Objective: to evaluate the impact of orlistat therapy on the clinical manifestations of knee osteoarthritis (OA) in obese patients.

Subjects and methods. The investigation enrolled 50 women aged 45–65 years with Kellgren–Lawrence Stages II–III knee OA and obesity [body mass index (BMI) > 30 kg/m²] who were randomized into 2 groups: 1) 25 patients who took Orlistat in a dose of 120 mg (one capsule) thrice daily for 6 months in conjunction with a low-calorie diet and exercise; 2) 25 patients who received only non-drug therapy for obesity (a low-calorie diet and exercise). The investigators assessed anthropometric measures, WOMAC index, and health status using a visual analogue scale.

Results and discussion. After 6 months, group 1 had more marked weight loss than group 2: 10.0% (mean 10.5 kg) and 0.8% (mean 1 kg) respectively. Orlistat also provided more pronounced reduction of WOMAC pain scores, functional insufficiency and WOMAC index than non-pharmacological therapy (by 52.2% and 28.8%, p ≤ 0.05, by 51 and 18%, p ≤ 0.05 and by 51 and 19%, p = 0.006 respectively). Moreover, group 1 showed significant improvement of quality of life as compared to group 2 (p < 0.001). The tolerability of Orlistat was good; only two patients reported diarrhea due to dietary errors (fat intake), which required no drug discontinuation.

Conclusion. The investigation has demonstrated that body weight loss provided by appropriate medications leads to the regress of clinical manifestations of knee OA in obese patients: pain relief and functional improvement. So drugs contributing to weight loss, should be incorporated into treatment regimens for patients with OA and obesity.

Key words: osteoarthritis; obesity; orlistat.

For reference: Strebkova EA, Solovyeva IV, Sharapova EP, et al. Evaluation of the impact of drug therapy for obesity on the clinical manifestations of knee osteoarthritis in overweight women. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):391–396 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-391-396>

Ожирение является одним из важных факторов риска развития и прогрессирования остеоартроза (ОА) коленных суставов (КС) [1]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) признали ожирение новой хронической «эпидемией» нашего времени. По последним оценкам ВОЗ, более миллиарда человек в мире имеют избыточную массу тела [2].

Известно [3, 4], что ожирение часто предшествует развитию ОА КС и увеличивает риск прогрессирования ОА [5]. Риск развития ОА КС у пациентов с ожирением в 8 раз выше, чем у пациентов с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [4]. Помимо этого, ожирение в значительной степени связано с прогрессированием рентгенологических изменений суставов в виде сужения суставной щели и увеличения размеров остеофитов [6].

По данным М.А. Cimmino и соавт. [7], существует взаимосвязь ожирения и интенсивности боли при ОА КС. В исследовании участвовало 2764 врача общей практики, каждый из которых набирал последовательно 10 пациентов с симптоматическим ОА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [8]. Боль оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и была максимальной у пациентов с ОА КС и ожирением. При коксартрозе и ОА суставов кистей в сочетании с ожирением боль была менее выраженной.

R. Marks было установлено, что у пациентов с ОА КС и ожирением отмечалась большая интенсивность боли, чем у лиц с низким ИМТ ($p < 0,05$) [9].

При наблюдении 250 больных ОА КС в течение 2 лет отмечено увеличение массы тела более чем на 5%, что сопровождалось увеличением боли в среднем на 27,1 мм, скованности на 18,4 мм и функциональной недостаточности на 99,3 мм ВАШ [10].

Следовательно, в лечении ОА большое внимание должно уделяться коррекции избыточной массы тела. Систематический обзор литературы по более чем 50 консервативным методам лечения ОА показал значимость лечения ожирения при ОА и замедление прогрессирования заболевания при снижении массы тела [11].

Выделяют следующие виды лечения ожирения: соблюдение гипокалорийной диеты, физические упражнения, фармакологические и хирургические методы.

Национальный институт здоровья США (NIH) опубликовал клинические рекомендации по идентификации, оценке и лечению избыточной массы тела у взрослых. Основной принцип этих рекомендаций: «Первоначальная цель в лечении ожирения должна заключаться в уменьшении массы тела на 10% по сравнению с исходной» [12]. В исследовании, проведенном в США, показано, что существует зависимость выраженности клинических проявлений от степени потери массы тела. В работе были проанализированы данные трехлетнего наблюдения OAI (OsteoArthritis Initiative) и 30-месячного исследования MOST (Multicenter OSTeoarthritis) 1410 пациентов с клиническими проявлениями ОА КС. Изменения массы тела были распределены на 5 категорий: 1-я категория ($n=82$) – снижение массы тела на 10% и более, 2-я категория ($n=176$) – снижение массы тела на 5–9,9%, 3-я категория ($n=953$) – снижение массы тела менее чем на 4,9% или ее увеличение не более чем на 4,9%; 4-я категория ($n=148$) – увеличение массы тела на 5–9,9% и 5-я категория ($n=51$) – увеличение массы тела на 10% и более. Показано, что снижение массы тела более чем на 10% досто-

верно улучшает показатели WOMAC при сравнении с потерей массы тела на 5% и менее. У пациентов с увеличением массы тела эти показатели стали хуже, чем были исходно [13].

Установлено, что при соблюдении диеты и выполнении физических упражнений удается достичь снижения массы тела только на 5% и лишь непродолжительно, сохранить полученный результат в течение длительного времени не удается большинству людей [14].

Добавление медикаментозной терапии к гипокалорийной диете не только облегчает потерю массы тела, но и может предотвратить ее повторное увеличение, которое наблюдается при использовании только гипокалорийной диеты [15]. Согласно Европейским [16] и Российским [17] клиническим рекомендациям по лечению ожирения, назначение медикаментозных препаратов целесообразно тем пациентам с ожирением ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$), которые не могут достигнуть или удержать клинически значимую степень снижения массы тела при использовании диеты и физических нагрузок, включая пациентов с факторами риска развития сахарного диабета (СД) 2-го типа. Медикаментозная терапия показана пациентам с $\text{ИМТ} > 27 \text{ кг/м}^2$ и висцеральным типом ожирения при наличии заболеваний, связанных с ожирением [15–17]. Среди препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, для лечения ожирения в указанных группах больных рекомендуется орлистат [17]. Механизм его действия основан на подавлении активности желудочно-кишечных липаз, что приводит к уменьшению всасывания жира в кишечнике и, в сочетании с гипокалорийной диетой, вызывает значимое снижение массы тела [15].

Исследования показали, что орлистат в комбинации с умеренно гипокалорийной диетой значительно уменьшает массу тела и ее повторную прибавку, улучшает течение сопутствующих ожирению заболеваний и повышает качество жизни по сравнению с применением только диетотерапии. Эффективность орлистата при ожирении показана в большом числе рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [18, 19].

Важной особенностью пациентов с ОА является проблема коморбидности, уровень которой при ОА значительно выше, чем при других ревматических заболеваниях [20]. Фактор коморбидности необходимо принимать во внимание при разработке тактики лечения пациентов с ОА, поскольку при данном заболевании повышается риск не только ожирения, но и других заболеваний [20]. В свою очередь ожирение является фактором риска сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, поражения желудочно-кишечного тракта и др. [17]. Снижение массы тела у больных ОА является важным аспектом лечения не только поражения суставов, но и сопутствующих заболеваний [17].

Для снижения избыточной массы тела больных ОА часто недостаточно только соблюдения диеты и выполнения физических упражнений [16, 17].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке влияния снижения массы тела на фоне приема орлистата на клинические проявления ОА КС у женщин с избыточной массой тела.

Материал и методы

В открытое сравнительное рандомизированное шестимесячное исследование были включены 50 женщин

в возрасте 45–65 лет с ОА КС II или III стадии по Kellgren и ожирением. Интенсивность боли в КС составляла не менее 40 мм по ВАШ. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Больные были рандомизированы на две группы. Пациенты 1-й группы (n=25) принимали орлистат в дозе 120 мг (1 капсула) 3 раза в сутки во время или после еды в течение 6 мес в комплексе с гипокалорийной диетой и физической активностью. Во 2-й группе (n=25) проводилась немедикаментозная терапия ожирения (гипокалорийная диета и физическая активность).

Критерии исключения: травма КС в период до 3 мес до начала исследования, внутрисуставное введение любых препаратов в течение 6 нед до начала исследования, клинические признаки синовита коленного сустава, вторичный гонартроз, противопоказания к приему орлистата (синдром мальабсорбции, холестаза, гиперчувствительность к препарату или его компонентам), СД 1-го и 2-го типа в стадии декомпенсации углеводного обмена.

Во время ежемесячных визитов пациенты были осмотрены ревматологом и эндокринологом. Проводилась оценка суставного статуса, антропометрических параметров: роста, массы тела, ИМТ по формуле Кеттле ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружности талии и бедер.

Каждый пациент был проконсультирован эндокринологом, с которым обсуждались вопросы рационального питания и диетотерапии. Все пациенты находились на гипокалорийной диете с дефицитом 500–600 ккал по сравнению с расчетным показателем, с содержанием жиров <30%, углеводов – 50–55%, белков – 15–20%. Каждый пациент на протяжении 6 мес заполнял дневник питания, где ежедневно указывал рацион питания, калорийность, количество жира в граммах. Во время каждого визита анализировались данные этих дневников.

Всем пациентам были даны разъяснения по изменению образа жизни. На фоне диетотерапии женщинам рекомендовали проводить мероприятия, направленные на повышение двигательной активности. Были даны рекомендации по выполнению изометрических упражнений, которые способствуют повышению выносливости

и силы мышц. Отработан комплекс упражнений, направленный на укрепление четырехглавой мышцы бедра (например, поднять выпрямленную ногу на 15 см в положении лежа на спине с притянутым мыском и удерживать ее несколько секунд), на сгибание коленного сустава в течение 15–20 мин ежедневно. Также были рекомендованы аэробные нагрузки (например, ходьба по ровной местности).

Для определения эффективности проводимой терапии использовался опросник WOMAC (Western Ontario and McMaster University) – для самостоятельной оценки больным выраженности боли (в покое и при ходьбе – 5 вопросов), скованности (длительность и выраженность – 2 вопроса) и функциональной недостаточности в повседневной деятельности (17 вопросов). Оценку проводили по ВАШ в миллиметрах – от 0 (нет симптомов/ограничений) до 100 (максимальная выраженность симптомов/ограничений).

Качество жизни (состояние здоровья пациента) определялось по ВАШ от 0 до 100 мм по опроснику EQ-5D, где числом 100 обозначено наилучшее состояние здоровья, которое можно себе представить, а наихудшее состояние здоровья обозначено как 0.

У пациентов оценивались неблагоприятные реакции за период наблюдения.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Обработка данных проводилась с помощью методов описательной статистики, для сравнения групп использовался критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов с ожирением представлена в табл. 1.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клиническим параметрам. Средний возраст включенных в исследование женщин составил $55,9 \pm 5,8$ года. Большинство женщин с ожирением в обеих группах имели II стадию гонартроза по Kellgren–Lawrence. Длительность ОА в обеих группах в среднем составила 7,4 года.

Таблица 1 Клиническая характеристика пациенток с ожирением до назначения лечения

Параметры	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=25)	p
Средний возраст, годы, $M \pm \sigma$	55,08 $\pm$ 6,58	57,92 $\pm$ 4,77	0,251
Масса тела, кг, $M \pm \sigma$	103,76 $\pm$ 11,37	102,18 $\pm$ 17,4	0,806
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$, $M \pm \sigma$	40,36 $\pm$ 4,84	38,77 $\pm$ 5,62	0,483
Стадия гонартроза по Kellgren–Lawrence, n (%):			
II	23 (92)	22 (88)	
III	2 (8)	3 (12)	
Длительность заболевания, годы, $M \pm \sigma$	7,4 $\pm$ 4,15	7,4 $\pm$ 3,77	1,000
Окружность талии, см, $M \pm \sigma$	110,56 $\pm$ 7,67	111,32 $\pm$ 10,64	0,703
Окружность бедер, см, $M \pm \sigma$	128,68 $\pm$ 10,33	127,38 $\pm$ 15,65	1,000
WOMAC, мм, $M \pm \sigma$:			
боль	225,72 $\pm$ 96,42	230,08 $\pm$ 74,14	0,870
скованность	80,36 $\pm$ 53,03	108,52 $\pm$ 41,91	0,044
функциональная недостаточность	806,88 $\pm$ 322,14	886,72 $\pm$ 354,35	0,413
суммарный	1112,96 $\pm$ 433,02	1227,6 $\pm$ 443,92	0,363
Качество жизни по ВАШ, мм, $M \pm 0,413$	49,88 $\pm$ 16,21	42,8 $\pm$ 10,41	0,070

Значительная доля больных с ожирением и гонартрозом имели сопутствующие заболевания. Чаще всего регистрировалась артериальная гипертензия: у 22 (88%) женщин 1-й группы и 21 (84%) женщины 2-й группы. У 2 женщин в 1-й и во 2-й группах диагностирован СД 2-го типа.

В обеих группах лечение ОА проводилось по стандартной схеме. В 1-й группе 23 женщины регулярно получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 12 — хондропротекторы. Во 2-й группе 25 больных регулярно принимали НПВП, 11 — хондропротекторы.

Завершили исследование все 50 больных. У двух пациенток, получавших орлистат, на фоне погрешностей в диете (прием пищи, насыщенной животными жирами) развились неблагоприятные реакции в виде однократного жидкого стула, которые не потребовали отмены препарата.

Комплаентность пациентов определялась посредством подсчета возвращенных капсул препарата во время визитов и составила 100%.

Снижение массы тела отмечено в обеих группах (рис. 1). За 12 нед в 1-й группе оно составило 6,2%, во 2-й — 1,6%.

За 24 нед на фоне терапии орлистатом масса тела снизилась в среднем на 10,4 кг (10,0%). 11 (44%) пациентов потеряли не менее 5% от исходной массы тела, 14 (56%) — более 10%.

Во 2-й группе масса тела снизилась в среднем на 1 кг (0,9%). В период наблюдения с 12-й по 24-ю неделю снижения массы тела не наблюдалось.

Динамика изменений антропометрических показателей представлена в табл. 2.

В обеих группах больных отмечено улучшение функционального статуса WOMAC на фоне снижения массы тела. Достоверное уменьшение боли и скованности наблюдалось у пациентов 1-й группы.

Через 12 нед у пациентов 1-й группы на фоне снижения массы тела на 6,2% отмечено достоверное ($p<0,05$)

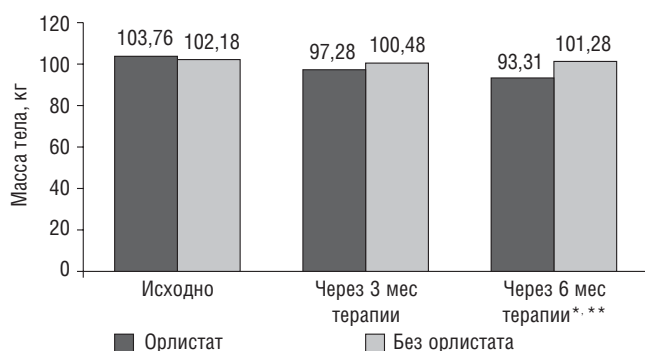


Рис. 1. Динамика снижения массы тела. На рис. 1–4: * — $p<0,05$ внутри групп, ** — $p<0,05$ между группами

уменьшение боли по WOMAC на 40%. Во 2-й группе, где масса тела снизилась на 1,6%, интенсивность боли по WOMAC уменьшилась лишь на 15%. Через 24 нед, на фоне терапии орлистатом, отмечено уменьшение боли по WOMAC на 52,6%. У пациентов 2-й группы этот показатель снизился на 28,8%.

Через 24 нед у пациентов 1-й группы с потерей массы тела более чем на 10% отмечено достоверное улучшение скованности и функционального состояния суставов по сравнению с пациентами с потерей массы тела менее 5%.

Суммарный индекс WOMAC после 12 нед медикаментозной терапии ожирения у пациентов со снижением массы тела более чем на 5% снизился на 35,7%, после 24 нед терапии — на 51,5% от исходных показателей. Во 2-й группе суммарный индекс WOMAC через 24 нед снизился на 19% (рис. 2–4).

Через 6 мес исследования качества жизни состояние здоровья по ВАШ, которое учитывалось как показатель, у пациентов 1-й группы улучшилось на 45%, во 2-й группе — на 23% ($p<0,05$).

От приема НПВП отказались 20 (87%) больных 1-й группы и 6 (24%) пациентов 2-й группы.

Обсуждение

По результатам нашего исследования показано значимое снижение массы тела (на 10,0%) в группе больных ОА КС с ожирением на фоне приема орлистата. Сходные данные были получены в большом исследовании эффективности орлистата XXL (Xenical EXtra Large Study) с участием 15 549 пациентов с ожирением (средний возраст 48 лет). После 7 мес терапии орлистатом пациентам удалось снизить массу тела на 10,7%. В ходе исследования 87% пациентов потеряли более 5%, а 51% — более 10% от исходной массы тела [21]. Такие же данные получены в плацебоконтролируемом исследовании XENDOS (XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects Study), с участием 3304 больных ожирением, где показано снижение веса на 10,2% после 2 лет лечения орлистатом и изменения образа жизни [22]. В исследовании X-PERT (Xenical Prospective Evaluation in Real Practice Treatment) 430 больных ожирением ($ИМТ >30 \text{ кг/м}^2$) получали орлистат, в течение 1 года у 53% из них также отмечено значимое снижение массы тела (более чем на 10% по сравнению с исходными показателями) [18].

Анализ полученных данных показал, что снижение массы тела способствует уменьшению интенсивности боли и улучшению функции суставов. Уменьшение суммарного индекса WOMAC у пациентов с ожирением и ОА КС отмечалось уже после 3 мес терапии орлистатом. Эти изменения сохранялись в течение всего периода наблюдения. На фоне снижения массы тела у больных 1-й группы (более чем на 5%) отмечалось более бы-

Таблица 2 Динамика антропометрических показателей

Показатель	Исходно		Через 12 нед		Через 24 нед	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
ОТ, см, $M\pm\sigma$	110,56 $\pm$ 7,67	111,32 $\pm$ 10,64	105,02 $\pm$ 7,48	108,52 $\pm$ 8,43	102,26 $\pm$ 6,99* **	109,52 $\pm$ 9,28
ОБ, см, $M\pm\sigma$	128,68 $\pm$ 10,33	127,38 $\pm$ 15,65	122,6 $\pm$ 10,56	123,48 $\pm$ 12,42	118,5 $\pm$ 9,77*	123,4 $\pm$ 12,93

Примечание. ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер. * — $p<0,05$ внутри каждой группы по сравнению с началом исследования; ** — $p<0,05$ между группами.

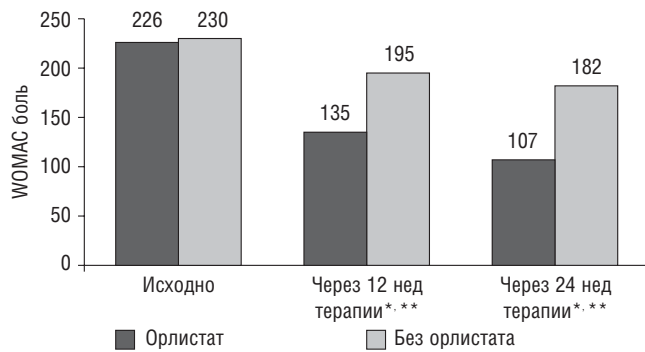


Рис. 2. Динамика боли по WOMAC

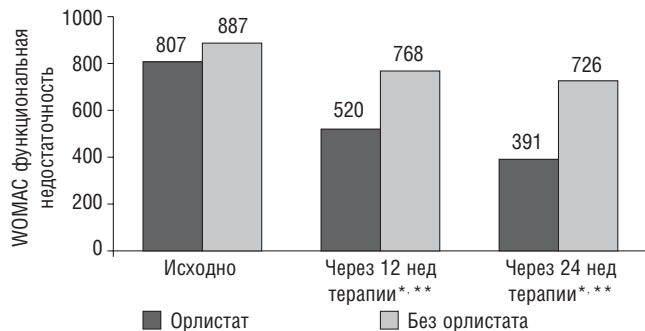


Рис. 3. Динамика функционального статуса по WOMAC

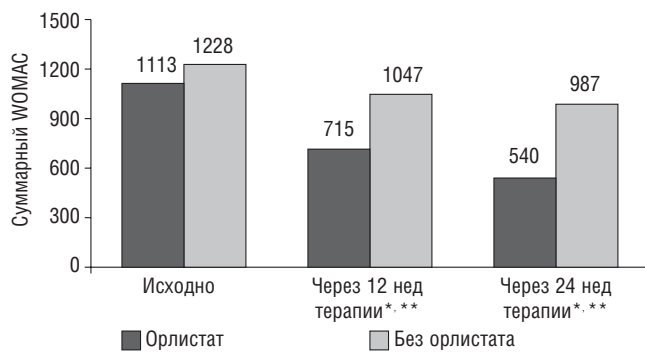


Рис. 4. Изменения суммарного индекса WOMAC

строе уменьшение интенсивности боли в КС, которое уже через 3 мес от начала терапии было статистически значимым.

Аналогичные данные получены в ряде зарубежных исследований. В Дании наблюдались 89 пациентов с ОА КС. За 1 год на фоне снижения массы тела отмечено уменьшение боли в КС по WOMAC в среднем на 7 мм [23].

В исследовании, проведенном в США в течение 4 лет и включавшем 1410 пациентов, продемонстрировано, что снижение массы тела уменьшает боль и улучшает функциональные показатели по WOMAC [24].

Австралийскими учеными показано, что при снижении массы тела на 5% и более за 2 года улучшаются клинические проявления ОА КС: боль по WOMAC уменьшилась в среднем на 22,4 мм, скованность — на 15,3 мм, функциональная недостаточность — на 73,2 мм [10].

В нашем исследовании терапия ожирения препаратом орлистат позволила большинству пациентов с избыточной массой тела добиться ее клинически значимого снижения ($\geq 5\%$). При этом 56% из них удалось снизить массу тела более чем на 10% от исходной.

Таким образом, уменьшение массы тела при приеме специальных препаратов у пациентов с ожирением и ОА КС сопровождается уменьшением боли и улучшением функционального состояния КС. Снижение массы тела и уменьшение клинических проявлений ОА КС благоприятно влияют на показатели качества жизни пациентов, что позволяет рекомендовать включение в схему лечения пациентов с ОА и ожирением лекарственных средств, способствующих уменьшению массы тела.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Yusuf E. Metabolic factors in osteoarthritis: obese people do not walk on their hands. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jul 19;14(4):123. doi: 10.1186/ar3894
2. Аметов АС, Доскина ЕВ. Ожирение и современные методы лечения: Лекция для врачей. Москва: РМАПО; 2011. С. 3 [Ametov AS, Doskina EV. *Ozhirenie i sovremennye metody lecheniya: Lektsiya dlya vrachei* [Obesity and modern methods of treatment: A lecture for doctors]. Moscow: RMAPO; 2011. P. 3].
3. Toivanen AT, Heliövaara M, Impivaara O, et al. Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis — a population-based study with a follow-up of 22 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):308–14. doi: 10.1093/rheumatology/kep388
4. Lohmander LS, Gerhardsson de Verdier M, Rolloff J, et al. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):490–6. doi: 10.1136/ard.2008.089748
5. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: The disease and its risk factors FREE. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):635–46. doi:10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016
6. Reijman M, Pols H, Bergink AP, et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:158–62. doi: 10.1136/ard.2006.053538
7. Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, et al. Body mass and osteoarthritic pain: results from a study in general practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Nov-Dec;31(6):843–9. Epub 2013 Oct 17.
8. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991;34:505–14. doi: 10.1002/art.1780340502
9. Marks R. Obesity profiles with knee osteoarthritis: correlation with pain, disability, disease progression. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Jul;15(7):1867–74. doi: 10.1038/oby.2007.221
10. Tanamas SK, Wluka AE. Association of weight gain with incident knee pain, stiffness, and functional difficulties: A longitu-

- dinal study. *Arthr Care Res.* 2013 Jan;65(1):34–43. doi: 10.1002/acr.21745
11. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthr Cartilage.* 2010 Apr;18(4):476–99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013
 12. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *Clinical Guidelines on the Identification,* 1998. P. 98–483.
 13. Riddle DL, Stratford PW. Body weight changes and corresponding changes in pain and function in persons with symptomatic knee osteoarthritis: A cohort study. *Arthr Care Res.* 2013 Jan;65(1):15–22. doi: 10.1002/acr.21692
 14. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Sep 25;310(12):1263–73. doi: 10.1001/jama.2013.277669
 15. Савельева ЛВ. Современная концепция лечения ожирения: клинические рекомендации для практикующих врачей. *Фарматека.* 2007;(12):33–8 [Savel'eva LV. The modern concept of treatment of obesity: clinical guidelines for medical practitioners. *Farmateka.* 2007;(12):33–8 (In Russ.)].
 16. Tsigosa C, Hainerb V, Basdevantc A, et al. Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines. *Obesity Facts.* 2008;1:106–16. doi: 10.1159/000126822
 17. Бондаренко ИЗ, Бутрова СА, Гончаров НП. Лечение морбидного ожирения. Национальные клинические рекомендации. *Ожирение и метаболизм.* 2011;3:75–83 [Bondarenko IZ, Butrova SA, Goncharov NP. Treatment of morbid obesity. National clinical guidelines. *Ozhirenie i metabolismm.* 2011;3:75–83] (In Russ.)].
 18. Toplak H, Ziegler O, Keller U, et al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet. Early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:699–708. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00483.x
 19. Finer N, James WPT, Kopelman PG, et al. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:306–13. doi: 10.1038/sj.ijo.0801128
 20. Kadam U, Jordan K, Croft P. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis.* 2004 Apr; 63(4):408–14. doi: 10.1136/ard.2003.007526
 21. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL-Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes Metab.* 2005 Jan;7(1):21–7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2004.00428.x
 22. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004 Jan;27(1):155–61. doi: 10.2337/diacare.27.1.155
 23. Richette P, Poitou C, Garnero P, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):139–44. doi: 10.1136/ard.2010.134015
 24. Colbert CJ, Almagor O, Chmiel JS, et al. Excess body weight and four-year function outcomes: comparison of African Americans and whites in a prospective study of osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Jan;65(1):5–14. doi: 10.1002/acr.21811

Динамика клинико-рентгенологических показателей на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды: предварительные результаты

Дыдыкина П.С., Петрова Е.В., Дыдыкина И.С.,
Смирнов А.В., Муравьев Ю.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л.

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

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

Контакты:
Полина Сергеевна Дыдыкина;
polina_dydykina@mail.ru

Contact:
Polina Dydykina;
polina_dydykina@mail.ru

Поступила 20.04.15

При лечении ревматоидного артрита (РА) важно не только подавить воспаление, но и предупредить локальную и генерализованную потерю костной ткани, особенно у больных, получающих глюкокортикоиды (ГК). Перспективным препаратом для лечения вторичного остеопороза (ОП) является деносумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывает RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand), препятствует его взаимодействию с рецептором на остеокластах, снижает их активность и ингибирует резорбцию костной ткани.

Цель исследования — оценить эффект деносумаба после 12 мес терапии на минеральную плотность кости (МПК) осевого и периферического скелета и деструктивные изменения суставов кистей и стоп у больных РА, получающих ГК.

Материал и методы. 52 женщины в постменопаузе, страдающие РА в сочетании с ОП, дважды подкожно получили деносумаб по 60 мг: исходно и через 6 мес. МПК измеряли до назначения и после 12 мес наблюдения, используя двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию трех отделов: поясничного отдела позвоночника (L_{1-IV}), шейки бедра (ШБ) и дистального отдела предплечья (ДОП). Рентгенологические изменения суставов кистей и стоп оценивали с помощью метода Sharp в модификации van der Heijde (SVH) исходно и через 12 мес.

Результаты и обсуждение. Средний возраст больных составил $58,4 \pm 6,4$ года, средняя длительность РА — $19,0 \pm 10,9$ года. Все получали противовоспалительную терапию, в том числе 30 (57,7%) человек — ГК. Средняя МПК L_{1-IV} до и после лечения составила $0,814 \pm 0,101$ и $0,848 \pm 0,103$ г/см² ($p < 0,001$); ШБ — $0,629 \pm 0,089$ и $0,641 \pm 0,090$ г/см² ($p = 0,02$); ДОП — $0,497 \pm 0,094$ и $0,502 \pm 0,091$ г/см² ($p = 0,34$) соответственно. У больных, получавших и не получавших ГК, отмечено достоверное увеличение МПК в L_{1-IV} и тенденция к ее увеличению в ШБ и ДОП. Отмечалось достоверное увеличение выраженности рентгенологических изменений суставов кистей и стоп. У 7 пациентов из 52 отмечено увеличение числа эрозий: $33,0 [4,0; 78,0]$ исходно и $39,0 [5,0; 90,0]$ ($p = 0,017$); у 5 пациентов увеличилось количество суженных щелей: $119,0 [18,0; 140,0]$ и $124,0 [20,0; 146,0]$ ($p = 0,043$); общий счет SVH увеличился у 8 больных: $175,5 [54,0; 221,5]$ и $182,0 [57,0; 235,0]$ ($p = 0,011$) соответственно. При этом при разделении пациентов на группы по приему ГК достоверное увеличение числа эрозий и общего счета SVH наблюдалось только у пациентов, получавших ГК.

Заключение. Терапия деносумабом по 60 мг подкожно 2 раза в год с интервалом 6 мес позволила достоверно увеличить МПК в L_{1-IV} , независимо от приема ГК. Отрицательная динамика рентгенологических изменений суставов отмечена преимущественно в группе пациентов, получавших ГК.

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

Для ссылки: Дыдыкина П.С., Петрова Е.В., Дыдыкина И.С. и др. Динамика клинико-рентгенологических показателей на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды: предварительные результаты. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):397–402.

CHANGES OF CLINICAL AND RADIOGRAPHIC PARAMETERS DURING DENOSUMAB THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS RECEIVING GLUCOCORTICOIDS: PRELIMINARY RESULTS Dydykina P.S., Petrova E.V., Dydykina I.S., Smirnov A.V., Muravyev Yu.V., Glukhova S.I., Nasonov E.L.

When treating rheumatoid arthritis (RA), it is important not only to suppress inflammation, but also to prevent local and generalized bone loss, particularly in patients receiving glucocorticoids (GC). Denosumab is a fully human monoclonal antibody that binds receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL), prevents its interaction with receptor on osteoclasts, reduces their activity, and inhibits bone resorption.

Objective: to evaluate the effect of 12-month therapy with denosumab on bone mineral density (BMD) of the axial and peripheral skeleton and destructive changes in the hand and foot joints of RA patients receiving GC.

Subjects and methods. Fifty-two postmenopausal women with RA concurrent with osteoporosis received subcutaneous denosumab 60 mg twice: at baseline and 6 months later. BMD was measured before drug administration and after 12 months of a follow-up, by applying dual-energy X-ray absorptiometry of three sections: the lumbar spine (L_{1-IV}), femoral neck (FN), and distal forearm (DF). Radiographic changes in the hand and foot joints were assessed using the Sharp method modified by van der Heijde (SVH) at baseline and 12 months later.

Results and discussion. The patients' mean age was 58.4 ± 6.4 years; the mean RA duration — 19.0 ± 10.9 years. Anti-inflammatory therapy was performed in all the patients, including 30 (57.7%) who received GC. The mean BMD during follow-up increased from 0.814 ± 0.101 to 0.848 ± 0.103 g/cm² in L_{1-IV} ($p < 0.001$), from 0.629 ± 0.089 to 0.641 ± 0.090 g/cm² in FN ($p = 0.02$), and from 0.497 ± 0.094 to 0.502 ± 0.091 g/cm² in DF ($p = 0.34$). The patients receiving and not

receiving GC showed a significant increase in L_{1-IV} BMD and a tendency for its rise in FN and DF. There was a significant increase of X-ray changes in the hand and foot joints. Seven of the 52 patients were found to have a larger number of erosions: 33.0 [4.0; 78.0] at baseline and 39.0 [5.0; 90.0] after 12 months ($p=0.017$); 5 patients had a larger number of narrowed joint spaces: 119.0 [18.0; 140.0] and 124.0 [20.0; 146.0] ($p=0.043$); the total SVH score increased in 8 patients: 175.5 [54.0; 221.5] and 182.0 [57.0; 235.0] ($p=0.011$), respectively. Moreover, dividing the patients into groups according to the use of GC revealed significant increase of the number of erosions and total SVH scores only in the patients receiving GC.

Conclusion. Therapy with subcutaneous denosumab 60 mg twice a year at a 6-month interval could significantly increase L_{1-IV} BMD regardless of GC intake. Progression of radiographic joint changes was noted mainly in patients receiving GC.

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

For reference: Dydykina PS, Petrova EV, Dydykina IS, et al. Changes of clinical and radiographic parameters during denosumab therapy in rheumatoid arthritis patients receiving glucocorticoids: Preliminary results. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):397-402 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-397-402>

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся развитием системного воспалительного поражения внутренних органов и хронического артрита (синовита) [1], который сопровождается формированием остеокласт-ассоциированных эрозий субхондральной кости и периапикальной остеопении [1, 2]. Ключевым фактором, запускающим костную деструкцию при РА, является активация сигнального пути RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand), который обеспечивает дифференцировку остеокластов (ОК), поддержание их функциональной активности и выживание [3].

Глюкокортикоиды (ГК) являются наиболее частой причиной развития вторичного остеопороза (ОП) [4]. Установлено, что начальная фаза индуцированной ГК потери костной ткани связана с повышением активности ОК и увеличением костной резорбции, а следующая фаза — с подавлением активности остеобластов (ОБ) и уменьшением костеобразования. ГК также могут оказывать прямое воздействие на кость, вызывая снижение абсорбции кальция в кишечнике, повышение его экскреции с мочой и гипогонадизм [5].

Влияние ГК на костную ткань характеризуется не только снижением показателей минеральной плотности кости (МПК), но и изменением скорости костного ремоделирования, минерализации, нарушением микроархитектоники кости [6]. Вторичный ОП при РА, в том числе ГК-индуцированный, развивается как у женщин, так и у мужчин во всех возрастных группах. Терапия низкими дозами ГК ($\leq 7,5$ мг/сут) более 12 мес также приводит к снижению МПК вне зависимости от сохранности менструального цикла, активности РА и функциональной недостаточности суставов [7–9]. Длительность приема, среднесуточная и кумулятивная доза ГК являются доказанными факторами риска ОП и переломов, в том числе проксимального отдела бедра, при РА [10, 11].

В то же время существует предположение, что применение низких доз ГК может оказывать антиостеопоротический эффект, снижать риск переломов вследствие подавления воспаления, уменьшения боли, увеличения двигательной активности пациентов [12–14].

Для коррекции нарушений метаболизма костной ткани при РА широко применяются антиостеопоротические препараты. Особый интерес представляют результаты лечения принципиально новыми лекарственными средствами, к которым относится деносумаб. Механизм его действия связан с подавлением активности ОК. Деносумаб — полностью человеческое моноклональное IgG-антитело к RANKL, которое связывает RANKL и препятствует его взаимодействию с рецептором RANK на по-

верхности ОК. В результате деносумаб ингибирует созревание, выживание и активацию ОК, тем самым блокируя резорбцию кости [15, 16].

Цель исследования — оценить эффект деносумаба после 12 мес терапии на МПК осевого и периферического скелета, а также деструктивные изменения суставов кистей и стоп у больных РА, получающих ГК.

Материал и методы

Данное исследование является фрагментом многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение», которая выполнена в период 2013–2015 гг. В открытое контролируемое нерандомизированное проспективное наблюдательное 12-месячное исследование эффективности и безопасности деносумаба последовательно, по мере обращения, включено 52 женщины в возрасте от 36 до 72 лет. Все пациентки соответствовали критериям РА Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. и ОП (рекомендации РАОП 2012 г. [17]). Средний возраст больных составил $58,4 \pm 6,4$ года, длительность РА варьировала от 1,5 года до 44 лет (в среднем $19,0 \pm 10,9$ года).

Больные были распределены на две группы. Первую составили 30 (57,7%) пациентов, получавших ГК в дозе ≤ 15 мг/сут. Суточная доза ГК составила в среднем $5,4 \pm 3,5$ мг, кумулятивная — $21\,385,0 \pm 16\,703,1$ мг, средняя длительность приема — $133,3 \pm 86,1$ мес. Во вторую группу включены 22 (42,3%) больных, никогда не получавших ГК ($n=11$) или не получавших ГК более 1 года до включения в исследование ($n=11$).

Средний возраст больных в обеих группах был сопоставим и составил в 1-й группе $57,2 \pm 6,9$, во 2-й — $60,1 \pm 5,4$ года, длительность РА в 1-й группе была достоверно больше ($p=0,04$), а возраст начала РА — достоверно меньше ($p=0,01$), чем во 2-й: $21,6 \pm 11,2$ и $15,6 \pm 9,6$ года; $36,0 \pm 12,3$ и $44,6 \pm 11,9$ года соответственно. Группы были сопоставимы по количеству пациентов, позитивных по ревматоидному фактору (РФ), антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). По рентгенологической характеристике, активности РА (по DAS28) и функциональному классу различий между группами не было (табл. 1). Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) получали 27 (90,0%) больных в 1-й группе и 17 (77,3%) — во 2-й. Наиболее часто пациенты 1-й и 2-й групп получали метотрексат (МТ): $n=13$ и $n=14$, реже — лефлуномид ($n=8$ и $n=1$) и азатиоприн ($n=1$ и $n=1$ соответственно). Кроме того, в 1-й группе 4 больных получали плаквенил и один — тауредон, а во 2-й группе один пациент принимал сульфасалазин. Частота назначения различных БПВП в обеих группах была сопоставима.

Все пациентки находились в менопаузе ≥ 1 года. На протяжении года до включения в исследование ни одна из них не получала генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и антиостеопоротическую терапию, за исключением препаратов кальция и витамина D. Переломы в анамнезе зафиксированы у сопоставимого числа больных 1-й и 2-й групп (17 и 10 соответственно), в том числе у 15 (50,0%) и 8 (36,3%) пациентов соответственно переломы произошли после установления диагноза РА. Остеопоротические переломы были зафиксированы соответственно у 15 (50,0%) и 10 (45,4%) пациентов. Средний возраст больных на момент возникновения первого перелома в группах был сопоставим и составил $47,5 \pm 9,8$ и $46,0 \pm 11,9$ года соответственно.

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

У всех больных была определена МПК в поясничном отделе позвоночника (L_{1-IV}), шейке бедра (ШБ), в предплечье в целом (total) и в дистальном отделе предплечья (ДОП) исходно и через 12 мес с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Hologic QDR1000. По данным рентгенографии в динамике была проведена оценка деструктивных изменений суставов кистей и стоп с помощью метода Шарпа в модификации ванн дер Хейде (SVH).

Статистическая обработка материала выполнена с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0, включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. При сравнении параметров с нормальным распределением применялся парный t-тест для независимых выборок. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (δ) или медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В целом по группе МПК L_{1-IV} и ШБ за 12 мес лечения деносумабом достоверно увеличилась с $0,814 \pm 0,101$ до $0,848 \pm 0,103$ г/см² ($p < 0,001$) и с $0,629 \pm 0,089$ до $0,641 \pm 0,090$ г/см² ($p = 0,02$) соответственно (табл. 2). В области предплечья в целом (total) и ДОП достигнута стаби-

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Показатель	Группа	
	ГК «+» (n=30)	ГК «-» (n=22)
Возраст, годы, $M \pm \delta$	$57,2 \pm 6,9$	$60,1 \pm 5,4$
Длительность болезни*, годы, $M \pm \delta$	$21,6 \pm 11,2$	$15,6 \pm 9,6$
Возраст начала РА**, годы, $M \pm \delta$	$36,0 \pm 12,3$	$44,6 \pm 11,9$
Активность болезни по DAS28, n (%):		
ремиссия	1 (3,3)	3 (13,6)
низкая степень	4 (13,3)	2 (9,1)
умеренная степень	19 (63,3)	15 (68,2)
высокая степень	6 (20,0)	2 (9,1)
Рентгенологическая стадия, n (%):		
II	5 (16,7)	10 (45,5)
III	11 (36,7)	6 (27,3)
IV	14 (46,7)	6 (27,3)
Функциональный класс, n (%):		
I	5 (16,7)	4 (18,2)
II	23 (76,7)	18 (81,8)
III	2 (6,7)	0
HAQ, n (%):		
≤ 1	8 (26,7)	14 (63,6)
1–2	20 (66,7)	7 (31,8)
≥ 2	2 (6,7)	1 (4,5)
РФ«+», n (%)	23 (76,7)	16 (72,7)
АЦЦП«+», n (%)	25 (83,3)	18 (81,8)

Примечание. * – $p = 0,04$; ** – $p = 0,01$.

лизация МПК, которая на момент включения и через 12 мес составила $0,392 \pm 0,066$ и $0,393 \pm 0,068$ г/см² ($p = 0,71$), $0,497 \pm 0,094$ и $0,502 \pm 0,091$ г/см² ($p = 0,34$) соответственно. Индивидуальные изменения МПК больных РА по результатам 12 мес терапии колебались от -4,6 до +17,6% в L_{1-IV} , от -14,6 до +14,0% в ШБ, от -13,2 до +30,4% в ДОП, от -8,0 до +8,0% в целом по предплечью. Среднее изменение МПК за год составило в L_{1-IV} +3,9%, в ШБ +2,1%, в ДОП +0,6%, в целом по предплечью +0,3%.

Следует отметить, что исходно в 1-й группе длительность болезни была больше, а возраст на момент начала РА – меньше, значения индекса HAQ – выше, а МПК в ШБ – ниже, чем во 2-й. Других достоверных различий между группами не было (табл. 3).

В 1-й и 2-й группах через 12 мес после начала терапии деносумабом достоверно ($p < 0,001$) увеличилась МПК в L_{1-IV} (с $0,808 \pm 0,103$ до $0,845 \pm 0,113$ г/см² и с $0,821 \pm 0,100$ до $0,851 \pm 0,091$ г/см² соответственно), отмечена тенденция к увеличению МПК в ШБ и ДОП. Во 2-й группе МПК в целом по предплечью достоверно ($p = 0,019$) увеличилась с $0,393 \pm 0,045$ до $0,405 \pm 0,056$ г/см², в то время как в 1-й группе отмечена тенденция к ее снижению (табл. 4).

Среднее изменение МПК через 12 мес в 1-й группе составило: в L_{1-IV} +4,4%, в ШБ +1,7%, в ДОП +0,6%; во 2-й группе: +3,3, +2,5 и +0,5% соответственно.

Таблица 2 Динамика МПК на фоне терапии деносумабом (n=52)

Область измерения	МПК, г/см ² , $M \pm \delta$		p	Изменение МПК через 12 мес, Me (min; max)
	до лечения	через 12 мес		
Поясничный отдел позвоночника	$0,814 \pm 0,101$	$0,848 \pm 0,103$	$< 0,001$	+3,9 (-4,6; +17,6)
ШБ	$0,629 \pm 0,089$	$0,641 \pm 0,090$	0,02	+2,1 (-14,6; +14,0)
ДОП	$0,497 \pm 0,094$	$0,502 \pm 0,091$	0,34	+0,6 (-13,2; +30,4)
Предплечье в целом (total)	$0,392 \pm 0,066$	$0,393 \pm 0,068$	0,71	+0,3 (-8,0; +8,0)

Таблица 3 Сравнительная характеристика больных, получавших и не получавших ГК, $M \pm \delta$

Показатель	ГК «+» (n=30)	ГК «-» (n=22)	p
DAS28:			
исходно	4,15±0,91	3,71±1,11	0,117
через 1 год	3,93±0,81	3,58±0,89	0,153
HAQ:			
исходно	1,28±0,47	0,95±0,59	0,029
через 1 год	1,22±0,55	0,86±0,58	0,027
МПК L_{I-IV} :			
исходно	0,808±0,103	0,821±0,100	0,648
через 1 год	0,846±0,113	0,851±0,091	0,856
МПК ШБ:			
исходно	0,604±0,086	0,664±0,084	0,016
через 1 год	0,612±0,082	0,679±0,087	0,007
МПК предплечья в целом:			
исходно	0,391±0,078	0,393±0,046	0,900
через 1 год	0,385±0,076	0,405±0,056	0,304
МПК ДОП:			
исходно	0,494±0,111	0,502±0,069	0,766
через 1 год	0,496±0,104	0,510±0,073	0,609

За время наблюдения активность РА по DAS28 и функциональный статус по HAQ в обеих группах существенно не менялись. Среднее значение DAS28 исходно и через 12 мес в 1-й группе составляли: 4,15±0,91 и 3,93±0,81 ($p=0,27$), во 2-й – 3,71±1,11 и 3,58±0,89 ($p=0,71$), средние значения HAQ – 1,28±0,47 и 1,22±0,55 ($p=0,39$), 0,95±0,59 и 0,86±0,58 ($p=0,62$) соответственно.

В целом отмечено достоверное увеличение выраженности рентгенологических изменений в суставах кистей и стоп. Из 52 пациентов у 7 увеличилось число эрозий: медиана 33,0 [4,0; 78,0] исходно и 39,0 [5,0; 90,0] ($p=0,017$); у 5 пациентов увеличилось количество суженных щелей: 119,0 [18,0; 140,0] и 124,0 [20,0; 146,0] ($p=0,043$); общий счет SVH увеличился у 8 больных: 175,5 [54,0; 221,5] и 182,0 [57,0; 235,0] ($p=0,011$) соответственно. Было установлено, что пациенты, у которых увеличилось число эрозий, получили достоверно большую кумулятивную дозу ГК. Других клинических, анамнестических и рентгенологических различий между пациентами не было установлено.

Исходные числа эрозий, сужения суставных щелей, общего счета по SVH у больных 1-й и 2-й групп были сопоставимы и составили: 33,5 [19,0; 98,0] и 16,5 [3,0; 52,0], 114,0 [85,0; 134,0] и 88,5 [53,0; 117,0], 152,5 [105,0; 221,0] и 111,0 [69,0; 162,0] соответственно. Через 12 мес лечения деносумабом достоверное увеличение показателя числа эрозий и общего счета SVH наблюдалось только в 1-й группе: 33,5 [19,0; 98,0] и 36,5 [19,0; 98,0] ($p=0,043$); 152,5 [105,0; 221,0] и 155,5 [105,0; 233,0] ($p=0,027$) соответственно.

У пациентов 2-й группы динамики деструктивных изменений не выявлено.

За время наблюдения не отмечено серьезных неблагоприятных реакций (НР), связанных с введением деносумаба и потребовавших отмены препарата, дополнительных назначений лекарственной терапии, госпитализации или какого-либо специального обследования. Трое (5,7%) больных отмечали незначительное усиление боли в мышцах и суставах в течение 3–4 дней после первого введения препарата. Другие НР отсутствовали.

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

Обсуждение

Сведения о применении деносумаба у больных РА чрезвычайно ограничены и представлены единичными публикациями на небольших выборках пациентов. Между тем, учитывая механизм действия препарата, использование его при РА представляется перспективным.

Результаты, полученные нами в условиях реальной клинической практики, совпадают с данными 12-месячного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы [18]. Авторы изучали влияние деносумаба на МПК и костное ремоделирование у больных РА, получающих ГК или бисфосфонаты в качестве сопутствующей терапии. Через 12 мес у больных РА, получавших деносумаб по 60 мг ($n=71$), МПК L_{I-IV} и ШБ достоверно увеличилась по сравнению с плацебо (ПЛ) независимо от исходной МПК и сопутствующей терапии ГК. У наших больных увеличение МПК в L_{I-IV} и ШБ также происходило независимо от приема ГК.

А.А. Deodhar и соавт. [19] изучали влияние ДСБ (60 или 180 мг) на МПК кисти, а также связь между МПК кисти и количеством эрозий у больных РА, получавших МТ. В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование было включено 56 пациентов: 13 получали ПЛ, 21 – деносумаб по 60 мг и 22 – деносумаб по 180 мг. ПЛ и деносумаб вводили подкожно каждые 6 мес. Длительность наблюдения составила 12 мес. МПК обеих кистей определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии до и через 1, 6 и 12 мес после начала лечения, МРТ кистей/запястий выполняли до начала и после 6 мес лечения, рентгенограммы кистей и дистальных отделов стоп – на момент включения, через 6 и 12 мес. МПК кистей у пациентов, получавших деносумаб по 60 мг,

Таблица 4 Динамика МПК (г/см²) на фоне терапии деносумабом в группах больных, получавших и не получавших ГК, $M \pm \delta$

Область измерения	Получали ГК (n=30)			Не получали ГК (n=22)		
	исходно	через 12 мес	p	исходно	через 12 мес	p
L_{I-IV}	0,808±0,103	0,845±0,113	<0,001	0,821±0,100	0,851±0,091	<0,001
ШБ	0,603±0,085	0,612±0,082	0,096	0,664±0,084	0,679±0,087	0,061
ДОП	0,494±0,111	0,496±0,104	0,564	0,502±0,069	0,509±0,073	0,389
Предплечье в целом	0,391±0,078	0,385±0,076	0,155	0,393±0,045	0,405±0,056	0,019

увеличилась на 0,8% через 6 мес и на 1,0% через 12 мес; у получавших 180 мг — на 2,0 и 2,5% соответственно; при использовании ПЛ МПК уменьшилась на 1,2 и 2,0% соответственно. Количество эрозий оставалось близким к исходному значению в группах деносуаба и увеличилось в группе ПЛ. Отрицательная корреляция наблюдалась между МПК кистей и количеством эрозий. Оценка производилась с использованием количественного счета эрозий по МРТ и метода SVH. Исследователи считают, что у пациентов с РА деносуаб сдерживает формирование эрозий, увеличивает МПК кистей. Эти же авторы установили ранее, что потеря МПК кисти у больных РА является предиктором нарушения функции кисти [20]. Вероятно, уменьшение потери МПК в кисти при использовании деносуаба может предотвратить развитие функциональной недостаточности.

J.T. Sharp и соавт. [21] измеряли толщину пястной кости, для того чтобы оценить влияние деносуаба на кортикальную кость при РА. В исследование включено 227 больных с активным эрозивным РА, которые были рандомизированы в три группы: для лечения деносуабом по 60 и 180 мг или ПЛ подкожно 1 раз в 6 мес. Все пациенты получали стабильные дозы МТ и ежедневно кальций и витамин D. К 12-му месяцу у пациентов, получавших деносуаб на фоне продолжающегося лечения МТ, достоверно уменьшились потеря кортикальной кости и формирование эрозий.

По данным T. Takeuchi и соавт. [22], лечение деносуабом в течение года замедляло прогрессирование эрозий у пациентов с РА. Авторы установили, что при более частом назначении (1 раз в 2 или 3 мес) отмечается более выраженный антидеструктивный эффект препарата. Деносуаб не оказал влияния на динамику сужения суставных щелей, DAS28-СРБ, эффект по критериям ACR. Более частое назначение деносуаба не сопровождалось увеличением частоты НР.

Результаты нашего исследования совпадают с данными других авторов, установивших протективное влияние деносуаба на МПК и эрозивный процесс в кистях и стопах у пациентов, не получавших ГК. Прием ГК не оказал негативного влияния на МПК в L_{1-IV} , однако число эрозий увеличилось.

Системное лечение ГК более 3 мес независимо от дозы негативно влияет на костную ткань [7]. ГК уменьшают

количество ОБ и остеоцитов за счет снижения репликации и усиления апоптоза, что ведет к уменьшению синтеза белков матрикса кости и скелетных факторов роста. ГК также усиливают костную резорбцию, предотвращая апоптоз зрелых ОК, за счет повышения экспрессии RANKL на ОБ. Эти изменения приводят к замедленному ремоделированию кости и выраженному снижению как качества, так и количества костной ткани [23]. Деносуаб при РА не только контролирует функцию ОК в цикле ремоделирования кости, но и подавляет их. Препарат может диффузно распределяться в субкортикальной и эндокортикальной кости с током крови [24]. Возможно, благодаря этому он ингибирует рост числа эрозий в кости, периапфизарный и генерализованный ОП [23].

В настоящее время по результатам клинических исследований создана убедительная доказательная база эффективности деносуаба при ОП. Однако сведения о влиянии препарата на МПК больных, получающих ГК, ограничены, а проспективные многоцентровые плацебоконтролируемые рандомизированные клинические испытания не завершены. Малочисленны и противоречивы данные о применении деносуаба при РА, в том числе о его влиянии на деструктивные изменения суставов кистей и стоп. Наше исследование выполнено на достаточно репрезентативной выборке больных РА в постменопаузе с длительным течением заболевания, осложненным ОП смешанного генеза и возникновением переломов. Значительная часть этих пациентов получали ГК. Полученные результаты показывают, что деносуаб при РА увеличивает МПК L_{1-IV} , независимо от характера противовоспалительной терапии. Эти данные позволяют рекомендовать его для включения в комплексную терапию больных РА с ОП.

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, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290].
2. Goldring SR. Inflammation-induced bone loss in the rheumatic diseases. In: Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc; 2009. Chapter 59.
3. Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004;292:490–5. doi: 10.1001/jama.292.4.490
4. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose longterm corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med*. 1994;96(2):115–23. doi: 10.1016/0002-9343(94)90131-7
5. Maricic M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37(3):415–31. doi: 10.1016/j.rdc.2011.07.003
6. Tannirandorn P, Epstein S. Drug-induced bone loss. *Osteoporosis Int*. 2000;11:637–59. doi: 10.1007/s001980070062
7. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ, редакторы. Остеопороз. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 271 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI, editors. *Osteoporoz* [Osteoporosis]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 271 p.].
8. Лесняк ОМ, Баранова ИА, Торопцова НВ. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше: Клинические рекомендации. Ярославль: ИПК «Литера»; 2013. 48 с. [Lesnyak OM, Baranova IA, Toroptsova NV. *Diagnostika, profilaktika i lechenie glyukokortikoidnogo osteoporoza u muzhchin i zhenshin 18 let i starshe: Klinicheskie rekomendatsii* [Diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women 18 years and older: Clinical Guidelines]. Yaroslavl: IPK «Litera»; 2013. 48 p.].

9. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term, low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000189.
10. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001158.
11. Подворотова ММ, Дыдыкина ИС, Таскина ЕА и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):154–8 [Podvorotova MM, Dydykina IS, Taskina EA, et al. Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results of the multicenter program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):154–8 (In Russ.)].
12. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Дыдыкина ИС и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):393–7 [Taskina EA, Alekseeva LI, Dydykina IS, et al. Risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results according to the materials of the multicenter program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):393–7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-393-397
13. Ghazi M, Kolta S, Briot K, et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2012 Feb;23(2):581–7. doi: 10.1007/s00198-011-1584-3
14. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2005;165:1293–7. doi: 10.1001/archinte.165.11.1293
15. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewerts 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):1–12. doi: 10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00006
16. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008;29:155–92. doi: 10.1210/er.2007-0014
17. Лесняк ОМ, редактор. Российская ассоциация по остеопорозу. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Ярославль: ИПК «Литера»; 2012. 24 с. [Lesnyak OM, editor. *Rossiiskaya assotsiatsiya po osteoporozu. Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i vedeniyu bol'nykh s osteoporozom* [Russian Association of Osteoporosis. Clinical practice guidelines for the prevention and management of patients with osteoporosis]. Yaroslavl: IPK «Litera»; 2012. 24 p.].
18. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with RA receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:872–5. doi: 10.1136/ard.2009.112920
19. Deodhar AA, Dore RK, Mandel D, et al. Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res*. 2010;62(4):569–74. doi: 10.1002/acr.20004
20. Deodhar AA, Brabyn J, Pande I, et al. Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:767–70. doi: 10.1136/ard.62.8.767
21. Sharp JT, Tsuji W, Ory P, et al. Denosumab prevents metacarpal shaft cortical bone loss in patients with erosive rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2010;62(4): 537–44. doi: 10.1002/acr.20172
22. Takeuchi T. Dose-response effects of denosumab, a novel subcutaneous rankl inhibitor, on the progression of bone erosion in Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: results of phase II DRIVE study-A twelve month placebo controlled, randomized, double blind study. *Arthritis Rheum*. 2013;65:S1198.
23. Tanaka Y. Denosumab for the treatment of joint and bone diseases. *Inflam Regenerat*. 2011;31(4):344–8. doi: 10.2492/inflammregen.31.344
24. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, et al. Intracortical remodeling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet*. 2010;375:1729–36. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60320-0

Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций)

Лесняк О.М.^{1,2}, Никитинская О.А.³, Торопцова Н.В.³, Белая Ж.Е.⁴, Белова К.Ю.⁵, Бордакова Е.В.⁶, Гильманов А.Ж.⁷, Гуркина Е.Ю.⁸, Дорофейков В.В.⁹, Ершова О.Б.^{5,10}, Зазерская И.Е.⁸, Зоткин Е.Г.¹, Каронова Т.Л.¹¹, Марченкова Л.А.¹², Назарова А.В.¹⁰, Пигарова Е.А.⁴, Рожинская Л.Я.⁴, Сафонова Ю.А.¹, Скрипникова И.А.¹³, Ширинян Л.В.⁸, Юренева С.В.¹⁴, Якушевская О.В.¹⁴

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ³ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ⁴191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁵620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3; ⁶115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁷⁻¹⁴ – учреждения и адреса см. в электронной версии журнала

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

⁴1, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ³, Repin St., Yekaterinburg 620028; ³4A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; epid@irramn.ru

Contact: Natalia Toroptsova; epid@irramn.ru

Поступила 21.04.15

Представлены данные о роли витамина D и кальция в функционировании многих органов и тканей организма человека. Образ жизни, пищевые предпочтения и недостаточная физическая активность способствуют высокой распространенности дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России, приводя к возникновению различных заболеваний и патологических состояний. Авторами разработаны рекомендации по профилактическому применению витамина D и кальция в здоровой популяции, даны нормы потребления этих веществ, описаны клинико-лабораторные признаки дефицита витамина D и показания для скрининга. Предложены схемы лечения дефицита витамина D и описаны признаки интоксикации при передозировке. Особое внимание уделено месту витамина D и кальция в терапии остеопороза.

Ключевые слова: дефицит витамина D; нормы потребления витаминов и микроэлементов; остеопороз; профилактика.

Для ссылки: Лесняк ОМ, Никитинская ОА, Торопцова НВ и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):403–408.

THE PREVENTION, DIAGNOSIS, AND TREATMENT OF VITAMIN D AND CALCIUM DEFICIENCIES IN THE ADULT POPULATION OF RUSSIA AND IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS (ACCORDING TO THE MATERIALS OF PREPARED CLINICAL RECOMMENDATIONS)

Lesnyak O.M.^{1,2}, Nikitinskaya O.A.³, Toroptsova N.V.³, Belaya Zh.E.⁴, Belova K.Yu.⁵, Bordakova E.V.⁶, Gilmanov A.Zh.⁷, Gurkina E.Yu.⁸, Dorofeykov V.V.⁹, Ershova O.B.^{5,10}, Zazerskaya I.E.⁸, Zotkin E.G.¹, Karonova T.L.¹¹, Marchenkova L.A.¹², Nazarova A.V.¹⁰, Pigarova E.A.⁴, Rozhinskaya L.Ya.⁴, Safonova Yu.A.¹, Skripnikova I.A.¹³, Shirinyan L.V.⁸, Yureneva S.V.¹⁴, Yakushevskaya O.V.¹⁴

The paper presents data on the role of vitamin D and calcium in the function of many human organs and tissues. Lifestyle, dietary preferences, and insufficient physical activity contribute to the high prevalence of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia, causing different diseases and abnormalities. The authors have worked out recommendations for the preventive use of vitamin D and calcium in healthy population, give consumption rates for these substances, and describe the clinical and laboratory signs of vitamin D deficiency and indications for screening. They also propose treatment regimens for vitamin D deficiency and depict the signs of intoxication in overdose. Particular emphasis is laid on the place of vitamin D and calcium in the therapy of osteoporosis.

Key words: vitamin D deficiency; consumption rates for vitamins and trace elements; osteoporosis; prevention.

For reference: Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendation). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):403–408 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-403-408>

Витамин D играет важную роль в организме человека, он принимает непосредственное участие в регуляции процессов ремоделирования кости, всасывания кальция в кишечнике и экскреции его почками. Достаточный уровень витамина D при отсутствии генетически обусловленной резистентности к нему предотвращает развитие рахита у детей и остеопении у взрослых. Гиповитаминоз D ассоциируется с отрицательным кальциевым балансом, снижением минерализации костной ткани, а также мышечной слабостью, болью в спине. Однако функции витамина D не

ограничены только контролем кальций-фосфорного обмена. Он также влияет на другие физиологические процессы, в частности, на клеточный рост, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаление [1]. Витамин D регулирует экспрессию большого количества генов, кодирующих белки, участвующие в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток. Систематические обзоры, большие метаанализы подтверждают факт наличия ассоциации дефицита витамина D с повышением риска остеопороза (ОП), остеопоротических переломов, падений, мы-

печной слабости, общей и сердечно-сосудистой смертности, а также низкой физической активностью людей старшего возраста [2].

Дефицит витамина D обычно является результатом недостаточной инсоляции, с чем связан его сезонный дефицит, или недостаточного поступления его с пищей. Из пищевых продуктов наиболее богаты витамином D жирные сорта рыбы (сельдь, скумбрия, лосось), а в молочных продуктах и яйцах он содержится лишь в небольшом количестве.

В крупных популяционных исследованиях было показано, что от 20 до 80% мужчин и женщин, проживающих в Европе, США и Канаде, имеют дефицит витамина D. Столь существенный разброс данных обусловлен многими причинами: возрастом, выбранным лабораторным методом оценки содержания витамина D, временем года, этнической принадлежностью, объемом инсоляции (местом проживания), пищевым поведением и т. д. [3, 4]. В России проведено ограниченное число исследований распространенности дефицита витамина D в разных популяционных группах. Так, среди молодых женщин и мужчин в возрасте от 18 до 27 лет оптимальное содержание 25-гидроксивитамина D — 25(OH)D — было выявлено лишь у 6,4% обследованных [5]. Другое исследование, проведенное в г. Чебоксары, показало снижение концентрации витамина D у 89% женщин в возрасте от 25 до 56 лет [6]. В Москве среди женщин в постменопаузе дефицит витамина D в крови был выявлен у 70,3% обследованных, при этом отмечались сезонные колебания уровня 25(OH)D и самые низкие средние показатели регистрировались в январе–апреле [7]. В то же время при обследовании жителей Северо-Западного региона Российской Федерации в возрасте от 18 до 70 лет в период с сентября по май не было выявлено зависимости концентрации 25(OH)D от времени года, когда проводилось обследование, но при этом недостаток и дефицит витамина D были установлены в 82,2% случаев [8].

Кальций — основной элемент, необходимый для формирования минерального матрикса кости, где его содержится примерно 99% от всего запаса в организме. Кроме «скелетной» функции, кальций принимает участие в ряде других процессов в организме, таких как деление и дифференцировка клеток, проведение нервных импульсов, сокращение и расслабление гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры, выработка и действие некоторых гормонов и ферментов, свертывание крови и др. Участие кальция в столь разнообразных процессах объясняется его универсальной функцией по передаче и реализации гормональных и цитокинных «сигналов», а также участием в процессах связывания и сокращения белковых структур в клетках.

Недостаток кальция сопровождается нарушением его структурной и регуляторной функции в клетках, что способствует ухудшению здоровья человека и развитию заболеваний.

По результатам социально-гигиенического мониторинга за состоянием фактического питания населения Российской Федерации среднее потребление кальция среди взрослого населения страны в 1994–2003 гг. составляло 600–700 мг/сут (в среднем 630 мг/сут) [9]. Исследования в рамках социальной программы «Остеоскрининг Россия», проведенные при поддержке Российской ассоциации по остеопорозу в 2011–2013 гг. среди населения 10 городов

в возрасте 50 лет и старше, показали, что среднее потребление кальция женщинами составляет 683 мг, а мужчинами — 635 мг в день. При этом в большинстве случаев потребление кальция составило $\leq 50\%$ суточной потребности, а необходимую по возрасту норму получали лишь 9% женщин и 6% мужчин [10].

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что длительное применение витамина D в виде монотерапии или в сочетании с кальцием при адекватной приверженности приводит к снижению риска падений и периферических (невертебральных) переломов, включая перелом проксимального отдела бедра [11]. Кокрановский систематический обзор (2014) по применению витамина D для профилактики смертности у взрослых, выполненный на основе анализа 159 рандомизированных клинических исследований, указывает на то, что витамин D₃ также снижает смертность у людей старшего возраста, проживающих как независимо в своих домах, так и в социальных учреждениях [12].

Витамин D в виде добавок снижает риск переломов лишь при его применении в определенных дозах [13], а сочетание применения с кальцием может потенцировать положительный эффект в отношении профилактики переломов. Применение витамина D с кальцием в виде добавок не повышает риск смерти от любых причин [14].

Профилактическое назначение нативного витамина D у лиц, проживающих на территории России

Лабораторный скрининг для выявления дефицита витамина D [25(OH)D] у здоровых людей не рекомендуется. Профилактическое назначение витамина D возможно без предварительного исследования его уровня в сыворотке крови.

Рекомендации по дополнительному приему витамина D в различных возрастных группах населения:

Возраст 19–65 лет

- Для обеспечения здоровья костной и мышечной ткани людям в возрасте от 19 до 65 лет рекомендуется профилактический прием препаратов витамина D (колекальциферола) в сезон низкой инсоляции — с октября по апрель.
- В возрасте 19–50 лет доза витамина D составляет 600 МЕ/сут, в возрасте старше 50 лет — 800–1000 МЕ/сут.
- Более высокие дозы (в возрасте 19–50 лет — 800 МЕ/сут, в возрасте от 50 до 65 лет — 1000 МЕ/сут) рекомендуются лицам с более высокой массой тела, с низким уровнем инсоляции или отсутствием воздействия солнца (например, если кожа полностью покрыта одеждой по национальной или религиозной причине; если люди не выходят из дома или их передвижения в течение длительного времени ограничены помещением), а также людям с более темным цветом кожи (например, выходцам из Средней Азии, проживающим в северных широтах России). Этим же людям может понадобиться не сезонное, а круглогодичное назначение витамина D.

Возраст 65 лет и старше

- Людям в возрасте 65 лет и старше с целью профилактики недостаточности/дефицита витамина D рекомендуется принимать добавки витамина D постоянно вне зависимости от времени года.

Люди с ожирением

- Пациенты с ожирением нуждаются в увеличении дозы витамина D в 2–3 раза — до 4000–6000 МЕ/сут. Ожирение представляет собой фактор риска дефицита витамина D, поэтому пациентам с ожирением рекомендуется проведение лабораторного исследования для выявления дефицита витамина D. В случае его выявления доза может быть еще более высокой.

Беременность и лактация

- На этапе прегравидарной подготовки женщины в период с октября по апрель должны принимать профилактические дозы витамина D (600–800 МЕ/сут). Если женщина относится к группе риска дефицита витамина D, у нее следует определить уровень 25(ОН)D в сыворотке крови. При выявлении дефицита витамина D рекомендуется его лечение (см. раздел «Лечение») с последующим лабораторным контролем через 12 нед. При достижении целевого уровня 30 нг/мл рекомендуется длительный прием профилактической дозы 1000 МЕ колекальциферола.
- На протяжении беременности и периода лактации рекомендуется назначение с профилактической целью витамина D в дозе 600 МЕ/сут (по индивидуальным показаниям — 800–1000 МЕ/сут). Беременным и кормящим женщинам из групп риска дефицита витамина D необходимо исследовать уровень 25(ОН)D в сыворотке крови. При выявлении дефицита витамина D рекомендуется применение витамина D в дозе 2000 МЕ с последующим лабораторным контролем через 12 нед. При достижении целевого уровня 30 нг/мл рекомендуется длительный прием профилактической дозы 1000 МЕ колекальциферола.

Нормы потребления кальция и рекомендации по дополнительному приему препаратов кальция

- Для наибольшей эффективности использования витамина D необходимо достаточное поступление в организм кальция.
- Рекомендации по адекватному приему кальция с пищей приведены в табл. 1.
- Основным источником кальция являются молочные продукты.
- При расчете потребления кальция к количеству кальция, поступившего с молочными продуктами (рекомендуется использовать данные о содержании кальция в молочных продуктах, например с сайта <http://web.ion.ru>), необходимо прибавлять стандартную дозу 250 мг (кальций, поступивший из других пищевых источников).
- Препараты кальция должны использоваться у лиц с недостаточным его поступлением с пищей при невозможности его увеличения с продуктами питания. Оптимальной солью кальция для приема являются карбонат, а также возможно сочетание его с цитратом. Дополнительный прием добавок кальция в зависимости от потребности может составлять 500–1000 мг в день. Препараты кальция следует принимать во время или после еды, при этом однократно принятая доза не должна превышать 600 мг элементарного кальция.

- Согласно решению экспертного совета EFSA (Европейская комиссия по безопасности пищевых продуктов — European Food Safety Authority), потребление кальция в дозе до 2400 мг/сут не ассоциируется с развитием хронической гиперкальциемии и ухудшением функции почек, а потребление кальция до 3000 мг/сут с пищей или в виде кальций-содержащих добавок не сопровождается развитием мочекаменной болезни [15]. Длительное потребление кальция с продуктами питания и фармакологическими препаратами не повышает риск развития нефролитиаза, сердечно-сосудистых заболеваний и рака предстательной железы.
- Верхний допустимый уровень потребления кальция для взрослых, включая беременных и кормящих женщин, составляет 2500 мг/сут [15].

Клинико-лабораторные признаки дефицита витамина D

Наилучшим способом диагностики дефицита витамина D является определение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови. Дефицит витамина D может оставаться бессимптомным или проявляться неопределенными мышечными болями, мышечной слабостью, снижением физических возможностей и склонностью к падениям, вызванным остеопенией. Кальципеническая остеопения (у детей — рахит) — торможение обызвествления костной ткани при сохраняющейся скелетной массе (уменьшение количества кальция на единицу массы кости). Заболевание встречается и у взрослых и характеризуется деминерализацией скелета (чаще всего — позвоночник, кости таза и нижних конечностей), мышечными симптомами (боль и слабость) и сенсорной нейропатией.

Для остеопении характерны генерализованные боли в опорно-двигательном аппарате. Обычно это постоянные тянущие боли в пояснице и в области тазобедренных суставов, боль в пятках, ребрах, голени, бедрах, лопатке, предплечьях, в позвоночнике. Мышечная слабость чаще всего касается проксимальных отделов конечностей (трудно встать со стула, подняться по лестнице). Характерна «утиная» походка. При очень низком уровне кальция в сыворотке крови возможны судороги. Сенсорная нейропатия проявляется парестезиями в дистальных отделах конечностей. Редко наблюдаются деформации костей и патологические переломы. Для заболевания характерны высокий уровень щелочной фосфатазы, снижение уровня кальция и 25(ОН)D в сыворотке крови. При денситометрии определяется снижение минеральной плотности кости.

Показания для скрининга дефицита витамина D и кальция

Содержание 25(ОН)D в сыворотке крови рекомендуется исследовать у пациентов со следующими заболеваниями и состояниями (адаптировано из [14, 16, 17]):

- заболевания, исходы которых могут улучшиться при лечении витамином D (остеопения, ОП);

Таблица 1 Рекомендуемые дозы кальция, принимаемого с пищей, мг/сут

Возраст, годы	Мужчины	Женщины	Беременные	Кормящие
19–50	1000	1000	1300	1400
51–60	1000	1200		
≥61	1200	1200		

- клиническая симптоматика, заставляющая заподозрить остеопению, с целью постановки диагноза;
- планируемое лечение ОП сильными антирезорбентами (золедроновая кислота, деносумаб), поскольку коррекция дефицита витамина D позволит избежать гипокальциемии;
- пожилые люди с низкоэнергетическими переломами в анамнезе, частыми падениями, при наличии мышечной слабости;
- люди с темным цветом кожи, проживающие в регионах с низким уровнем инсоляции;
- гиперпаратиреоз;
- ожирение — индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м² у взрослых, у детей — в сочетании с другими факторами риска или симптомами;
- беременность или лактация при наличии других факторов риска (темная кожа, избыточная масса тела, гестационный диабет, очень низкая инсоляция без добавок витамина D);
- спортсмены при занятиях спортом в закрытых помещениях;
- хроническая болезнь почек;
- печеночная недостаточность;
- синдром мальабсорбции (в частности, при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, болезни Крона, радиационном энтерите, после бариатрической хирургии);
- прием противосудорожных, противогрибковых средств, глюкокортикоидов, холестирамина, при лечении ВИЧ-инфекции;
- гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, бериллиоз);
- здоровым людям, включая людей старшего возраста, скрининг на дефицит витамина D не показан.

Для выявления дефицита потребления кальция следует проводить подсчет его поступления с пищей в следующих группах риска (адаптировано из [18, 19]):

- женщины в постменопаузе;
- мужчины и женщины старше 65 лет;
- женщины с аменореей (спортсменки, военнослужащие, лица, страдающие нервной анорексией);
- беременные и кормящие женщины;
- люди с непереносимостью лактозы или аллергией на коровье молоко;

- вегетарианцы;
- лица, имеющие низкий уровень витамина D;
- лица, принимающие определенные лекарственные препараты (глюкокортикоиды, ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов);
- лица, страдающие заболеваниями кишечника (целиакия, мальабсорбция, хронические воспалительные заболевания кишечника).

Рекомендуемые диагностические уровни 25(OH)D в сыворотке крови и соответствующие способы коррекции приведены в табл. 2.

Лечение дефицита витамина D

Пациентам с диагностированным дефицитом витамина D рекомендуются значительно более высокие дозы, чем при профилактике, что достигается проведением нагрузочной терапии нативным витамином D, за которой должна следовать постоянная поддерживающая терапия. Вместе с тем стандартных режимов нагрузочного лечения, как и общепринятых поддерживающих доз, до сих пор нет [11, 20, 21].

Мы рекомендуем при дефиците витамина D общую нагрузочную дозу 300 000 МЕ витамина D₂ или D₃ перорально, распределенную по 50 000 МЕ/нед в течение 6–10 нед. При этом доза в 50 000 МЕ может быть принята однократно либо распределена равномерно по дням недели. Целевой уровень 25(OH)D составляет 30 нг/мл. По окончании нагрузки рекомендуется перейти на поддерживающую дозу витамина D (1500–2000 МЕ/сут). Пациентам с ожирением, синдромом мальабсорбции, а также принимающим лекарства, влияющие на метаболизм витамина D, рекомендуются более высокие дозы (6000–10 000 МЕ/сут до уровня 30 нг/мл с последующей поддерживающей дозой 3000–6000 МЕ/сут).

Поскольку нагрузка витамином D может демаскировать скрытый первичный гиперпаратиреоз [20], через 1 мес после окончания нагрузочного периода лечения витамином D рекомендуется исследовать сывороточный кальций. Выявление высокой концентрации кальция требует отмены любых добавок витамина D и последующего дообследования.

В последнее время появились работы, свидетельствующие о том, что целевые уровни витамина D в сыворотке крови могут достигаться только к 3–6-му месяцу лечения. Хотя

Таблица 2 Диагностические уровни 25(OH)D в сыворотке крови и способы коррекции его дефицита (адаптировано из [11])

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови	Определение	Вмешательство
<10 нг/мл (25 нмоль/л)	Выраженный дефицит витамина D (часто сопровождается клиническими проявлениями остеопении)	Медикаментозное лечение препаратами витамина D с целью насыщения
<20 нг/мл (50 нмоль/л)	Дефицит витамина D	Медикаментозное лечение препаратами витамина D с целью насыщения
20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л)	Недостаточность витамина D (субоптимальное поступление витамина D)	Требуются добавки витамина D с целью умеренного увеличения поступления
>30 нг/мл (75 нмоль/л) и <100 нг/мл (250 нмоль/л)	Адекватное содержание витамина D (норма)	Вмешательство не требуется
>150 нг/мл (375 нмоль/л)	Токсический уровень	Требуется отмена добавок витамина D до снижения концентрации до нормального уровня

у большей части пациентов в обычной практике длительное мониторирование 25(ОН)D не нужно, оно может быть полезным у больных с сохраняющимися факторами риска дефицита, например с ожирением или мальабсорбцией.

Пациентам с генетическими аномалиями обмена витамина D и с такими сопутствующими заболеваниями, как хроническая болезнь почек, гранулематозные болезни (туберкулез, саркоидоз) или гиперпаратиреоз, могут потребоваться меньшие дозы витамина D.

Не рекомендуется осуществлять нагрузку витамином D комплексными препаратами, содержащими помимо нативного витамина D еще и кальций, поскольку прием высоких доз витамина D приведет к излишне высокому поступлению кальция.

С целью профилактики дефицита витамина D у пациентов из групп риска (перенесшие рахит, остеопению, с ОП, хроническими заболеваниями почек, печеночной недостаточностью, синдромом мальабсорбции, гиперпаратиреозом, принимающие противосудорожные, противогрибковые препараты, глюкокортикоиды, средства для лечения ВИЧ, холестирамин) рекомендуемая доза витамина D составляет не менее 800–1000 МЕ/сут круглогодично.

При назначении препаратов витамина D в лечебных дозах мы рекомендуем проводить лабораторный контроль в динамике через 3 мес лечения для уверенности в достижении целевых уровней витамина D в крови. В большинстве случаев прием препаратов витамина D у взрослых эффективен, хотя встречаются и резистентные формы дефицита, например у носителей ВИЧ-инфекции.

Лечение витамином D и кальцием при остеопорозе

Добавки нативного витамина D и кальция должны обязательно сопровождать лечение любым средством патогенетического действия, независимо от уровня концентрации 25(ОН)D, у всех пациентов с ОП. Рекомендуемые дозы витамина D составляют 800–2000 МЕ, а кальция — 1200 мг ежедневно. Выбор дозы витамина D определяется клинической ситуацией: в частности, пациентам с ожирением рекомендуются более высокие дозы.

Перед назначением патогенетического лечения больным ОП рекомендуется исследование концентрации 25(ОН)D. При выявлении дефицита необходимо интенсивное лечение с целью насыщения, при этом целевой уровень 25(ОН)D составляет как минимум 50 нмоль/л (20 нг/мл), а у пожилых людей с высоким риском падения желаемый уровень — 75 нмоль/л (30 нг/мл) [20, 21].

Если перед началом патогенетической терапии ОП пациент не принимал добавки витамина D и исследование концентрации 25(ОН)D невозможно, а при этом планируется лечение сильными антирезорбтивными препаратами (золедроновая кислота, деносумаб), рекомендуется назначить умеренную нагрузочную дозу нативного витамина D 5000 МЕ/сут в течение 10 дней либо однократно 50 000 МЕ, после чего перейти на обычную поддерживающую дозу 800–2000 МЕ/сут. Если планируется использование пероральных бисфосфонатов, а исследование 25(ОН)D невозможно, лечение можно начать сразу стандартными поддерживающими дозами 800–2000 МЕ витамина D.

Интоксикация витамином D

Интоксикация витамином D наблюдается крайне редко, за исключением эпизодов случайной передозировки либо случаев длительного (недели и месяцы) назначе-

ния больших доз. У условно здоровых взрослых респондентов при ежедневном приеме 10 000 МЕ витамина D в течение 5 мес не наблюдалось развития гиперкальциемии и увеличения экскреции кальция с мочой, которые являются наиболее чувствительными маркерами интоксикации витамином D, поэтому можно считать допустимым потребление взрослыми витамином D в дозе 10 000 МЕ/сут [14]. В обзоре, обобщившем более 30 работ, не было представлено доказательств наличия интоксикации у пациентов с уровнями 25(ОН)D <100 нг/мл (250 нмоль/л). Предполагаемой минимальной концентрацией, обуславливающей возможность интоксикации, большинством авторов признается 150 нг/мл (375 нмоль/л) [14].

Ведущим лабораторным признаком скрытой интоксикации витамином D является гиперкальциемия. Другие проявления интоксикации витамином D — гиперкальциурия и образование камней в почках. При этом нет оснований предполагать, что коррекция дефицита витамина D может привести к повышенному риску образования камней. Тем не менее пациенты с мочекаменной болезнью должны наблюдаться индивидуально. Дополнительный прием витамина D не должен вызывать серьезной обеспокоенности, за исключением некоторых групп населения, которые могут быть более чувствительны к нему.

У пациентов, страдающих хроническими гранулемобразующими патологиями, включая саркоидоз, туберкулез или хронические грибковые инфекции, и некоторых пациентов с лимфомой активированы макрофаги, производящие 1,25(ОН)₂D в нерегулируемом количестве. У этих пациентов повышена эффективность всасывания кальция в кишечнике и мобилизации кальция из скелета, что может привести к гиперкальциурии и гиперкальциемии, поэтому у них следует тщательно контролировать уровни 25(ОН)D и кальция. Гиперкальциурия и гиперкальциемия, как правило, наблюдаются у страдающих гранулемобразующими патологиями, только когда сывороточный уровень 25(ОН)D у них превышает 30 нг/мл.

Заключение

Представленные рекомендации являются консенсусом врачей разных специальностей, основанным на данных предшествующих популяционных и рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов по профилактике, диагностике и лечению дефицита витамина D и кальция у взрослого населения нашей страны и пациентов, страдающих ОП. Данные рекомендации являются пособием не только для врачей первичного звена, но и для узких специалистов. Их внедрение в реальную клиническую практику позволит снизить распространенность дефицита витамина D и ассоциированных с ним болезней и состояний.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной 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

- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(Suppl. 6):1689–96.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293:2257–64. doi: 10.1001/jama.293.18.2257
- Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int*. 2011;22(5):1389–99. doi: 10.1007/s00198-010-1362-7. Epub 2010 Aug 21.
- Hagenau T, Vest R, Gissel TN, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int*. 2009;20(1):133–40. doi: 10.1007/s00198-008-0626-y. Epub 2008 May 6.
- Маркова ТН, Марков ДС, Маркелова ТН и др. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста. Вестник Чувашского университета. 2012;(3):441–5 [Markova TN, Markov DS, Markelova TN, et al. The prevalence of vitamin D deficiency and risk factors for osteoporosis in young people. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2012;(3):441–5 (In Russ.)].
- Борисова ЛВ, Петрова АС. Содержание витамина D3 у практически здоровых лиц, проживающих в г. Чебоксары. В кн.: Сборник научных трудов, посвященных 55-летию ГУЗ «Республиканский эндокринологический диспансер». Чебоксары; 2011. С. 86–9 [Borisova LV, Petrova AS. The content of vitamin D3 in healthy persons living in Cheboksary. In: *Sbornik nauchnykh trudov, posvyashchennykh 55-letiyu GUZ «Respublikanskii endokrinologicheskii dispanser»* [Collection of scientific works dedicated to the 55th anniversary of GUZ «Republican endocrinological dispensary»]. Cheboksary; 2011. P. 86–9].
- Торопцова НВ, Никитинская ОА, Беневоленская ЛИ. Профилактика первичного остеопороза с помощью различных препаратов кальция. Остеопороз и остеопатии 2005;(1):36–9 [Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Benevolenskaya LI. Primary prevention of osteoporosis by various calcium preparations. *Osteoporoz i osteopatii*. 2005;(1):36–9 (In Russ.)].
- Каронова ТЛ, Гринева ЕН, Никитина ИЛ и др. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. Остеопороз и остеопатии. 2013;(3):3–7 [Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL, et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the Northwest region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporoz i osteopatii*. 2013;(3):3–7 (In Russ.)].
- Батурин АК. Состояние питания и пути его оптимизации. Федеральные и региональные аспекты. В кн.: Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Здоровое питание – здоровая нация». Москва; 2009. Т. 2. С. 89–90 [Baturin AK. Nutritional status and ways of its optimization. Federal and regional aspects. In: *Materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Zdorovoe pitanie – zdorovaya natsiya»* [Proceedings of the scientific-practical conference «Healthy Eating – Healthy Nation»]. Moscow; 2009. Vol. 2. P. 89–90].
- Никитинская ОА, Торопцова НВ. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии. Фарматека. 2012;(6):90–3 [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. The social program «Osteoskrining Russia» in action. *Farmateka*. 2012;(6):90–3 (In Russ.)].
- Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of 2008 recommendations from European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):305–13. doi: 10.1185/03007995.2013.766162. Epub 2013 Feb 7.
- Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007469.pub2
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012;367(1):40–9. doi: 10.1056/NEJMoa1109617
- Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int*. 2010;21(7):1121–32. doi: 10.1007/s00198-009-1119-3. Epub 2009 Dec 3.
- Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. *EFSA Journal*. 2012;10(7):2814–57.
- Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2130–5. doi: 10.1210/jc.2006-2250
- Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: Definition, Prevalence, Consequences and Correction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):287–301. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.008
- Ervin RB, Wang C-Y, Wright JD, Kennedy-Stephenson J. Dietary intake of selected minerals for the United States population: 1999–2000. *Adv Data*. 2004 Apr 2;(341):1–5.
- Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand including Recommended Dietary Intakes. National Health and Medical Research Council of Australia 2006. <http://www.nhmrc.gov.au>. Calcium consumer guide, 1st Ed. 08/12, www.osteoporosis.org.au
- Aspray T, Bowring C, Fraser W, et al. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary. *AgeAging*. 2014;43(5):592–5. doi: 10.1093/ageing/afu093. Epub 2014 Jul 28.
- Van den Bergh JP, Bours SP, van Geel TA, Geusens PP. Optimal use of vitamin D when treating osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2011;9(1):36–42. doi: 10.1007/s11914-010-0041-0

Динамика и достоверность показателей заболеваемости и смертности от анкилозирующего спондилита у взрослого населения Тульской области в сравнении с показателями по Российской Федерации

Сороцкая В.Н.¹, Вайсман Д.Ш.², Балабанова Р.М.³, Эрдес Ш.Ф.³

¹ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Тула, Россия;

²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

¹300012 Тула, проспект Ленина, 92; ²127254 Москва, ул. Добролюбова, 11; ³115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

¹Tula State University, Tula, Russia; ²Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹92, Lenin Prospect, Tula 300012; ²11, Dobrolyubov St., Moscow 127254; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Валентина Николаевна Сороцкая; svnreum1@rambler.ru

Contact: Valentina Sorotskaya; svnreum1@rambler.ru

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое системное заболевание аксиального скелета. В последние годы отмечается повышенный интерес к АС практических врачей и научных работников. В связи с трудностями проведения эпидемиологических исследований большое значение имеет изучение статистических данных по заболеваемости и смертности, которые позволяют на основе анализа ситуации в регионе внести необходимые коррективы в организацию медицинской помощи пациентам.

Целью работы было изучение динамики и достоверности данных по заболеваемости и смертности от АС у взрослого населения Тульской области в сравнении с показателями по Российской Федерации.

Материал и методы. Для исследования были использованы статистические справочники Минздрава России «Заболеваемость взрослого населения России» за 2002–2010 гг.; формы №14 федерального статистического наблюдения за 2006–2010 гг. по Тульской области и Российской Федерации; европейская база данных о больничной заболеваемости; базы данных по смертности в Тульской области за 2000–2011 гг., полученные с помощью автоматизированной системы регистрации смертности (АСРС), содержащие 373 997 записей, включающие все поля «Медицинских свидетельств о смерти».

Результаты и обсуждение. Общая заболеваемость взрослого населения АС в Российской Федерации с 2002 по 2010 г. возросла с 27,6 до 34,4 на 100 тыс. человек (прирост составил 24,6%), в то время как в Тульской области за этот же период динамика была неустойчивой. Первичная заболеваемость АС в Тульской области с 2002 по 2010 г. уменьшилась на 31,8%, а по России прирост составил 51,6%. В период с 2000 по 2011 г. в Тульской области умерло 29 человек, в свидетельствах у которых как одна из причин смерти был указан АС.

Выводы. Для планирования мероприятий, направленных на повышение качества медицинской помощи больным АС, необходимо расширять комплексное изучение амбулаторно-поликлинической, госпитальной заболеваемости и смертности от АС.

Ключевые слова: статистика; ревматические заболевания; смертность.

Для ссылки: Сороцкая ВН, Вайсман ДШ, Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика и достоверность показателей заболеваемости и смертности от анкилозирующего спондилита у взрослого населения Тульской области в сравнении с показателями по Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):409–413.

TREND AND VALIDITY OF ANKYLOSING SPONDYLITIS PREVALENCE AND PATIENT MORTALITY RATES IN THE ADULT POPULATION OF THE TULA REGION VERSUS THE RUSSIAN FEDERATION Sorotskaya V.N.¹, Vaisman D.Sh.², Balabanova R.M.³, Erdes Sh.F.³

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic systemic disease of the axial skeleton. Recently, there has been increased interest among practitioners and researchers in AS. Because of difficulties in conducting epidemiological surveys studying statistical data on its prevalence and patient mortality is of great importance. It permit introduction of necessary corrections into organization of medical care to patients on the basis of analysis of the situation in the region.

Objective: to study the trend and validity of data on AS prevalence and patient mortality in the adult population of the Tula Region versus the Russian Federation.

Subjects and methods. The investigators used the 2002–2010 statistical guidelines “Prevalence of diseases in adult population of Russia” by the Ministry of Health of Russia; the 2006–2010 federal statistical inquiry forms No. 14 in the Tula Region and the Russian Federation; the European hospital database; the 2000–2011 mortality databases in the Tula Region, which had been obtained by the automated mortality registration systems, which contained 373,997 records and included all margins of “Medical Death Certificates”.

Results and discussion. In the Russian Federation, overall prevalence of AS per 100,000 adult population increased from 27.6 in 2002 to 34.4 in 2010 (the increment was 24.6%) while in the Tula Region its trend was unstable in this period. Incidence of AS here decreased by 31.8% from 2002 to 2010; in Russia its increment was 51.6%. From 2000 to 2011 in the Tula Region AS was registered as one of the causes of death in 29 cases.

Conclusion. To plan measures aimed at improving the quality of medical care to AS patients, it is necessary to expand a comprehensive study of AS prevalence as well as outpatient and inpatient mortality from AS.

Key words: statistics; rheumatic diseases; mortality.

For reference: Sorotskaya VN, Vaisman DSh, Balabanova RM, Erdes ShF. Trend and validity of ankylosing spondylitis prevalence and patient mortality rates in the adult population of the Tula Region versus the Russian Federation. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):409–413 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-409-413>

Поступила 15.01.15

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое системное заболевание аксиального скелета, начинающееся, как правило, в третьей декаде жизни. Первые симптомы (боль в спине воспалительного характера) нередко носят интермиттирующий характер, что задерживает своевременную постановку диагноза, а следовательно, и назначение лечения [1]. Мужчины страдают АС чаще, чем женщины, почти в 2 раза, причем у женщин рентгенологические изменения в позвоночнике и крестцово-подвздошных сочленениях развиваются позже, чем у мужчин.

В последние годы отмечается повышенный интерес к АС со стороны практических врачей и научных работников, чему способствовало проведение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в разных регионах страны образовательных программ (школ) для врачей, цель которых — обеспечение ранней диагностики и внедрение современных методов лечения АС [3].

В связи с трудностями проведения эпидемиологических исследований большое значение имеет изучение статистических данных по заболеваемости и смертности [4, 5], которые позволяют на основе анализа ситуации внести необходимые коррективы в организацию медицинской помощи пациентам, страдающим АС.

Таблица 1 Динамика общей и первичной заболеваемости АС на 100 тыс. взрослого населения по федеральным округам

Федеральные округа	Заболеваемость АС			
	общая		первичная	
	2002 г.	2010 г.	2002 г.	2010 г.
Центральный	26,6	27,6	2,2	3,4
Северо-Западный	22,9	33,5	3,9	9,5
Южный	31,4	36,2	3,9	4,1
Северо-Кавказский	—	31,6	—	7,4
Приволжский	32,0	46,9	3,3	5,1
Уральский	22,9	33,0	3,9	4,0
Сибирский	22,7	27,2	2,4	2,9
Дальневосточный	34,1	40,4	3,2	4,4
Российская Федерация	27,6	34,4	3,1	4,7

Таблица 2 Динамика общей и первичной заболеваемости АС на 100 тыс. взрослого населения Тульской области и Российской Федерации в целом в 2002–2010 гг.

Год	Заболеваемость АС			
	общая		первичная	
	Россия	Тульская обл.	Россия	Тульская обл.
2002	27,6	29,0	3,1	2,2
2003	28,4	43,4	3,2	3,7
2004	27,6	29,7	3,1	2,8
2005	29,1	25,7	3,2	1,0
2006	29,0	26,8	3,1	1,7
2007	29,0	25,2	2,8	1,4
2008	28,9	24,8	2,9	1,0
2009	34,0	25,2	3,8	1,3
2010	34,4	28,0	4,7	1,5

Цель исследования — изучить динамику и достоверность данных по заболеваемости и смертности от АС у взрослого населения Тульской области в сравнении с показателями по Российской Федерации.

Материал и методы

Для настоящего исследования были использованы:

- статистические справочники Минздрава России «Заболеваемость взрослого населения России» за 2002–2010 гг.;
- формы №14 федерального статистического наблюдения за 2006–2010 гг. по Тульской области и по Российской Федерации в целом;
- европейская база данных о больничной заболеваемости;
- базы данных по смертности в Тульской области за 2000–2011 гг., полученные с помощью автоматизированной системы регистрации смертности (АСРС), содержащие 373 997 записей, включающие все поля «Медицинских свидетельств о смерти».

Расчеты показателей заболеваемости и смертности, а также динамического ряда производились обычными статистическими методами.

Результаты и обсуждение

Общая заболеваемость взрослого населения АС в Российской Федерации с 2002 по 2010 г. возросла с 27,6 до 34,4 на 100 тыс. (прирост составил 24,6%). За анализируемый период рост как общей, так и первичной заболеваемости отмечен по всем федеральным округам (табл. 1). Следует отметить, что заболеваемость АС по субъектам Федерации имеет значительные колебания: от 150,8 в Оренбургской области до 10,3 в Ивановской области (данные за 2010 г.).

Показатели общей заболеваемости АС в Тульской области с 2002 по 2010 г. имели неустойчивую динамику со снижением с 29,0 до 28,0 (на 3,5%).

Первичная заболеваемость АС в Тульской области с 2002 по 2010 г. имела тенденцию к снижению и уменьшилась с 2,2 до 1,5 на 100 тыс. взрослого населения (на 31,8%; табл. 2), а в Российской Федерации за этот период возросла: с 3,1 до 4,7 на 100 тыс. взрослого населения (прирост составил 51,6%). Рост первичной заболеваемости АС произошел по всем федеральным округам.

Резкие колебания показателей общей заболеваемости АС среди взрослого населения России: от 10,3 до 150,8 (в 2010 г.) и первичной заболеваемости от 0,5 до 86,9 (в 2010 г.), скорее всего, не отражают истинную картину, а свидетельствуют о неправильном кодировании и, следовательно, неправильном статистическом учете больных с воспалительными заболеваниями позвоночника.

В форму учета заболеваемости болезнями костно-мышечной системы (БКМС) Российской Федерации с 2011 г. внесены изменения: учет производится по блоку заболеваний «Спондилопатии» (коды М45–М49), в который входят, помимо АС, и невоспалительные спондилопатии, что затрудняет оценку заболеваемости АС по России в последующие годы.

Большое значение имеет оценка госпитальной заболеваемости, так как пациенты с тяжелыми формами АС, как правило, получают медицинскую помощь в стационарных условиях (табл. 3).

Таблица 3 Основные показатели стационарного лечения пациентов с АС в Тульской области и Российской Федерации (2006–2010)

Показатель	2006 г.		2007 г.		2008 г.		2009 г.		2010 г.	
	Россия	Тульская обл.	Россия	Тульская обл.	Россия	Тульская обл.	Россия	Тульская обл.	Россия	Тульская обл.
БКМС:										
средняя длительность лечения, дни	15,4	14,3	15,1	14,4	14,9	14,6	14,7	14,7	14,2	14,0
больничная летальность, %	0,1	0,001	0,1	0,001	0,1	0,001	0,1	0,001	0,1	0,001
АС:										
средняя длительность лечения, дни	16,2	13,6	15,8	13,6	15,7	12,9	15,1	11,3	14,2	12,0
больничная летальность, %	0,15	0,01	0,15	0,01	0,16	0,01	0,17	0,01	0,08	0,01
Удельный вес выписанных с АС из всех БКМС, %	1,0	0,6	0,9	0,6	0,9	0,7	1,0	0,8	1,4	0,8
Число выписанных больных АС на 1000 взрослого населения	0,12	0,09	0,11	0,1	0,11	0,11	0,11	0,12	0,15	0,11

Средняя длительность лечения больных АС в стационаре по России снизилась с 16,2 дня в 2006 г. до 14,2 дня в 2010 г., в Тульской области — с 13,6 до 12,0 дня соответственно, что может быть обусловлено ускорением диагностического обследования и отработкой тактики лечения.

Больничная летальность от АС в России имела тенденцию к снижению и за анализируемый период уменьшилась почти в 2 раза: с 0,15% в 2006 г. до 0,08% в 2010 г. В Тульской области этот показатель ниже, чем в России в целом, и достаточно стабилен (0,01%).

Показатель числа выписанных из стационара пациентов с АС на 1000 взрослого населения составил: в Российской Федерации — 0,12–0,15, в Тульской области — 0,09–0,11 (соответственно 2006–2010 гг.).

Удельный вес пациентов с АС, получивших медицинскую помощь в стационарных условиях, среди всех пациентов с БКМС в России составил 1,0–1,4%, в Тульской области — 0,6–0,8% (в 2006–2010 гг.).

Сопоставление некоторых показателей оказания медицинской помощи пациентам с АС в стационарных условиях в разных странах представлено в табл. 4.

Как следует из табл. 4, средняя длительность лечения пациентов с АС в России занимает промежуточное место (14,2 дня), самый высокий показатель в Хорватии (17 дней), самый низкий — в Финляндии (6,6 дня).

Число выписанных из стационара пациентов с АС на 1000 взрослого населения в разных странах колеблется в широких пределах — от 0,01 до 0,27, как и доля выписанных пациентов с АС в общем числе выписанных пациентов

со всеми болезнями (0,009–0,268%). По всем трем показателям Россия занимает среднее положение, как и Тульская область.

Данные о смертности от АС отсутствуют в официальной статистической отчетности Росстата. Сведения об умерших от АС только по первоначальной причине смерти (ППС), содержащиеся в учетной форме №106/у-08 «Медицинское свидетельство о смерти» (свидетельство), включаются Росстатом в отчетную форму С51 по причинам смерти, но не выделяются в этой форме отдельной рубрикой.

Информацией о смертности от конкретных причин располагают те субъекты Российской Федерации, которые используют АСРС и имеют базы данных для мониторинга и анализа, в том числе по множественным причинам смерти (МПС) [5, 7].

АСРС используется в Тульской области с 2000 г. В электронной базе имеется информация обо всех умерших больных АС, даже если АС не был выбран в качестве ППС. Это дает возможность анализа по МПС и уточнения показателя смертности от АС.

В период с 2000 по 2011 г. в Тульской области умерло 29 человек, в основном лиц мужского пола (n=27), в свидетельствах у которых как одна из причин смерти был указан АС (табл. 5).

Из 29 умерших в 10 случаях в качестве ППС был указан АС (M45). У 19 умерших АС был указан среди МПС (записан в части II свидетельства), а в качестве ППС были выбраны другие заболевания: сахарный диабет 2-го типа без осложнений (n=1), ревматический перикардит (n=1), хронические формы ишемической болезни сердца (n=6),

Таблица 4 Средняя длительность стационарного лечения и число выписанных пациентов с АС на 1000 взрослого населения в 2010 г. [6]

Страны, территории	Средняя длительность лечения, дни	Число выписанных на 1000 взрослого населения	Доля больных АС среди всего числа выписанных больных, %
Великобритания	10,4	0,01	0,009
Латвия	7,6	0,01	0,013
Литва	4,5	0,23	0,234
Польша	11,5	0,07	0,075
Финляндия	6,6	—	0,054
Хорватия	17,0	0,27	0,268
Швейцария	13,1	0,02	0,015
Российская Федерация	14,2	0,15	0,034
Тульская область	12,0	0,11	0,049

Таблица 5 Динамика показателей смертности от АС у взрослого населения Тульской области

Год	ПСС АС (М45)		АС среди МПС		ПСС АС после пересмотра МПС		Темп прироста показателей, %
	абс.	на 100 тыс.	абс.	на 100 тыс.	абс.	на 100 тыс.	
2000	4	0,34	3	0,14	6	0,41	20,6
2001	0	0	0	0	0	0	0
2002	1	0,07	2	0,15	3	0,21	200,0
2003	0	0	2	0,15	1	0,07	0
2004	0	0	1	0,07	1	0,07	0
2005	1	0,07	2	0,15	2	0,15	114,3
2006	1	0,08	2	0,15	3	0,22	175,0
2007	0	0	2	0,15	1	0,08	0
2008	1	0,08	1	0,08	2	0,15	87,5
2009	2	0,15	1	0,08	3	0,23	53,3
2010	0	0	1	0,08	1	0,08	0
2011	0	0	2	0,15	2	0,15	0
Всего	10	–	19	–	25	–	

хронические формы цереброваскулярных заболеваний (n=2), острые нарушения мозгового кровообращения (n=2), повторный инфаркт миокарда (n=1), внезапная сердечная смерть (n=1), хроническая язва желудка с прободением (n=1), хронический гломерулонефрит (n=1), острый ларингит со стенозом гортани (n=1), алкогольная энцефалопатия (n=1), травма шейного отдела спинного мозга после падения дома (n=1).

Для проведения пересмотра ППС была использована АСРС, которая автоматически по правилам Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) определяет ППС и является международным стандартом.

При сахарном диабете 2-го типа без осложнений и хронических формах ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний в качестве ППС должен был быть выбран АС как более тяжелое заболевание.

При сочетании инфаркта миокарда, хронической язвы желудка, гломерулонефрита, острого ларингита с АС в качестве ППС по правилам МКБ-10 следует выбирать АС [6, 7].

Внезапная сердечная смерть не должна выбираться в качестве ППС, так как она относится к неточно обозначенным состояниям.

Острые нарушения мозгового кровообращения, ревматический перикардит, алкогольная энцефалопатия являются самостоятельными заболеваниями, и их следует выбирать в качестве ППС, только если они выбираются в качестве «основного состояния» в соответствии с МКБ-10.

Травму шейного отдела спинного мозга в результате падения следует связывать с АС (патологический перелом позвонка), и по правилам МКБ-10 в качестве ППС следует выбирать АС.

Таким образом, анализ МПС выявил неправильный выбор ППС в случаях смерти пациентов с АС, приведший к занижению показателей смертности от АС. Так, например, в 2002 г. этот показатель был занижен в два раза.

С учетом этих замечаний АС следовало бы выбирать в качестве ППС не у 10, а у 25 из 29 больных АС, умерших в Тульской области с 2000 по 2011 г.

С 2009 г. Минздравом России в свидетельство была введена графа «Приблизительный период времени между

началом патологического процесса и смертью», что дает возможность анализа продолжительности АС от момента возникновения у пациента до наступления смерти. После введения данного пункта в Тульской области от АС умерло 6 человек. К сожалению, из-за дефектов оформления свидетельств только в одном случае был указан этот промежуток времени (13 лет).

Среди МПС у умерших с АС выделены следующие причины смерти:

1) сердечно-сосудистая (нарушения сердечного ритма, инфаркты миокарда с кардиогенным шоком) – 11 случаев;

2) почечная патология (гломерулонефрит, нефропатия с почечной недостаточностью, вторичный амилоидоз) – 5 случаев;

3) церебральная (энцефалопатия) – 1 случай;

4) патология респираторного тракта (острый ларингит, стеноз гортани, пневмония) – 2 случая;

5) поражение желудочно-кишечного тракта (язва желудка с кровотечением и прободением) – 1 случай;

6) травма (патологический перелом, сопровождающийся травмой спинного мозга) – 1 случай.

Еще в четырех случаях механизм смерти указан не был.

Более корректная регистрация причин смерти при АС позволит точнее определить прогноз и социальную значимость данного заболевания.

Комплексное изучение амбулаторно-поликлинической, госпитальной заболеваемости и смертности от АС необходимо для планирования мероприятий, направленных на повышение качества медицинской помощи больным АС.

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. Вайсман ДШ. Руководство по использованию Международной классификации болезней в практике врача. Москва: РИО ЦНИИОИЗ; 2013. Т. 1. 168 с. [Vaisman DSh. *Rukovodstvo po ispol'zovaniyu Mezhdunarodnoi klassifikatsii boleznei v praktike vracha* [Guidelines for the use of the International Classification of Diseases in the practice]. Moscow: RIO TsNIOIZ; 2013. Vol. 1. 168 p.].
2. Вайсман ДШ, Сороцкая ВН, Балабанова РМ. Достоверность показателей заболеваемости и смертности от болезней костно-мышечной системы жителей Тульской области. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):44–8 [Vaisman DSh, Sorotskaya VN, Balabanova RM. Reliability of the data on morbidity and mortality from musculoskeletal system diseases in residents of the Tula region. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):44–8]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-44-48
3. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (Часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;51(2):44–9 [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(2):44–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
4. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Воспалительная боль в нижней части спины в ранней диагностике спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2009;(4):55–63 [Dubinina TV, Erdes ShF. Inflammatory pain in the lower back in the early diagnosis of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;(4):55–63 (In Russ.)].
5. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 336 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-media; 2008. 336 p.].
6. Сороцкая ВН, Вайсман ДШ. Принципы кодирования ревматологических заболеваний и правила заполнения «Медицинского свидетельства о смерти»: Методическое пособие. Тула; 2005. 96 с. [Sorotskaya VN, Vaisman DSh. *Printsipy kodirovaniya revmatologicheskikh zabolevanii i pravila zapolneniya «Meditsinskogo svidetel'stva o smerti»: Metodicheskoe posobie* [Principles of coding rheumatologic diseases and rules required «Medical certificate of death»: Methodical toolkit]. Tula; 2005. 96 p.].
7. Сороцкая ВН. Распространенность и причины летальных исходов ревматических заболеваний на модели Тульской области: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Тула; 2005 [Sorotskaya VN. *Rasprostranennost' i prichiny letal'nykh iskhodov revmaticheskikh zabolevanii na modeli Tul'skoi oblasti: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk* [The incidence and causes of deaths of rheumatic diseases on the model of the Tula Region. Dis. Doct. Med. Sci.]. Tula; 2005].
8. Эрдес ШФ, Балабанова РМ. Динамика заболеваемости анкилозирующим спондилитом в России и субботные школы по спондилоартритам. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):145–8 [Erdes ShF, Balabanova RM. Ankylosing spondylitis morbidity trends in Russia and Saturday spondyloarthritis schools. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):145–8 (In Russ.)].
9. Baeten D, Breban M, Lories R, et al. Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):12–20. doi: 10.1002/art.37829
10. Mosca M, Boumpas DT, Bruce IN, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: where are we today? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S112–5.
11. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28(1):88–136.
12. Sieper J, Braun J. Clinicians Manual on Axial Spondyloarthritis. Springer Healthcare; 2014. P. 9.
13. Schoels MM, Braun J, Dougados M, et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):238–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203860
14. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
15. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):6–16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
16. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treat-to-target recommendations for spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a consensus of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:OP0110. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.315

Реактивные артриты

Белов Б.С., Шубин С.В., Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф.

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

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

Контакты:

Борис Сергеевич Белов;
belovbor@yandex.ru

Contact:

Boris Belov;
belovbor@yandex.ru

Поступила 02.04.15



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



Шубин С.В. – старший научный сотрудник лаборатории серонегативных спондилоартритов и остеоартроза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Балабанова Р.М. – руководитель лаборатории научно-организационных проблем ревматологии отдела медико-социальных исследований ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук, профессор



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

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Определение, эпидемиология, этиология реактивных артритов.
2. Клиническая картина болезни.
3. Диагностические критерии.
4. Современные подходы к терапии.

В настоящее время проблема реактивных артритов (РеА) остается значимой в ревматологии. Это обусловлено достаточно высокой распространенностью заболевания, в первую очередь в России, что не может не настораживать. Анализ эпидемиологических данных позволяет выдвинуть ряд возможных причин, объясняющих различную частоту РеА в отдельных регионах Российской Федерации и в других странах. В лекции подробно освещена клиническая картина болезни, проанализирована значимость различных лабораторных методов, направленных на выявление возбудителя РеА. Представлены российские диагностические критерии РеА. Излагаются основные подходы к терапии РеА с акцентом на применение антимикробных препаратов. Эффективность и безопасность медикаментозной иммунокоррекции (индукторы интерферона, полиоксидоний, иммунофан и т. д.) в лечении урогенитального хламидиоза у больных РеА не подтверждены данными рандомизированных контролируемых исследований. В связи с этим дать какие-либо рекомендации по их применению при урогенном РеА не представляется возможным.

Ключевые слова: реактивный артрит; урогенитальный хламидиоз; диагностика; антимикробная терапия.

Для ссылки: Белов БС, Шубин СВ, Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Реактивные артриты. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):414–420.

REACTIVE ARTHRITIS

Belov B.S., Shubin S.V., Balabanova R.M., Erdes Sh.F.

At present, the problem of reactive arthritis (ReA) remains relevant in rheumatology. This is due to rather high prevalence of the disease primarily in Russia, which cannot but alarm. Analysis of epidemiological findings suggests a number of possible explanations for variability of ReA incidence rates in some regions of the Russian Federation and other countries. The lecture details the clinical presentations of the disease and analyzes the significance of different laboratory procedures aimed at detecting the pathogen of ReA. It presents Russian diagnostic criteria for ReA. It also sets forth basic approaches to ReA therapy with emphasis on the use of antimicrobial drugs. The efficiency and safety of drug immunomodulation (interferon inducers, polyoxidonium, immunofan, etc.) in treating urogenital Chlamydia infection in ReA patients are not confirmed by the data of randomized controlled trials. In this connection, it is impossible to give any recommendations for their use in urogenic ReA.

Key words: reactive arthritis; urogenital Chlamydia infection; diagnosis; antimicrobial therapy.

For reference: Belov BS, Shubin SV, Balabanova RM, Erdes ShF. Reactive arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):414–420 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-414-420>

Реактивные артриты (РеА) – это воспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся в тесной хронологической связи (обычно не позднее чем через 1 мес) с перенесенной кишечной или урогениталь-

ной инфекцией. Они относятся к группе серонегативных спондилоартритов (СпА) и, как правило, ассоциируются с наличием HLA-B27-антигена. РеА следует отличать от постинфекционных артритов, которые могут раз-

живаться в рамках реакции макроорганизма на любой инфекционный агент.

Классическая триада болезни (артрит, уретрит, конъюнктивит) впервые была описана В. Brody в 1818 г. Выделение Нейссером в 1879 г. возбудителя гонореи позволило отнести в отдельную группу больных с артритом в рамках диссеминированной гонококковой инфекции. В 1916 г. французскими врачами Фиссенже и Леруа описано 4 случая так называемого уретроокулосиновиального синдрома. В это же время Г. Рейтер сообщает о развитии данного синдрома у немецкого солдата и предполагает, что триггерным (пусковым) агентом является спирохета. В дальнейшем эпоним «синдром Рейтера» получил широкое распространение для обозначения варианта артрита, протекающего с конъюнктивитом и уретритом, а также с другими симптомами, указанными ниже. Поражение позвоночника при синдроме Рейтера впервые описано в 1953 г. [1]. Позднее (1960) было показано, что более 20% больных с этой патологией имеют сакроилиит [2]. Термин «РеА» предложен в 1969 г. финскими авторами, которые описали РеА, индуцированный иерсиниозной инфекцией, охарактеризовали клинические (в том числе внесуставные) симптомы и верифицировали возбудителя серологическими методами [3].

В начале 2000-х годов появился ряд публикаций, свидетельствующих о сотрудничестве Рейтера с германскими нацистами во время Второй мировой войны и его участия в экспериментах над заключенными концлагерей, что привело к гибели тысяч людей. В связи с этим эксперты ряда научных медицинских обществ, включая Американскую ассоциацию спондилита, а также адвокатские группы, представляющие интересы этих больных, настоятельно потребовали исключить из обращения термин «синдром Рейтера» и заменить его на «РеА», что и было сделано на собрании редакторов ревматологических журналов в октябре 2003 г. [4].

Эпидемиология

Распространенность РеА, по данным большинства авторов, составляет 4,6–13 и 5–14 случаев на 100 тыс. населения для урогенной и энтерогенной форм соответственно. Однако значения, по всей вероятности, занижены. Так, в исследовании, выполненном в Южной Швеции, число новых случаев РеА за год составило 28 на 100 тыс. В Германии 30% больных с асимптомной хламидийной инфекцией страдают РеА. При недифференцированном СПА в 42% случаев выявляется *Chlamydia trachomatis*. По данным ретроспективного анализа, выполненного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у стационарных пациентов с достоверным СПА в 33% случаев имела место хламидийная инфекция (преимущественно у лиц мужского пола в возрасте 17–20 лет), в то время как кишечная инфекция отмечена лишь у 5% больных.

Распространенность РеА в Российской Федерации, по данным Минздрава России, в 2013 г. составила 42,8; 99,0 и 172,4 случая на 100 тыс. взрослых, детей и подростков соответственно.

В целом анализ эпидемиологических данных позволяет выдвинуть ряд возможных причин, объясняющих различную частоту РеА как в отдельных регионах России, так и в других странах:

1. Вариабельность генетического фона в изучаемых популяциях, включая различную частоту HLA-B27.

2. Частота инфекций, вызываемых одним и тем же возбудителем, являющимся потенциальным триггером

РеА, может варьировать в данном регионе в разные периоды времени.

3. Своевременная диагностика, адекватная терапия триггерных инфекций, а также проведение профилактических мероприятий ограничивают распространенность возбудителей РеА.

4. Возможность спонтанного купирования симптоматики РеА (70–80%), вследствие чего своевременная микробиологическая диагностика не проводится.

5. Асимптомное течение урогенитальной инфекции, «запускающей» патогенез РеА.

6. Гипо- или гипердиагностика РеА из-за наличия перекрестных симптомов, встречающихся при других СПА. Так, в ряде случаев у больных РеА ошибочно диагностируют псориатический артрит без псориаза, ладонно-подошвенный пустулезный псориаз с артритом и даже серонегативный ревматоидный артрит. С другой стороны, различные формы постинфекционных артритов очень часто рассматриваются как РеА.

Заболевают преимущественно молодые люди в возрасте 20–40 лет. Для энтерогенного РеА характерно одинаковое распределение между полами, в то время как урогенная форма наблюдается преимущественно у мужчин.

Этиология

Этиологические агенты, вызывающие РеА, относятся к возбудителям преимущественно кишечных или урогенитальных инфекций (табл. 1). Общими их свойствами являются: тропность к слизистым оболочкам, высокая контагиозность, наличие обладающих перекрестной реактивностью липополисахаридов в наружной мембране, а также еще полностью не идентифицированных специфических факторов вирулентности, способствующих выживанию и диссеминации возбудителя в организме.

Наиболее значимым этиологическим агентом урогенного РеА (УРеА) считается *Chlamydia trachomatis* – облигатный внутриклеточный микроб с жизненным циклом, характеризующимся последовательной сменой двух высокоспецифичных форм с адаптацией к существованию внутри и вне клетки. Элементарные тельца (ЭТ) прикрепляются к чувствительным клеткам, поглощаются ими с формированием внутриклеточной вакуоли и реорганизуются в метаболически неактивные внутриклеточные образова-

Таблица 1 Возбудители инфекций – триггеры РеА [5, 6]

Инфекции	Возбудители
Кишечные	<i>Salmonella</i> (различные серотипы) <i>Shigella</i> : <i>S. flexneri</i> <i>S. dysenteriae</i> <i>S. sonnei</i> <i>Yersinia</i> : <i>Y. enterocolitica</i> (серотипы 0:3 и 0:9) <i>Y. pseudotuberculosis</i> <i>Campylobacter</i> : <i>C. jejuni</i> <i>C. coli</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Escherichia coli</i> (штаммы, вызывающие диарею)
Урогенитальные*	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Респираторные	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>

Примечание. * – роль *M. genitalium* в развитии РеА до сих пор не определена.

Таблица 2 Основные характеристики инфекции, вызванной *Chlamydia trachomatis* [7]

Признаки	Инфекция, вызванная <i>Chl. trachomatis</i>	
	продуктивная	персистентная
Морфология	ЭТ/РТ	Аберрантные формы
Культура	+	–
Метаболическая активность	+	+
Экспрессия генов:		
MOMP	+	–
HSP	+	+++
ЛПС	+	–
белков цитокинеза	+	–
репликации ДНК	+	+
Получение энергии:		
гликолиз	+	–
АТФ/АДФ	+	+

Примечание. MOMP – major outer membrane protein, основной белок наружной мембраны; HSP – heat shock protein, белок теплового шока; ЛПС – липополисахарид; АТФ/АДФ – аденозинтрифосфат/аденозиндифосфат.

ния – ретикулярные тельца (РТ). В дальнейшем происходит бинарное деление РТ внутри образовавшейся эндосомы, вторичная реорганизация РТ в ЭТ и высвобождение инфекционных ЭТ в результате цитолиза или экзоцитоза, что ведет к заражению новых клеток. Полный цикл развития хламидий при изучении *in vitro* на культуре чувствительных клеток длится 48–72 ч в зависимости от штамма, природы клеток-хозяев и условий среды. Течение хламидийной инфекции, как в целом, так и при РеА, во многом определяется способностью возбудителей к образованию аберрантных (персистентных) форм, отличающихся рядом свойств от обычных (продуктивных; табл. 2). С наличием этих форм связан ряд проблем, возникающих при обследовании и лечении больных РеА (см. ниже).

Патогенез

Из очага первичной инфекции этиологический агент попадает в суставы и другие отделы макроорганизма путем фагоцитоза возбудителей макрофагами и дендритными клетками. В синовиальной оболочке и синовиальной жидкости обнаруживают живые микробы, способные к делению. Большое значение придается феномену молекулярной мимикрии. Суть его состоит в том, что у возбудителя и «хозяина» имеются общие антигенные детерминанты. При этом иммунный ответ, инициируемый компонентами клеточной стенки возбудителей РеА (так называемыми артритогенными пептидами), может приводить к возник-

новению перекрестных реакций со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека. Высокий уровень антител к возбудителю в ряде случаев сохраняется достаточно долго, что может быть объяснено персистенцией антигенов триггерных микробов в макроорганизме.

В последние годы активно обсуждаются патогенетическая роль клеточных toll-like-рецепторов, активируемых лигандами хламидий, а также гипотеза дисбаланса цитокинов, неэффективность иммунного ответа, заключающаяся в недостаточной элиминации возбудителей и их антигенов из суставной полости и т. д.

Морфологические изменения в синовиальной мембране схожи с таковыми при инфекционном артрите и проявляются отеком, гиперемией и инфильтрацией синовиальной нейтрофильными лейкоцитами. При хроническом течении выявляют неспецифический синовит с умеренным скоплением лимфоидных и плазматических клеток.

Клиническая картина

Независимо от этиологических факторов клиническая картина РеА протекает однотипно. К моменту развития заболевания симптомы триггерной инфекции, особенно кишечной, в большинстве случаев стихают или полностью регрессируют.

Болезнь развивается через 3–60 дней после перенесенной инфекции и начинается, как правило, остро с появления лихорадочного синдрома (50% случаев) и развития асимметричного олигоартрита с преимущественным поражением суставов нижних конечностей: коленных, голеностопных, пальцев стоп (особенно I пальцев). Быстрое развитие выпота в коленном суставе может привести к образованию подколенных кист с последующим их разрывом и формированием псевдофлебитического синдрома. Суставы верхних конечностей поражаются значительно реже.

В 10–16% случаев, преимущественно при УРеА, развивается тендовагинит отдельных пальцев стоп, проявляющийся выраженной болью, отеком и специфической багрово-синюшной кожной окраской («палец-сосиска»; рис. 1). У 30% больных наблюдается поражение энтезисов (мест прикрепления сухожилий и связок к костям возле суставов), с наиболее частой локализацией в пяточных областях. Характерно наличие ахиллобурситов (рис. 2), подошвенных апоневрозитов и трохантеритов.

На ранней стадии болезни примерно в половине случаев выявляют признаки поражения позвоночника – боли в нижнем отделе и/или в области проекции крестцово-подвздошных сочленений, чувство скованности, спазм паравертебральных мышц; боль, как правило, имеет воспалительный ритм.

Среди внесуставных проявлений РеА наиболее типичным является поражение глаз. В 30% случаев наблюдается двусторонний катаральный слабо выраженный конъюнктивит, который обычно появляется вместе с артритом и угасает в течение нескольких дней даже без лечения. Примерно у 5% больных отмечается острый передний увеит, который может привести к прогрессирующему снижению зрения вплоть до полной слепоты. При реци-



Рис. 1. Тендовагинит IV пальца правой стопы («палец-сосиска»)



Рис. 2. Ахиллотендинит у больного РеА

дивизирующем течении болезни описаны кератит, язва роговицы, эписклерит, ретробульбарный неврит.

Поражения кожи и слизистых оболочек весьма специфичны для РеА. В 5–20% случаев выявляют кератодермию ладоней и подошв, которую ранее ошибочно относили к гонорейной инфекции и обозначали как «keratoderma blennorrhagica» (рис. 3). Эти изменения клинически и морфологически похожи на пустулезный псориаз. Кроме этого, возможно наличие кератодермических псориазоподобных высыпаний (рис. 4) на разных участках тела и волосистой части головы. У 6–12% больных наблюдаются поражения ногтей (чаще — на пальцах стоп) по типу ониходистрофии (изменение цвета, повышенная ломкость, шероховатость, бугристость ногтей), подногтевого гиперкератоза, онихолизиса. В отличие от истинного псориаза, упомянутые изменения исчезают при выздоровлении или ремиссии РеА.

Достаточно часто (20–40%) встречается кольцевидный баланит или баланопостит. В 5–10% случаев наблюдаются малосимптомные безболезненные эрозии в полости рта, которые могут оставаться незамеченными. Возможно развитие узловой эритемы (чаще у больных с иерсиниозным РеА).

Необходимо отметить, что симптомы со стороны урогенитального тракта (уретрит, простатит, цервицит, сальпингоофорит) и желудочно-кишечного тракта (колит) могут быть как отражением триггерной инфекции, так и системными проявлениями РеА. В частности, у больных УРеА при проведении колоноскопии патология кишечника выявляется в 25% случаев.

Одним из проявлений УРеА может быть лимфаденопатия, особенно паховая, которая отражает реакцию регионарных лимфатических узлов на тазовый очаг инфекции. Возможно поражение скелетных мышц по типу миозита, невриты периферических нервов. Имеются сообщения о развитии аортита с формированием недостаточности аортального клапана и миокардита с нарушениями атрио-вентрикулярной проводимости. При хронических формах течения РеА описаны тяжелый системный некротический васкулит, тромбофлебит, пурпура, сетчатое ливедо и вторичный амилоидоз.

Диагностика

Изменения лабораторных показателей включают анемию (нечасто), умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, уровня С-реактивного белка, протеинурию, лейкоцитурию, микрогематурию. Ревматоидные факторы и антинуклеарный фактор не выявляются. При исследовании синовиальной жидкости выявляют неспецифические признаки воспаления: низкую вязкость, рыхлый муциновый сгусток, лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов. В отличие от септического артрита, высокий цитоз и снижение концентрации глюкозы не наблюдаются.

Для идентификации триггерных инфекционных агентов используют различные микробиологические, иммунологические и молекулярно-биологические методы (см. ниже). Следует иметь в виду, что методы прямой (ПИФ) и непрямой иммунофлюорес-

ценции малоэффективны для диагностики персистирующей хламидийной инфекции, так как основаны на обнаружении светящихся комплексов антигенов возбудителя — МОМР и ЛПС, находящихся на поверхности ЭТ, расположенных внеклеточно. При персистенции блокирована продукция МОМР и ЛПС, поскольку патоген находится внутриклеточно, а ЭТ выявляются лишь в 8,2% случаев. Метод культуры клеток также малоэффективен, поскольку в одном пассаже хламидии при персистирующей инфекции, как правило, не выделяются вследствие неинфекционности и непродуктивности aberrantных включений. Поэтому в настоящее время для определения персистентных форм хламидий оптимальными являются молекулярно-генетические методы на основе амплификации нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция — ПЦР, в том числе в режиме реального времени, ПЦР с обратной транскрипцией, амплификация с вытеснением цепи), чувствительность и специфичность которых крайне высоки и достигают 97 и 99,5% соответственно.

Целесообразно исследование на ВИЧ, гепатиты В и С, особенно у больных с УРеА.

При рентгенологическом исследовании в случаях затяжного или хронического течения могут быть выявлены: околосуставной остеопороз, изменения в области пораженных энтезисов (тендопериоститы, «рыхлые» пяточные шпоры), сужение суставных щелей и асимметричные эрозии, преимущественно в мелких суставах стоп. При хроническом течении у носителей HLA-B27 в 40–60% случаев обнаруживают признаки одно- или двустороннего сакроилиита (рис. 5, 6).

Диагностические критерии

Общепринятых критериев диагноза РеА не существует. Ниже представлен проект диагностических критериев РеА, разработанных коллективом российских экспертов [8].

Большие критерии

1. Артрит (необходимо наличие двух из трех характеристик):
 - асимметричный,
 - поражение ограниченного числа суставов (преимущественно нижних конечностей)¹,
 - поражение нижних конечностей.
2. Предшествующая клинически выраженная инфекция (наличие одного из двух проявлений):
 - уретрит/цервицит², предшествующий артриту в течение 8 нед,
 - энтерит³, предшествующий артриту в течение 6 нед.



Рис. 3. Кератодермия подошв у больного РеА



Рис. 4. Кератодермические псориазоподобные высыпания на ладонях у больного РеА

Малый критерий

Лабораторное подтверждение триггерных инфекций, вызванных (один из двух вариантов):

- а) *Chlamydia trachomatis*⁴,
- б) энтеробактерий⁵.

Диагноз определенного РеА устанавливается при наличии обоих больших критериев и соответствующего малого критерия.

Диагноз вероятного РеА устанавливается при наличии обоих больших критериев или при наличии первого большого критерия и малого критерия.

Примечания

¹Число пораженных суставов редко превышает 6, чаще отмечается моно- или олигоартрит.

²Уретрит (дизурия, выделения из уретры или лейкоцитурия — не менее 8–10 лейкоцитов в поле зрения в первой порции утренней мочи), цервицит (диагностируется гинекологом).

³Кратковременная (не более 1 нед) диарея или учащение стула и изменение его консистенции (неоформленный, кашицеобразный).

⁴Доказанное инфицирование. Наиболее специфичным является метод выделения хламидий из уретры/шейки матки или суставных тканей в культуре клеток (дополнительные исследования не требуются). В случае отрицательного результата или невозможности провести исследование).

А. Клинически выраженный уретрит/цервицит

— положительный результат соскоба уретры/шейки матки, полученный методами ПИФ или ПЦР/лигазной цепной реакции (ЛЦР).

Б. Бессимптомный уретрит/цервицит:

— положительный результат соскоба уретры/шейки матки, полученный двумя методами (ПИФ и ПЦР/ЛЦР),

или

— положительный результат соскоба уретры/шейки матки, полученный методом ПИФ, и положительный результат ПЦР клеточного осадка мочи,

или

— положительный результат соскоба уретры/шейки матки, полученный методом ПИФ, и положительный результат серологического исследования с использованием видоспецифических антисывороток трех классов иммуноглобулинов

(IgG ≥ 1:32 + диагностические титры IgA или IgM),

или

— положительный результат соскоба уретры/шейки матки, полученный методом ПЦР/ЛЦР, и положительный результат серологического исследования с использованием видоспецифических антисывороток трех классов иммуноглобулинов (IgG ≥ 1:32 + диагностические титры IgA или IgM).

В. Вероятное инфицирование предполагается в случае отсутствия симптомов уретрита/цервицита и отрицательного результата выявления хламидий (или их антигенов) в урогенитальной сфере, но при наличии диагностических титров видоспецифических антител к *Chlamydia trachomatis* в сыворотке крови (IgG ≥ 1:32 + IgA или IgM) и/или положительного результата исследования синовиальной жидкости или ткани методами ПИФ/ПЦР. В таких случаях следует учитывать возможность других локализаций хламидийной инфекции.

⁵Доказанное инфицирование: выделение *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri* при посеве кала. В случае отрицательного результата:

А. Клинически выраженный энтерит

— повышение титров антител в сыворотке крови не менее чем в 2 раза (иммуноферментный анализ, реакция непрямой агглютинации).

Б. Атипичная клиническая картина поражения желудочно-кишечного тракта

— повышение титров антител в сыворотке крови не менее чем в 3 раза (иммуноферментный анализ, реакция непрямой агглютинации), особенно в случае значимой динамики.

В. Вероятное инфицирование (в случае отсутствия клинических признаков поражения желудочно-кишечного тракта): повышение в сыворотке крови титров антител IgG и IgA (или IgM) не менее чем в 2 раза или повышение титров антител в реакции по Видалю не менее чем в 2 раза (требуются повторные исследования, поиск других локализаций этих инфекций).

Дифференциальный диагноз РеА проводят с инфекционным артритом, другими серонегативными СпА, подагрой, ревматоидным артритом, болезнью Лайма, прочими воспалительными заболеваниями суставов.

Лечение

Признано целесообразным **раннее** назначение антибиотиков при **остром** РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией. Следует отметить, что санация организма больного РеА от хламидийной инфекции представляет собой достаточно сложную задачу. Показано, что при УРеА практически у всех больных воспалительный процесс в урогенитальном тракте не ограничивается уретрой, а распространяется на вышележащие отделы его, что значительно затрудняет санацию этого очага [9]. Данное обстоятельство в определенной степени мо-



Рис. 5. Односторонний сакроилиит у больного РеА



Рис. 6. Тендопериостит и пяточная шпора у больного РеА

жет служить объяснением того, что 7–10-дневные курсы антибиотикотерапии, применяемые для лечения неосложненного урогенитального хламидиоза, совершенно не эффективны при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией. Однако даже при адекватной длительной антимикробной терапии частота бактериологических неудач при РеА может достигать 40%, что, по всей видимости, связано с биологическими особенностями возбудителя. Как указывалось выше, носители видовых признаков хламидий — ЭТ — метаболически не активны, существуют во внеклеточной среде и могут неопределенно долгое время находиться в состоянии покоя. Более того, у пациентов с РеА, которые ранее уже лечились антибиотиками, возможно развитие персистирующей инфекции, когда изначально метаболически активные ретикулярные тельца, локализующиеся внутри клетки, останавливаются на определенном этапе развития и не превращаются в элементарные тельца. Эти промежуточные формы, по сравнению с обычными, имеют меньшие размеры и не чувствительны к действию антибиотиков.

Для лечения урогенитального хламидиоза при РеА в качестве препаратов выбора рекомендуются антибиотики из групп макролидов или тетрациклинов (табл. 3), назначаемые в течение 28–30 дней. При непереносимости или неэффективности указанных препаратов применяют фторхинолоны. Как свидетельствует опыт, накопленный в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (рис. 7), частота эрадикации *Chl. trachomatis* у больных РеА колеблется от 65 до 76%, что является весьма действенным стимулом к постоянному поиску новых схем и методов лечения данной инфекции у этих пациентов.

В целом, признавая необходимость длительного применения антибиотиков при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией, следует отметить, что единого мнения в отношении схем лечения в мировой литературе нет. Многообещающими представляются результаты исследования J. Carter и соавт. [10], свидетельствующие о высокой эффективности 6-месячных курсов комбинированной антибактериальной терапии (доксциклин+рифампицин или азитромицин+рифампицин). Однако эти данные должны быть подтверждены в других исследованиях. В то же время общепризнано, что назначение антибиотиков при энтерогенном РеА является нерациональным.

Во избежание некорректных результатов, контрольное исследование на хламидиоз осуществляют не ранее чем через 3–4 нед после окончания курса антибиотикотерапии.

До завершения лечения и проведения контрольного исследования всем пациентам с урогенным РеА рекомендуют пользоваться презервативами. Половые партнеры этих больных должны пройти обследование у гинеколога или уролога и при необходимости получить соответствующее лечение.

В настоящее время в отечественной литературе широко обсуждается возможность применения медикаментозной иммунокоррекции (индукторы интерферона, полиоксидоний, иммунофан и т.д.) в лечении урогенитального хламидиоза. Однако их эффективность и безопасность (в том числе у больных РеА) не подтверждены данными рандомизированных контролируемых исследований. В связи с этим дать какие-либо рекомендации по их применению при урогенном РеА не представляется возможным.

Для лечения поражения суставов применяют нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, нимесулид, мелоксикам) в стандартных суточных дозах,

а также глюкокортикоиды (бетаметазон, триамсинолон), которые вводят внутрисуставно или периартикулярно. При наличии выраженных прогностически неблагоприятных системных проявлений (нефрит, кардит и др.) глюкокортикоиды назначают внутрь в средних дозах. При хроническом течении РеА назначают сульфасалазин, метотрексат, азатиоприн. Имеются данные об успешном применении ингибиторов фактора некроза опухоли α при резистентных к терапии хронических вариантах РеА, однако небольшое число наблюдений пока не позволяет дать объективную оценку этому методу лечения.

При стихании активности артрита в лечебный план включают реабилитационные мероприятия: физиотерапию, массаж, лечебную физкультуру, санаторно-курортное лечение.

Прогноз

У 80% больных полное выздоровление отмечается в течение 6–12 мес. Рецидивы часто связаны с повторным инфицированием. В 20% случаев возможна хронизация процесса. Описаны случаи летальных исходов, обусловленных развитием амилоидоза или тяжелым поражением сердца.

Таблица 3 Антибактериальная терапия урогенитального хламидиоза при РеА

Препараты	Суточная доза	Длительность, дни
Средства выбора		
Макролиды:		
азитромицин	1,0 г в 1-й день, затем 0,5 г в один прием	29
кларитромицин	0,5 г в два приема	30
спирамицин	9 млн ЕД в три приема	28
рокситромицин	0,3 г в два приема	30
эритромицин	2,0 г в четыре приема	30
Тетрациклины:		
доксциклин	0,3 г в два приема	30
Альтернативные средства		
Фторхинолоны:		
ципрофлоксацин	1500 мг в два приема	28
офлоксацин	600 мг в два приема	28
лемефлоксацин	400–800 мг в один или в два приема	28
спарфлоксацин	400 мг в 1-й день, затем 200 мг в один прием	28

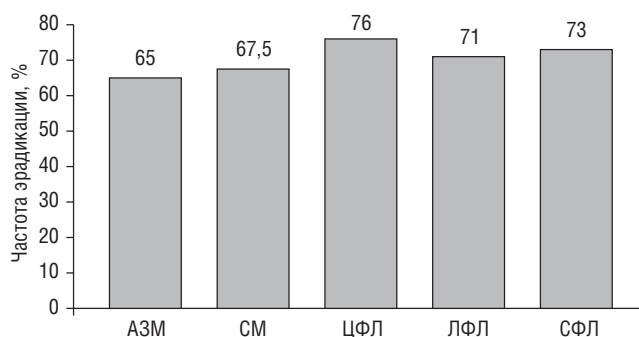


Рис. 7. Эффективность антибактериальной терапии урогенитального хламидиоза при РеА. АЗМ — азитромицин, СМ — спирамицин, ЦФЛ — ципрофлоксацин, ЛФЛ — лемефлоксацин, СФЛ — спарфлоксацин

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. Ford DK. Natural history of arthritis following venereal urethritis. *Ann Rheum Dis*. 1953;12(3):177–97. doi: 10.1136/ard.12.3.177
2. Csonka GW. Significance of sacro-iliitis in Reiter's disease. *Br J Vener Dis*. 1959;35:77–80. doi: 10.1136/sti.35.2.77
3. Ahvonen P, Sievers K, Aho K. Arthritis associated with Yersinia enterocolitica infection. *Acta Rheumatol Scand*. 1969;5:232–53. doi: 10.3109/rhe1.1969.15.issue-1-4.32
4. Panush RS, Wallace DJ, Dorff RE, Engleman EP. Retraction of the suggestion to use the term «Reiter's syndrome» sixty-five years later: the legacy of Reiter, a war criminal, should not be eponymic honor but rather condemnation. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):693–4. doi: 10.1002/art.22374
5. Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(3):347–57. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.018
6. Inman RD. Reactive arthritis. In: Hochberg ML, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2015. P. 928–40.
7. Zeidler H, Hudson AP. New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? *Ann Rheum Dis*. 2014;73:637–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204110
8. Агабабова ЭР, Бунчук НВ, Шубин СВ и др. Критерии диагноза реактивных артритов (проект). Научно-практическая ревматология 2003;(3):82–3 [Agababova ER., Bunchuk NV, Shubin SV, et al. The criteria for the diagnosis of reactive arthritis (draft). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;(3):82–3 (In Russ.)].
9. Ковалев ЮН, Ильин НИ. Болезнь Рейтера. Челябинск: Вариант-книга; 1993. 240 с. [Kovalev YrN, Il'in NI. *Bolezn' Rejtera* [Reiter's disease]. Chelyabinsk: Variant-kniga; 1993. 240 p.].
10. Carter JD, Espinosa LR, Inman RD, et al Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1298–307. doi: 10.1002/art.27394

Вопросы для самоконтроля

1. РеА встречается преимущественно:
 - А. У детей
 - Б. У подростков
 - В. У молодых людей 20–40 лет
 - Г. У лиц среднего возраста
 - Д. У пожилых
2. Какие возбудители относятся к этиологическим агентам РеА?
 - А. Бета-гемолитический стрептококк
 - Б. Эпидермальный стафилококк
 - В. Энтерококк
 - Г. Шигелла дизентерии
 - Д. Золотистый стафилококк
3. Для суставного синдрома при РеА характерно:
 - А. Поражение больших пальцев стоп
 - Б. Поражение дистальных межфаланговых суставов кистей
 - В. Отсутствие ахиллобурситов
 - Г. Редкое развитие сакроилиита
 - Д. Все вышеперечисленное
4. Что является верным для РеА?
 - А. Высокая контагиозность возбудителей
 - Б. Наличие катарального конъюнктивита
 - В. Поражение суставов нижних конечностей
 - Г. Онихолизис
 - Д. Все вышеперечисленное
5. Что является неверным для РеА?
 - А. Связь с вирусной инфекцией
 - Б. Частое поражение глаз
 - В. Развитие эрозий в полости рта
 - Г. Наличие миоизита
 - Д. Все перечисленное неверно
6. Какой метод определения хламидий является максимально информативным?
 - А. Культура клеток
 - Б. Микроскопия с окраской по Граму
 - В. ПИФ
 - Г. ПЦР
 - Д. Определение антител в сыворотке крови
7. К большим критериям РеА относят (Российские критерии 2003 г.):
 - А. Сакроилиит
 - Б. Увеит
 - В. Асимметричный артрит с поражением нижних конечностей
 - Г. Бленноррагическая кератодермия
 - Д. Все вышеперечисленное
8. Какой антибиотик является препаратом выбора для лечения энтерогенного РеА?
 - А. Амоксициллин
 - Б. Доксициклин
 - В. Левомицетин
 - Г. Цефтриаксон
 - Д. Все перечисленное неверно
9. Какой антибиотик является препаратом выбора для лечения урогенного РеА?
 - А. Амоксициллин
 - Б. Доксициклин
 - В. Левомицетин
 - Г. Цефтриаксон
 - Д. Все перечисленное неверно

Ответы на с. 459

Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи

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 20.07.15



Е.Л. Насонов — директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, академик РАН, докт. мед. наук, профессор

За последнее десятилетие, с широким внедрением новых, эффективных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), произошли серьезные изменения в стратегии лечения ревматоидного артрита (РА): в ее основу легла концепция «Treat to target» («Лечение до достижения цели»). Подчеркивается, что базовая составляющая стратегии — активная ранняя агрессивная терапия метотрексатом (МТ), а при недостаточной эффективности монотерапии МТ — комбинированная терапия МТ и стандартными базисными противовоспалительными препаратами или МТ и ГИБП. Хотя в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) и в клинической практике МТ чаще назначается перорально, в настоящее время наблюдается тенденция к более широкому использованию его подкожной формы. Новые данные, полученные в процессе фундаментальных исследований, касающихся расшифровки механизмов действия МТ, и материалы многочисленных РПКИ, наблюдательных исследований и национальных регистров обосновывают уникальное место МТ в лечении РА, его осложнений и сопутствующих коморбидных заболеваний. Целью обзора является анализ новых данных, касающихся механизмов действия и клинической эффективности и безопасности МТ в ревматологии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421–433.

METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS – 2015: NEW FACTS AND IDEAS Nasonov E.L.

As new effective biological agents (BAs) are being widely introduced, in the past decade there have been serious changes in the rheumatoid arthritis (RA) strategy: its basis was the treat-to-target concept. It is emphasized that the basic strategy component is active early aggressive therapy with methotrexate (MT) and, if MT monotherapy is inadequately ineffective, combined therapy with MT and standard disease-modifying antirheumatic drugs or MT and BAs. Although oral MT is more frequently prescribed in randomized placebo-controlled trials (RPCTs) and in clinical practice, there is now a tendency towards the wider use of its subcutaneous formulation. Novel evidence from fundamental studies dealing with the deciphering of the mechanism of MT action and the materials of numerous RPCTs, observational studies, and national registries substantiate the unique place of MT in the treatment of RA, its complications, and comorbidities. The purpose of the review is to analyze new data on the mechanism of action of MT and its clinical efficacy and safety in rheumatology.

Key words: rheumatoid arthritis; methotrexate; biological agents.

For reference: Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: New facts and ideas. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):421–433 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-421-433>

За последнее десятилетие, наряду с широким внедрением новых, эффективных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1–3], произошли серьезные изменения в стратегии лечения ревматоидного артрита (РА): в ее основу легла концепция «Treat to target» («Лечение до достижения цели») [3–11]. При этом подчеркивается, что базовая составляющая стратегии — активная ранняя

агрессивная терапия метотрексатом (МТ), а при недостаточной эффективности монотерапии МТ — комбинированная терапия МТ и стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или МТ и ГИБП. Хотя в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) и в клинической практике МТ чаще назначается перорально, в настоящее время наблюда-

ется тенденция к более широкому использованию его подкожной формы [12]. Новые данные, полученные в процессе фундаментальных исследований, касающихся расшифровки механизмов действия МТ, и материалы многочисленных РПКИ, наблюдательных исследований и национальных регистров обосновывают уникальное место МТ в лечении РА, его осложнений и сопутствующих коморбидных заболеваний. Целью обзора является анализ новых данных, касающихся механизмов действия и клинической эффективности и безопасности МТ в ревматологии.

Механизмы действия

Напомним, что МТ относится к группе антиметаболитов, по структуре напоминает фолиевую (птерилглютаминовую) кислоту, которая состоит из птеридиновых групп, связанных с парааминобензойной кислотой, соединенной с остатками глютаминовой кислоты. МТ отличается от фолиевой кислоты заменой аминогруппы на карбоксильную группу в 4-м положении птеридиновой молекулы и добавлением метиловой группы в 10-м положении 4-аминобензойной кислоты [13, 14]. Основным механизмом действия МТ определяется антифолатными свойствами препарата. Напомним, что в организме человека фолиевая кислота расщепляется ферментом дигидрофолатредуктазой (ДГФ) 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. Поступление (influx) МТ в клетки опосредуется несколькими транспортными системами, к которым относятся восстановленные переносчики фолатов (reduced folate carrier — RFC) и специфические мембранные транспортные белки, которые рассматриваются как фолатные рецепторы. В транспорте (efflux) МТ (и фолиевой кислоты) из клеток участвует группа белков, ассоциирующихся с множественной лекарственной резистентностью, ингибция которых приводит к увеличению внутриклеточной концентрации МТ. Один из фундаментальных фармакологических эффектов высоких доз МТ, лежащих в основе антипролиферативного эффекта, — инактивация фермента ДГФ, что приводит к истощению запасов внутриклеточных фолатов. Однако более важную роль могут играть другие механизмы. Установлено, что в клетке под влиянием фермента фолилполиглютамат гидролазы МТ (как и другие фолаты) образует активные полиглютамированные метаболиты, которые участвуют в реализации биологической активности МТ. Эти метаболиты (в отличие от самого МТ) оказывают ингибиторное действие на так называемые «дистальные» фолат-зависимые ферменты, наиболее важным из которых является AICAR (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide) трансформилаза. Поскольку ингибция ДГФ, приводящая к снижению синтеза ДНК, наблюдается главным образом при назначении высоких («онкологических») доз МТ, предполагается, что противовоспалительная активность низких доз МТ реализуется за счет активности полиглютамированных метаболитов, которые обладают способностью индуцировать образование мощного эндогенного противовоспалительного медиатора — аденозина [15–17].

Новые аспекты антифолатного действия МТ рассмотрены М. Blits и соавт. [18], по данным которых, у пациентов с РА, не получавших МТ, наблюдается увеличение экс-

прессии широкого спектра генов фолат-зависимых белков в клетках периферической крови (гамма-глутамилгидролаза, ДГФ, транспортеры ABCC2, ABCC5 и др.). Лечение МТ приводило к нормализации экспрессии этих генов до нормального уровня. Эти данные свидетельствуют о том, что при РА на фоне воспаления наблюдается существенное увеличение базального метаболизма фолатов в клетках периферической крови пациентов, а лечение МТ приводит к нормализации метаболизма фолатов до нормального уровня.

Молекулярные механизмы противовоспалительной активности МТ в сравнении с ГИБП изучены J. Duseux и соавт. [19]. Они исследовали «общий молекулярный эффект» (микрочипы GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0) тоцилизумаба (ТЦЗ) и МТ на экспрессию генов белков синовиальной оболочки на фоне лечения этими препаратами. Обнаружено сходство действия ТЦЗ, ритуксимаба (РТМ) и МТ в отношении интерлейкин 6 (ИЛ6-) зависимого и клеточных (Т- и В-лимфоциты) механизмов ревматоидного воспаления. Было показано, что ТЦЗ подавляет экспрессию 3413 генов и усиливает экспрессию 3270 генов, а МТ — 585 и 610 генов соответственно. Оба препарата подавляют экспрессию таких важнейших «провоспалительных» цитокинов/хемокинов, как ИЛ6, ИЛ22, CCL18, CCL13, CCL19, CCL20, генов активации Т-клеток — ИЛ23A, ИЛ17A и др., и усиливают экспрессию генов, связанных с репарацией тканей (*COL1A1*, *COL6A1*, *COL15A1*, *COL16A1* и *COL17A1*).

Важный механизм фармакологического действия МТ связан с его влиянием на Т-регуляторные (T_{reg}) клетки, которые играют фундаментальную роль в поддержании иммунологического гомеостаза и ограничения патогенных эффектов Т-эффекторных клеток при РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях [20]. По данным С. Lina и соавт. [21], у пациентов с активным РА до назначения терапии отмечается увеличение уровня CD4+Th17-клеток и снижение CD4+CD25^{high}FoxP3+T_{reg}. На фоне монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и ингибитором ФНОα этанерцептом (ЭТЦ) наблюдается достоверное снижение соотношения Th17/T_{reg}-клеток. Хронизация воспаления при РА свидетельствует о дефекте механизмов, контролируемых иммунный ответ. Это подтверждается данными о связи между нарушением Т-регуляторного контроля Т-эффекторных клеток и активностью РА [22].

Совсем недавно были получены новые данные, свидетельствующие о влиянии МТ на эпигенетические дефекты функции T_{reg} [23, 24]. Напомним, что эпигенетическая регуляция генов, в первую очередь метилирование ДНК, играет существенную роль в контроле их функции [25]. Метилирование ДНК участвует в экспрессии транскрипционного регулятора T_{reg} — FoxP3 (forkhead box P3) [26]. Недавно получены данные о том, что снижение функции T_{reg} у пациентов с ранним РА, не получавших БПВП, ассоциируется со снижением экспрессии CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte protein 4) [23, 27]. Полагают, что механизм, определяющий этот феномен, связан с усилением метилирования фактора транскрипции NFAT (nuclear factor of activated T cells), располагающегося в промотерном участке гена CTLA-4. Это приводит к нарушению транскрипционной активности и, как следствие, снижению экспрессии CTLA-4 [23]. При этом на фоне лечения МТ отмечается усиление экспрессии FoxP3 и CTLA-4, что приводит к нор-

мализации супрессивной функции T_{reg} . Механизм, лежащий в основе этого уникального эпигенетического эффекта МТ, связан со снижением экспрессии гена ДНК метилтрансферазы, приводящим к существенному уменьшению метилирования ДНК [24].

В-клетки играют важную роль в иммунопатогенезе РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) за счет многих механизмов, включая синтез аутоантител и цитокинов, выполнения антиген-презентирующей функции, вызывающей активацию аутореактивных Т-клеток [28]. Недавно были получены данные об анти-В-клеточной активности МТ. Ранее было показано, что МТ снижает общее число В-клеток в периферической крови [29]. В недавних исследованиях продемонстрировано, что при РА и при ювенильном идиопатическом артрите на фоне лечения низкими дозами МТ (но не монотерапии ЭТЦ) наблюдается снижение числа «переходных» В-клеток [30, 31] и концентрации основных классов иммуноглобулинов [31]. Следует напомнить, что «переходные» В-клетки играют важнейшую роль в поддержании иммунологической толерантности, опосредуемой В-клетками [32]. В этой контрольной точке (checkpoint) происходит негативная селекция В-клеток, экспрессирующих аутореактивные рецепторы, которые подвергаются делеции или переходят в состояние анергии. Можно полагать, что этот эффект позволяет объяснить механизмы снижения иммуногенности ГИБП на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП (см. ниже). Примечательно, что, в отличие от МТ, лечение ЭТЦ приводило к снижению синтеза BAFF (B cell activating factor), который играет важную роль в дифференцировке и пролиферации В-клеток [33]. В целом полученные данные позволяют объяснить более высокую эффективность комбинированной терапии МТ и ЭТЦ по сравнению с монотерапией ЭТЦ.

Новый аспект противовоспалительной и иммуномодулирующей активности МТ связан с ингибцией Syk (Spleen tyrosine kinase), которая рассматривается как ключевой регулятор функциональной активности В-клеток, а именно — генерации клеток памяти и синтеза аутоантител плазматическими клетками, опосредуемой В-клеточными рецепторами (ВКР), Fc-рецепторами и другими лигандами [34]. По данным G. Coffey и соавт. [34], при РА МТ и ингибитор Syk (PRT062607) подавляют Syk-зависимую активацию В-клеток. Этот эффект связывают со способностью МТ подавлять синтез «провоспалительных цитокинов» (в частности, ИЛ2), снижающих порог В-клеточной активации. В нашем исследовании получены важные данные, свидетельствующие о способности МТ подавлять синтез ИЛ17А — цитокина, играющего центральную роль в иммунопатогенезе РА [35]. В то же время материалы клинических исследований продемонстрировали низкую эффективность ингибитора Syk — фостаматинида в виде монотерапии [36, 37], а также комбинированной терапии этим препаратом и МТ у пациентов с РА [38, 39].

Новый механизм действия МТ при широком круге ИВРЗ и злокачественных новообразований связан со способностью препарата подавлять активность Janus-ассоциированных киназ (JAK) [40–42]. Напомним, связывание цитокинов с рецепторами запускает процесс фосфорилирования и активации внутриклеточных молекул, осуществляющих трансдукцию цитокин-опосредованных активационных сигналов с клеточных рецепторов к ядру клеток. Фосфорилирование (донация отрицательно заряженных

фосфатных групп от аденозинтрифосфата — АТФ — клеточным белкам) приводит к конформационным изменениям структуры белков, вызывая активацию и дезактивацию многих внутриклеточных ферментов. Протеинкиназы — основные ферменты, отвечающие за фосфорилирование белков. К семейству так называемых нерецепторных тирозинкиназ относятся более 10 молекул, среди которых особый интерес представляют JAK, функционально тесно связанные цитоплазматическими белками, получившими название STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), а также Syk. Путь JAK-STAT передает сигналы от цитокинов через соответствующие трансмембранные рецепторы к ядерным генам-мишеням. В настоящее время охарактеризовано четыре типа ассоциированных с рецепторами JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 — и около 40 рецепторов цитокинов (как «провоспалительных», так и «антивоспалительных»), использующих для внутриклеточной сигнализации путь JAK-STAT, который является ключевым компонентом регуляции иммунитета и гемопоэза. Механизм действия тофацитиниба (ТОФА) — первого ингибитора JAK, разрешенного для лечения РА, — заключается в обратной конкурентной ингибции АТФ-связывающих участков Jak1, Jak2 и Jak3 и в минимальной степени Tyk2 [41]. В недавних исследованиях было показано, что МТ в физиологических концентрациях эффективно блокирует сигнализацию JAK/STAT, не влияя на другие сигнальные пути, связанные с фосфорилированием белков [43], в том числе фосфорилирование STAT5 в клетках, экспрессирующих мутированный *JAK2V617F*, ассоциирующийся с миелопролиферативными опухолями. По выраженности действия МТ было сходным с таковым специфического ингибитора JAK2 рулокситиниба (препарат зарегистрирован для лечения миелопролиферативных опухолей и полицитемии) и не зависело от подавления активности ДГФ. Более того, под действием МТ клетки сохраняли способность реагировать на физиологическую стимуляцию JAK2 эритропоэтином. Важно подчеркнуть, что ингибция не только JAK3 (ТОФА), но и JAK1 и JAK2 рассматривается как перспективное направление в лечении иммуновоспалительных заболеваний человека [42]. Например, имеются данные, что препарат барицитиниб (ингибитор JAK2 и JAK1) весьма эффективен в комбинации с МТ при недостаточной эффективности монотерапии фиксированными дозами МТ [44].

Имеются данные и о других молекулярных механизмах действия МТ. Так, по данным Y. Kuroiwa и соавт. [45], МТ в низких концентрациях связывается с HMG1 (high-mobility group box 1) — негистонным ядерным белком, который рассматривается как важный внеклеточный медиатор воспаления (алармин) при ИВРЗ [46]. По данным авторов, *in vitro* МТ подавлял индуцированный HMG1 синтез фактора некроза опухоли α (ФНО α) макрофагами. Кроме того, имеются данные, что МТ обладает способностью активировать JNKs (c-JUN N-terminal kinase) — представителя семейства митоген-активированных протеинкиназ, что в свою очередь приводит к активации генов проапоптоза и увеличивает чувствительность клеток к апоптозу [47].

В контексте эффективности МТ в комбинации с ГИБП представляют интерес данные М. Hashizume и соавт. [48], которые на модели артрита, индуцированного глюкозо-6-фосфат изомеразой, установили, что блокада синтеза ИЛ6 с использованием моноклональных антител существенно увеличивает противовоспалительный эффект

МТ. Оказалось, что это связано со способностью ИЛ6 блокировать экспрессию фолатного транспортера SLC19A1 и тем самым поступление МТ в клетки-мишени.

Наши результаты [49], основанные на использовании мультиплексной технологии xMAP, свидетельствуют о том, что у пациентов с ранним РА на фоне лечения подкожной формой МТ (программа РЕМАРКА) через 12 нед наблюдается достоверное снижение концентрации «провоспалительных» цитокинов/хемокинов, таких как ИЛ6, ИЛ17, ФНО α , CXCL10 (C-X-C motif chemokine 10), а через 24 нед — ИЛ6, ИЛ9, CXCL10, а также увеличение уровня «антивоспалительного» цитокина — ИЛ10, что коррелирует со снижением активности заболевания. Представляют интерес полученные нами результаты о снижении концентрации CXCL10 (IP10 — Interferon gamma-induced protein 10). IP10 — хемокин, обладает способностью индуцировать активацию молекул адгезии, регулирует миграцию Т-клеток и естественных киллерных клеток в зону воспаления, клеточный апоптоз и др. Примечательно, что моноклональные антитела к IP10 весьма эффективны при РА [50]. При этом одним из наиболее значимых биологических эффектов ингибитора JAK ТОФА было снижение сывороточной концентрации IP10 [51]. Эти данные подтверждающие представленные выше материалы, свидетельствующие о сходстве молекулярных механизмов действия МТ и ТОФА, связанных с влиянием на JAK-STAT сигнальный путь регулирования синтеза «провоспалительных» цитокинов.

Полиглутамирование метотрексата

Роль полиглутамирования МТ в реализации его молекулярных эффектов детально рассмотрена в недавно опубликованном обзоре [52]. Напомним, что по современным представлением МТ рассматривается как пролекарство, представляющее собой неактивную молекулу [53], и приобретает биологическую активность после проникновения в клетку, где под действием фермента фолилполиглутамат синтетазы превращается в активные формы — МТ полиглутамата (МТПГ). Предполагается, что применение МТ можно оптимизировать, контролируя концентрацию МТПГ в эритроцитах [54, 55]. Действительно, имеются данные, что клинический эффект лечения МТ у больных РА коррелирует с уровнем МТПГ в эритроцитах [56]. Важно, что низкий базальный уровень фолатов в эритроцитах ассоциируется с высокой активностью РА и отсутствием эффекта на фоне лечения МТ в течение первых 3 мес терапии [57]. Также было показано, что прием ГК ассоциируется с более высоким накоплением МТПГ в эритроцитах, что в свою очередь коррелирует со снижением активности РА [58]. Примечательно, что перевод больных РА с перорального на парентеральное применение МТ повышает концентрацию МТПГ в эритроцитах, что коррелирует со значительным увеличением эффективности МТ [59].

Влияние метотрексата на иммуногенность генно-инженерных биологических препаратов

В настоящее время показано, что ГИБП обладают иммуногенностью, характеризующейся способностью индуцировать нежелательный иммунный ответ с образованием антилекарственных антител (АЛА), направленных против новых чужеродных эпитопов [60–62]. При ИВРЗ иммуногенность ГИБП приводит к нарушению фармакокинетики и уменьшению сывороточной концентрации препаратов до субоптимального уровня, снижению эффектив-

ности терапии, развитию инфузионных реакций и аутоиммунных нарушений, увеличению риска тромбоэмболических осложнений [62]. Одним из основных подходов к снижению иммуногенности ГИБП является применение МТ [61]. По данным метаанализа, применение МТ снижает частоту обнаружения антител к ИНФ и АДА на 41%: относительный риск (ОР) 0,59; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,70 [63]. Хотя механизмы, определяющие способность МТ снижать иммуногенность, до конца не ясны, полагают, что это связано со способностью препарата подавлять раннюю экспансию Т-клеток и индуцировать толерантность к чужеродным белкам [64], увеличивать клиренс АЛА [65] и, как указано выше, подавлять функциональную активность В-клеток.

В недавних исследованиях было показано, что увеличение концентрации МТПГ в эритроцитах на фоне комбинированной терапии МТ и инфликсимабом (ИНФ) ассоциируется с улучшением профиля фармакокинетики и снижением иммуногенности ИНФ [66]. У пациентов с РА, получавших комбинированную терапию МТ и адалимумабом (АДА), отмечена прямая корреляция между дозой МТ, его клинической эффективностью и снижением иммуногенности АДА [67].

Эффективность

Данные, касающиеся эффективности и безопасности МТ, детально представлены в наших предыдущих публикациях [5–7, 68], обзорах других авторов [69–71] и Кокрановском метаанализе [72]. Поэтому мы ограничимся анализом результатов некоторых новых исследований, касающихся эффективности МТ при РА.

S. Azenova и соавт. [73] проанализировали данные о течении заболевания у пациентов с РА (n=1007), наблюдавшихся в Клинике раннего артрита (Лейден) с 1993 по 2011 г. Установлено, что одним из наиболее важных факторов достижения стойкой безлекарственной ремиссии является раннее начало лечения МТ: отношение шансов (ОШ) = 113 (95% ДИ 0,48–2,64) в период с 1996 по 1998 г., ОШ=2,39 (95% ДИ 1,07–5,32) в период с 1999 по 2004 г. и ОШ=3,72 (95% ДИ 1,60–8,62) в период с 2005 по 2011 г., когда пациенты получали строго контролируемую терапию этим препаратом. При этом у пациентов, достигших ремиссии, отмечена нормализация функционального состояния суставов. Эти данные свидетельствуют о том, что раннее контролируемое применение МТ является важнейшим фактором последующего достижения стойкой безлекарственной ремиссии при РА.

В ретроспективное исследование J. Zhang и соавт. [74] было включено 26 510 пациентов пожилого возраста с РА, наблюдавшихся в рамках программы Medicare (федеральная программа медицинского страхования для населения старше 65 лет). Авторы исследовали связь между приемом МТ и длительностью приема ГИБП, включая ЭТЦ, ИНФ, АДА, абатацепт (АБЦ) и ТЦЗ. Установлено, что пациенты, которым была начата монотерапия ГИБП, имеют достоверно более высокую вероятность прекращения лечения (ОШ=1,4; 95% ДИ 1,3–1,5), чем пациенты, получавшие комбинированную терапию МТ и ГИБП. В другом исследовании, выполненном этой же группой авторов [75], было показано, что среди пациентов программы Medicare только 38% пациентов получают адекватную дозу МТ (>20 мг/нед). Примечательно, что среди пациентов, которым была инициирована терапия ГИБП, только половина

получали эффективную дозу МТ (>20 мг/нед) и лишь 5% — подкожную форму МТ, а 8% — комбинированную терапию МТ, гидроксихлорохином (ГХ), сульфасалазином (СУЛЬФ) или лефлуномидом (ЛЕФ).

А.-В. Ага и соавт. [76] проанализировали данные регистра NOR-DMARD, в который было включено 2573 пациента, наблюдавшихся с 2000 по 2010 г. Среди них 1855 пациентов получали монотерапию МТ, 707 пациентов — комбинированную терапию МТ и ингибиторами ФНО α . Средняя продолжительность заболевания до постановки диагноза у пациентов, получавших монотерапию МТ, составила 0,2 (0,01–2,8) года, а комбинированную терапию — 5,7 (2,0–13,7) года. Установлено, что у пациентов, получавших как монотерапию МТ, так и комбинированную терапию МТ и ГИБП, наблюдаются достоверное существенное снижение активности РА и нарастание числа пациентов в стадии ремиссии ($p < 0,001$ во всех случаях).

Интересные данные получены S. Asai и соавт. [77], которые провели ретроспективное когортное исследование в рамках многоцентрового регистра, касающееся исходов РА в отношении потребности в протезировании крупных суставов. Оказалось, что частота протезирования суставов была достоверно ниже ($p = 0,032$) у пациентов, получавших комбинированную терапию МТ, ЭТЦ и АДА, чем у пациентов, не получавших МТ (ОШ=0,36; 95% ДИ 0,20–0,65).

По данным М. L'Ami и соавт. [78], сочетанное применение МТ оказывает существенное влияние на прогноз у пациентов с РА в течение 2 лет наблюдения. Установлено, что у пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и АДА, развитие стойкой ремиссии наблюдалось достоверно чаще, чем у получавших монотерапию АДА (42% vs 18%; $p = 0,001$; ОШ=2,3; 95% ДИ 1,4–3,9). Напротив, развитие ремиссии на фоне лечения ЭТЦ не зависело от сопутствующего применения МТ (33% vs 28%; $p = 0,245$; ОШ=1,1; 95% ДИ 0,8–1,6). Прекращение лечения АДА имело место у 56% пациентов, не получавших МТ, и только у 31% получавших комбинированную терапию МТ и АДА ($p < 0,001$). Примечательно, что отмена ЭТЦ также чаще наблюдалась у пациентов, не получавших МТ (48%), чем у получавших комбинированную терапию МТ и ЭТЦ (36%; $p = 0,015$).

Большой интерес представляют материалы метаанализов и систематических обзоров, посвященных эффективности и безопасности комбинированной терапии МТ и ГИБП по сравнению с монотерапией ГИБП [79, 80]. F. Buckley и соавт. [79] проанализировали материалы 28 РПКИ, в которые были включены пациенты, получавшие ГИБП и ТОФА. Установлено, что в комбинации с МТ все ГИБП и ТОФА обладают сходной эффективностью по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 20/50/70. При этом эффективность комбинированной терапии всеми ГИБП, за исключением ТЗЦ, была выше в комбинации с МТ, чем в виде монотерапии, в то время как монотерапия ТЗЦ не уступала по эффективности комбинированной терапии ТЗЦ и МТ. В то же время, по данным T.S. Jorgensen и соавт. [80], все ГИБП были более эффективны в комбинации с МТ, чем в виде монотерапии: АБЦ (ОШ=1,27; 95% ДИ 0,97–1,67), АДА (ОШ=1,42; 95% ДИ 1,24–1,61), ЭТЦ (ОШ=1,44; 95% ДИ 1,22–1,69), ГЛМ (ОШ=1,6; 95% ДИ 1,13–2,27), ИНФ (ОШ=3,54; 95% ДИ 1,38–9,08), РТМ (ОШ=1,31; 95% ДИ 0,74–2,32), ТЦЗ (ОШ=1,24; 95% ДИ 1,03–1,51). В целом вероятность раз-

вития эффекта (ACR50) на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП составила: ОШ=1,36 (95% ДИ 1,24–1,49). При этом прерывание лечения из-за нежелательных реакций (НР) на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП была такая же, как и при монотерапии ГИБП (ОШ=1,17; 95% ДИ 0,94–1,44; $p = 0,16$). Следует особо подчеркнуть, что при раннем РА только комбинированная терапия МТ и ТЦЗ (8 мг/кг) более эффективна, чем монотерапия МТ, в отношении всего спектра клинических, структурных и функциональных нарушений [81]. Монотерапия ТЦЗ (8 мг/кг) и комбинированная терапия ТЦЗ (4 мг/кг) и МТ оказались эффективнее монотерапии МТ только в отношении частоты ремиссии (DAS28–СОЭ <2,6). Поскольку различия в динамике клинических параметров активности РА были статистически не достоверны, это, как полагают, в основном связано с выраженным подавлением ТЦЗ острофазовых лабораторных маркеров воспаления, вносящих большой вклад в интегральный показатель активности DAS28 [82]. Сходные данные о более высокой эффективности комбинированной терапии ТЦЗ и МТ, по сравнению с монотерапией ТЗЦ, получены в исследовании SURPRISE [83]. По данным T. Kojima и соавт. [84], комбинированная терапия МТ и ТЦЗ особенно эффективна у пациентов с активным РА. Так, при значении индекса DAS28 >5,1 комбинированная терапия МТ и ТЦЗ достоверно увеличивала вероятность достижения ремиссии (ОШ=2,54; 95% ДИ 1,11–5,38), по сравнению с монотерапией ТЦЗ. Имеются данные о более высокой эффективности комбинированной терапии МТ и АБЦ, чем монотерапии АБЦ. Так, по данным N. Takahashi и соавт. [85], которые проанализировали результаты применения АБЦ у 419 пациентов с РА, наблюдавшихся в рамках Tsurumi Biologics Communication Registry, значение индекса DAS28–СРБ было достоверно ниже у пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и АБЦ через 4, 12 и 52 нед, чем монотерапию АБЦ (2,83 vs 3,27; $p < 0,01$). Частота развития ремиссии в эти сроки также была выше на фоне комбинированной терапии, чем монотерапии ($p < 0,01$). В исследовании AVERT (Assessing Very Early Rheumatoid arthritis Treatment) [86] было показано, что только комбинированная терапия МТ и АБЦ эффективнее монотерапии МТ, в то время как монотерапии АБЦ менее эффективна, чем комбинированная терапия МТ и АБЦ, и не отличается от монотерапии МТ. Так, частота развития ремиссии (индекс CDAI <2,8) составила на фоне комбинированной терапии МТ и АБЦ 42%, монотерапии АБЦ — 31%, а монотерапии МТ — 27%. Эффект (ACR70) имел место в сравниваемых группах у 62,1; 38,8 и 34,5% пациентов соответственно.

Все эти данные подтверждают правомерность рекомендации 18, касающейся лечения РА, сформулированной Ассоциацией ревматологов России [4], о том, что «для увеличения эффективности терапии лечение ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ (*уровень доказательности А*)».

В то же время данные метаанализа N. Graudal и соавт. [87], в котором были проанализированы результаты основных исследований, касающихся сравнительной эффективности терапии МТ и ГИБП, а также МТ и стандартными БПВП (включая глюкокортикоиды — ГК), свидетельствуют о сходной клинической эффективности терапии ГИБП и БПВП в комбинации и замедлении прогрессирования деструкции суставов при раннем РА. Таким образом, наиболее рациональные подходы к лечению РА с использова-

нием МТ в комбинации с другими противоревматическими препаратами, и особенно место ГК [68], требуют дальнейшего изучения.

Нежелательные реакции

Поражение легких относится к числу НР, нередко развивающихся на фоне лечения МТ [88–92], его частота в среднем составляет 5% [90–92]. Однако материалы длительных наблюдений не подтверждают мнение о высоком риске патологии легких у пациентов с РА на фоне длительного приема МТ [93–95]. В то же время поражение легких относится к числу классических системных проявлений РА, во многом определяющих неблагоприятный прогноз при этом заболевании [93, 96–99]. Учитывая очень высокую эффективность при РА МТ, лечение которым ассоциируется с увеличением продолжительности жизни пациентов, корректная оценка патологии легких на фоне лечения МТ имеет большое клиническое значение. В связи с этим большой интерес представляют данные метаанализа R. Conway и соавт. [100]. Авторы обобщили материалы 22 исследований, включавших 8584 пациента. Отмечено минимальное (хотя и статистически значимое) увеличение риска всех легочных НР (ОШ=1,10; 95% ДИ 1,02–1,19), респираторных инфекций (ОШ=1,11; 95% ДИ 1,02–1,21) на фоне лечения МТ по сравнению с контролем. В то же время на фоне лечения МТ не отмечено достоверного нарастания риска летальных исходов, связанных с поражением легких (ОШ=1,53; 95% ДИ 0,46–5,01) и поражения легких, не связанного с инфекцией (ОП=1,02; 95% ДИ 0,65–1,60). Хотя выявлено увеличение частоты пневмонита (ОШ=7,81; 95% ДИ 1,76–34,72), все исследования, выявившие это осложнение, были выполнены до 2001 г. Более того, имеются данные об эффективности монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и другими БПВП в отношении поражения легких, связанного с РА [101]. В другом метаанализе, выполненном той же группой авторов [102], получены сходные данные об отсутствии риска респираторных НР (ОШ=1,03; 95% ДИ 0,90–1,17), легочных инфекций (ОШ=1,02; 95% ДИ 0,88–1,19) и поражения легких, не связанного с инфекциями (ОШ=1,07; 95% ДИ 0,58–1,19), на фоне лечения МТ у пациентов с псориазом, псориатическим артритом и воспалительными заболеваниями кишечника.

Дифференциальная диагностика гепатотоксичности МТ и поражения печени вследствие других причин (само заболевание, сопутствующая терапия, инфекция, коморбидные состояния и др.) нередко затруднена из-за низкой специфичности концентрации печеночных ферментов. По данным метаанализа R. Conway и соавт. [103], которые проанализировали материалы 32 исследований, включавших 13 777 пациентов, в целом применение МТ ассоциировалось с увеличением общего числа «печеночных» НР (ОР=2,16; 95% ДИ 1,73–2,77), умеренного (ОР=2,16; 95% ДИ 1,67–2,79) и выраженного (ОР=2,63; 95% ДИ 1,90–3,64). Однако лечение МТ не приводило к увеличению риска печеночной недостаточности, цирроза печени или «печеночной» летальности (ОР=0,12; 95% ДИ 0,001–1,09). В других недавних исследованиях было показано, что современная стратегия применения МТ и мониторинг НР позволяют существенно снизить частоту гиперферментемии (22%), а увеличение уровней печеночных трансаминаз более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы наблюдается менее чем у 1% пациентов

[104, 105]. Важно, что при проведении биопсии печени у пациентов с РА, получавших лечение МТ, у которых имело место увеличение концентрации печеночных ферментов, в подавляющем большинстве случаев выявляется поражение печени, не связанное с применением МТ [106]. По данным систематического обзора C. Salliot и D. van der Heijde [107], в котором были проанализированы материалы исследований, касающиеся длительного (>2 лет) применения МТ, минимальное увеличение концентрации печеночных ферментов имело место у каждого пятого пациента, получавшего МТ, но лишь менее 4% прекратили лечение из-за гепатотоксичности, а развития печеночного фиброза (или цирроза) не отмечено по крайней мере в течение 4 лет наблюдения. Вероятно, для развития клинически значимой патологии печени требуется очень длительное применение МТ в высоких дозах. Следует подчеркнуть, что лечение ингибиторами ФНО α также приводит к увеличению концентрации печеночных ферментов, хотя развитие тяжелого поражения печени отмечается очень редко [108, 109]. Частота поражения печени на фоне лечения ЛЕФ такая же, как и при терапии МТ [104], и существенно нарастает у пациентов, получающих комбинированную терапию МТ и ЛЕФ. Монотерапия СУЛЬФ и особенно комбинированная терапия МТ и СУЛЬФ также ассоциируются с нарастанием частоты печеночных НР [110].

В отношении безопасности МТ представляет интерес проспективное наблюдательное исследование L. Abasolo и соавт. [111], посвященное переносимости различных схем терапии РА, в которое было включено 1202 пациента. Установлено, что прерывание лечения, связанное с развитием НР, достоверно ассоциируется с пожилым возрастом, длительностью терапии, приемом ГК и комбинированной терапией как стандартными БПВП, так и БПВП и ГИБП. Исключение составила комбинированная терапия МТ и ГИБП, которая оказалась самым безопасным методом лечения пациентов с РА (ОШ=0,24; 95% ДИ 0,09–0,6).

Таким образом, риск развития НР на фоне лечения МТ, в первую очередь таких потенциально тяжелых, приводящих к необходимости прервать лечение МТ, как легочные и печеночные, представляется существенно преувеличенным [112, 113], что должно послужить предостережением против необоснованной отмены МТ при РА.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Раннее развитие атеросклероза — характерное проявление РА, служащее основной причиной сокращения продолжительности жизни пациентов [114]. В настоящее время убедительно показано, что МТ не только эффективен в отношении контроля клинической активности РА, но и существенно снижает риск кардиоваскулярной летальности. Эта проблема детально рассмотрена в опубликованных нами обзорах [115, 116] и подтверждена в серии метаанализов проспективных и ретроспективных наблюдательных исследований [117–119].

Механизмы действия МТ на сосудистую стенку во многом связаны с противовоспалительным действием препарата, снижающего концентрацию «провоспалительных» медиаторов атерогенеза. Однако недавно появились новые данные, позволяющие по-новому взглянуть на механизмы антиатерогенного действия МТ. Предполагается, что, поскольку дисфункция эндотелия предшествует развитию атеросклероза, большое значение имеет применение препаратов, способных активировать цитопротективные сиг-

нальные пути, предотвращающие (или отменяющие) дисфункцию эндотелия. Один из этих важных цитопротективных путей регулируется активированной аденозинмонофосфатом (АМФ) киназой (АМФК). Установлено, что в клетках сосудистого эндотелия АМФК проявляет многообразные протективные эффекты, включающие усиление фосфорилирования синтетазы оксида азота и синтеза этого медиатора, предотвращение апоптоза и окислительного повреждения эндотелиальных клеток [120–124]. По данным С.С. Thornton и соавт. [125], на модели NZWxBXSB F1 мышей, у которых развивается воспалительная васкулопатия, МТ существенно снижал выраженность повреждения сосудов и повреждение внутренних органов. Этот эффект был связан с активацией АМФК, опосредуемой фосфорилированием CREB (cyclic AMF response element-binding protein), и не зависел от синтеза аденозина.

У пациентов, страдающих РА, отмечается снижение противовоспалительной и антиоксидантной активности липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [126, 127] и ослабление способности осуществлять обратный транспорт холестерина (ХС) из клеток [128]. Следует напомнить, что обратный транспорт ХС из макрофагов осуществляется главным образом за счет мембранных транспортеров, к которым относятся SR-B1 (scavenger receptor class B type 1), ABCA1 (ATP-binding cassette A1) и ABCG1 (ATP-binding cassette G1) [129, 130]. При этом параметр, получивший название «способность к обратному транспорту холестерина» (СЕС – serum cholesterol efflux capacity), коррелирует с функцией сосудистой стенки и риском развития атеросклероза [131–134]. По данным N. Ronda и соавт. [135], лечение МТ ассоциируется с увеличением концентрации ЛПВП, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ХС в сыворотке на фоне опосредованного ABCA1 и SR-B1 усиления обратного транспорта ХС. Установлено также, что лечение АДА приводило к увеличению концентрации ЛПВП, существенному снижению способности сыворотки вызывать насыщение ХС макрофагов, захватыванию ХС макрофагами. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение кардиоваскулярного риска на фоне лечения МТ (и ингибиторами ФНО α) при РА связано не только с противовоспалительными эффектами этих препаратов, но и со способностью оказывать специфический антиатерогенный эффект, опосредуемый прямым влиянием на функцию липопротеидов, их транспорт и поглощение ХС макрофагами.

Выраженное противовоспалительное и антиатерогенное действие, хороший профиль безопасности и многочисленные данные о кардиопротективном эффекте МТ при РА и псориазе послужило основанием для проведения РПКИ, целью которого было подтверждение гипотезы о воспалительной природе атеросклероза [135, 136] как в общей популяции пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) [137, 138], так и у больных РА [139]. В исследование CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) [137, 138] планируется включить 7000 пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и страдающих сахарным диабетом 2-го типа или метаболическим синдромом. Больные будут разделены на две группы: получающие низкие дозы МТ (15–20 мг/нед) и плацебо. Первичной конечной точкой исследования будет нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или летальный исход, связанный с кардиоваскулярной патологией, а вторичной конечной точкой – общая летальность, или потребность

в реваскуляризации миокарда, или застойная сердечная недостаточность в сочетании с первичными конечными точками. В РПКИ CADERA (Coronary Artery Disease Evaluation in Rheumatoid Arthritis) войдут пациенты, которые будут получать терапию МТ (со стандартными БПВП или без них) и комбинированную терапию МТ и ЭТЦ. Конечной точкой исследования будет широкий спектр показателей магнитно-резонансной томографии, отражающих патологию коронарных сосудов и миокарда.

Необходимо особо подчеркнуть, что, по данным длительного (25 лет) наблюдательного исследования, включавшего 5626 пациентов, лечение пациентов с РА МТ в течение более чем 1 года ассоциируется с 70% снижением летальности (ОШ=0,30; 95% ДИ 0,09–1,03) [140]. Полагают, что из-за невозможности проведения в силу этических ограничений длительных контролируемых исследований, направленных на оценку вклада лечения МТ в продолжительность жизни пациентов с РА, эти данные убедительно свидетельствуют в пользу необходимости широкого применения МТ в течение максимально возможного времени с целью улучшения жизненного прогноза пациентов [141].

Подкожная форма метотрексата

Согласно пункту 13 проекта рекомендаций по лечению РА, подготовленных группой экспертов Ассоциации ревматологов России, «при недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ, до смены терапии БПВП и назначения ГИБП, следует перевести пациентов на парентеральную (подкожную) форму препарата (*уровень доказательности В*); у пациентов с РА с высокой активностью, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата (*уровень доказательности С*) [4].

Действительно, в настоящее время получено много данных, свидетельствующих о более высокой эффективности и переносимости подкожной лекарственной формы МТ по сравнению с таблетированной формой препарата [5, 112]. Остановимся только на недавних публикациях, подчеркивающих целесообразность включения подкожной формы МТ в план ведения пациентов с РА. G.S. Hazlewood и соавт. [142] представили материалы многоцентрового проспективного когортного исследования, включавшего 666 пациентов с ранним РА (длительность <6 мес), из которых 417 получали пероральную форму МТ, а 249 – подкожную. Пациенты, получавшие подкожную форму МТ, в среднем получали более высокую дозу препарата (22,3 мг/нед), чем принимавшие МТ перорально (17,2 мг/нед). Через год смена терапии потребовалась 77% пациентов, получавших МТ перорально, и только 49% пациентов в группе подкожного введения МТ. Применение подкожной формы МТ ассоциировалось с более низким риском неэффективности лечения (ОШ=0,55; 95% ДИ 0,39–0,79). Применение подкожной формы МТ ассоциировалось с более существенным снижением усредненного индекса DAS28 (–0,38) и тенденцией к нарастанию шансов достижения ремиссии (ОШ=1,2; 95% ДИ 1,1–1,3). R.V. Muller и соавт. [143] провели ретроспективный анализ группы пациентов (n=77), которым было инициировано лечение подкожной формой МТ в качестве первого БПВП. В течение 1,8 года наблюдения 53% пациентов продолжали получать МТ подкожно и не нуждались в интенсификации терапии в отношении назначения ГИБП. До назначения

терапии средние значения индекса DAS28 у пациентов, получавших монотерапию подкожной формой МТ (DAS28=4,9) и комбинированную терапию МТ и ГИБП (DAS28=4,7), достоверно не различались. Примечательно, что частота достижения ремиссии и низкой активности у пациентов, использующих комбинированную терапию МТ и ГИБП (69,7 и 78,8% соответственно), была умеренно ниже, чем у пациентов, получавших монотерапию подкожной формой МТ (75,7 и 81,1% соответственно).

Таким образом, назначение подкожной формы МТ при раннем РА в качестве препарата «первого ряда» имеет очевидные преимущества перед применением его пероральной формы, в отношении как эффективности (снижение потребности в интенсификации терапии, более частое достижение ремиссии и низкой активности болезни), так и безопасности (сходная частота НР, несмотря на прием более высокой дозы МТ), и позволяет снизить потребность в назначении дорогостоящих ГИБП.

Фармакологическим обоснованием клинического эффекта подкожной формы МТ является то, что ее биодоступность выше, чем таблетированной, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации [59, 144, 145]. Например, при использовании дозы МТ 25 мг/нед при пероральном приеме биодоступность препарата составляет 0,64 по сравнению с парентеральной формой применения [145].

В связи с этим заслуживают специального обсуждения данные, полученные в недавних исследованиях и свидетельствующие о том, что увеличение дозы МТ в диапазоне от 10 до 20 мг/нед не приводит к существенному увеличению эффективности комбинированной терапии МТ и АДА [145–148]. С нашей точки зрения, которая совпадает с мнением других ревматологов [149], с учетом существ-

венного снижения биодоступности пероральной формы МТ в дозе >15 мг/нед, к этим данным надо относиться с осторожностью. Необходимы специальные исследования, направленные на сравнение эффективности низких доз перорально принимаемого МТ и высоких доз подкожной его формы в контексте их сравнительной эффективности в рамках комбинированной терапии с ГИБП.

В заключение необходимо подчеркнуть, что одним из важнейших направлений лечения РА является оптимизация терапии при достижении ремиссии [150]. Следует напомнить, что, согласно пункту 23 проекта рекомендаций по лечению РА, подготовленных группой экспертов Ассоциации ревматологов России, «в случае достижения стойкой ремиссии возможно постепенное тщательно контролируемое снижение дозы или отмена ГИБП (уровень доказательности В/С)».

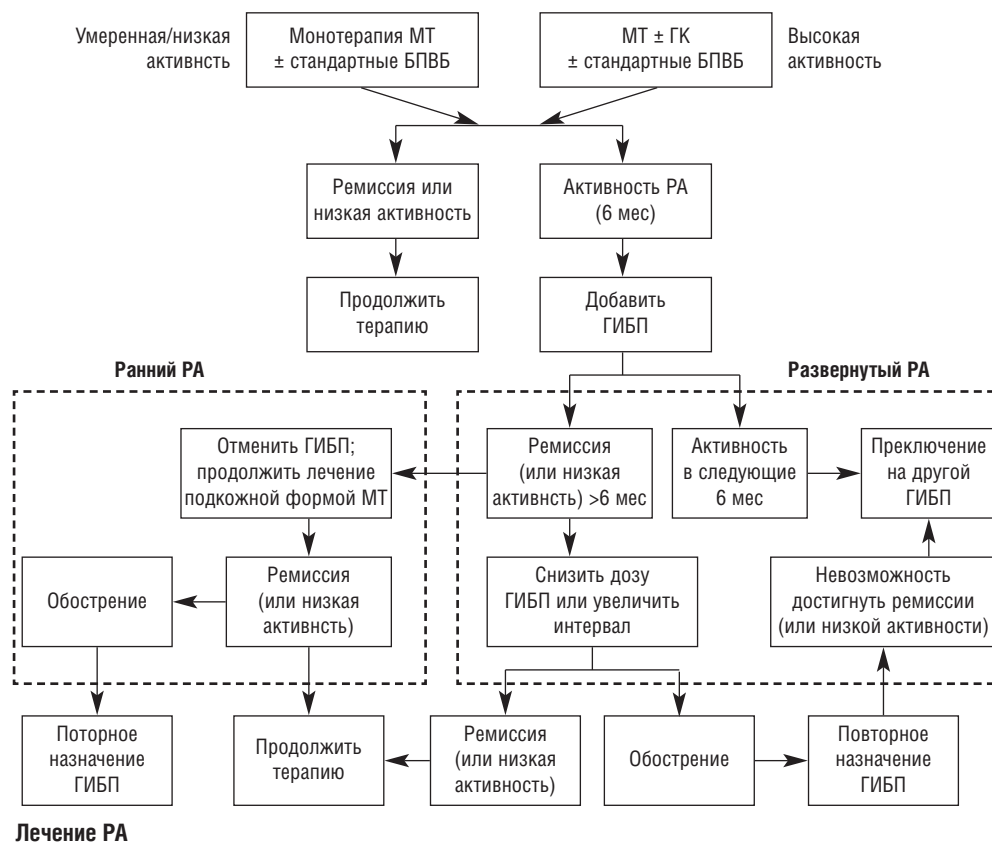
Данные, накопленные в течение последних лет, которые суммированы в обзоре, позволяют представить общий план ведения пациентов с РА, основанный на рекомендациях J.S. Smolen и D. Aletaha [150], в модификации, заключающейся в предложении использовать для поддержания ремиссии монотерапию МТ (с переводом в случае необходимости на подкожную форму препарата), особенно у пациентов с ранним РА (см. рисунок).

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. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev.* 2015 Apr;67(2):280–309. doi: 10.1124/pr.114.009639
2. Burmester GR, Feist E, Dorner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nar Rev Rheumatol.* 2014;10:77–88. doi: 10.1038/nrrheum.2013.168
3. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 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. 549 p.]
4. 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
5. 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.)].
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. Smolen JS, Breedvald FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2015 May 12. doi: 10.1036/annrheumdis-2015-32075242014 [Epub ahead of print].
11. 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
12. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther.* 2014;36:427–35. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014
13. Насонов ЕЛ. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии. Москва: Филоматис; 2005. 200 с. [Nasonov EL. *Metotreksat: perspektivy primeneniya v revmatologii* [Methotrexate: Prospects for use in rheumatology]. Moscow: Filomatis; 2005. 200 p.]
14. Cronstein BN. Low-doses methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev.* 2005;57:163–72. doi: 10.1124/pr.57.2.3
15. Hasko G, Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine. *Frontiers Immunol.* 2013 ;4:85. doi: 10.3389/fimmu.2013.00085
16. Wessels JAM, Huizinga TWJ, Guchelaar H-J. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2008;47(3):249–55. doi: 10.1093/rheumatology/kem279
17. Chan ESL, Cronstein BN. Methotrexate-how does it really work. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:175–8. doi: 10.1038/nrrheum.2010.5
18. Blits M, Jansen G, Assaraf YG, et al. Methotrexate normalizes up-regulated folate pathway genes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2791–802. doi: 10.1002/art.38094
19. Ducreux J, Durez P, Galant C, et al. Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:15–23. doi: 10.1002/art.38202
20. 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
21. Lina C, Conghua W, Nan L, Ping Z. Combined treatment of etanercept and MTX reserves Th1/Th2, Th17/Treg imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol.* 2011;31:596–606. doi: 10.1007/s10875-011-9542-6
22. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF α therapy. *J Exp Med.* 2004;200:277–85. doi: 10.1084/jem.20040165
23. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Treg cell function in rheumatoid arthritis is compromised by CTLA-4 promoter methylation resulting in a failure to activate the indoleamine 2,3-deoxygenase pathway. *Arthritis Rheum.* 2014;66:2344–54. doi: 10.1002/art.38715
24. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Methotrexate restores regulatory T cell function through demethylation of the FoxP3 upstream enhancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2015;67:1182–92. doi: 10.1002/art.39031
25. Cedar H, Bergman Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigm. *Nat Rev Genet.* 2009;10:295–304. doi: 10.1038/nrg2540
26. Kennedy A, Schmiudt EM, Cribbs AP, et al. A novel upstream enhancer of FOXP3, sensitive to methylation-induced silencing, exhibit dysregulated methylation in rheumatoid arthritis T reg cells. *Eur J Immunol.* 2014;44:2668–78. doi: 10.1002/eji.201444453
27. Flores-Borja F, Jury EC, Mauri C, et al. Defects in CTLA-4 are associated with abnormal regulatory T cell in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:19396–401. doi: 10.1073/pnas.0806855105
28. Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity. *Int J Rheum Dis.* 2015;18:379–81. doi: 10.1111/1756-185X.12690
29. Bohm I. Decrease of B-cells and autoantibodies after low-dose methotrexate. *Biomed Pharmacol.* 2003;57:278–82. doi: 10.1016/S0753-3322(03)00086-6

30. Anolik JH, Ravikumar R, Barnard J, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis inhibits memory B lymphocytes via effect on lymphoid germinal centers and follicular dendritic cell network. *J Immunol.* 2008;180:688–92. doi: 10.4049/jimmunol.180.2.688
31. Glaesener S, Quach TD, Onken N, et al. Distinct effects of methotrexate and etanercept on the B cell compartment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:2590–600. doi: 10.1002/art.38736
32. Tussiwand R, Bosco N, Ceredig R, Rolink AG. Tolerance checkpoints in B-cell development: Johnny B good. *Eur J Immunol.* 2009;39:2317–8. doi: 10.1002/eji.200939633
33. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение BAFF/BLyS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):545–52 [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Clinical significance of BAFF/BLyS and APRIL in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):545–52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-545-552
34. Coffey G, Betz A, Graf J, et al. Methotrexate and spleen tyrosine kinase inhibitor cooperate to inhibit responses to peripheral blood B cells in rheumatoid arthritis. *Pharm Res Per.* 2013;e0006. doi: 10.1002/prp2.16
35. 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
36. Taylor PC, Genovese MC, Greenwood M, et al. OSKIRA-4: a phase IIb randomised, placebo-controlled study of the efficacy and safety of fostamatinib monotherapy. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul 29. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205361
37. Nijjar JS, Tindell A, McInnes IB, Siebert S. Inhibition of spleen tyrosine kinase in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2013;52:1556–62. doi: 10.1093/rheumatology/ket225
38. Weinblatt ME, Genovese MC, Ho M, et al. Effects of fostamatinib, an oral spleen tyrosine kinase inhibitor, in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2014;66:3255–64. doi: 10.1002/art.38851
39. Genovese MC, van der Heijde DM, Keystone EC, et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of 2 dosing regimens of fostamatinib in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to a tumor necrosis factor- α antagonist. *J Rheumatol.* 2014;41:2120–8. doi: 10.3899/jrheum.140238
40. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофациитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209–21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209–221 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
41. O'Shea JJ, Holland SM, Straudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency and cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:161–70. doi: 10.1056/NEJMr1202117
42. Meyer SC, Levine RL. Molecular pathways: molecular basis for sensitivity and resistance to JAK kinase inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2014;20:2051–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0279
43. Thomas S, Fisher KH, Snowden JA, et al. Methotrexate is a JAK/STAT pathway inhibitor. *PLoS ONE.* 2015; doi: 10.1371/journal.pone.0130078
44. Keystone EC, Oaylor PC, Drescher E, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:333–40. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206478
45. Kuroiwa Y, Takakusagi Y, Kusayanagi T, et al. Identification and characterisation of the direct interaction between metgotrexate (MTX) and high-mobility group box 1 (HMGB1) protein. *PLoS One.* 2013 May 3;8(5):e63073. doi: 10.1371/journal.pone.063073
46. Harris HE, Andersson U, Pisetsky DS. HMGB1: a multifunctional alarmin driving autoimmune and inflammatory disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:195–202. doi: 10.1038/nrrheum.2011.222
47. Spurlock CF III, Tossberg JT, Fucgs HA, et al. Methotrexate increases expression of cell cyclic checkpoint genes via JNK activation. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1780–9. doi:1002/art.34342
48. Hashizume M, Yoshida H, Tanaka K, et al. Interleukin-6 regulates anti-sarthritis effect of methotrexate via reduction of SCL19A1 expression in a mouse model. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R96. doi: 10.1186/ar3821
49. 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):254–62 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-254-262
50. Yellin M, Paliienko I, Balanescu A, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of MDX-1100, a fully human anti-CCXL10 monoclonal antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1730–9. doi: 10.1002/art.34330
51. Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signaling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1311–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206028
52. Муравьев ЮВ. Новые возможности контроля эффективности метотрексата при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):308–11 [Muravyev YuV. New possibilities for monitoring methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;53(3):308–11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-308-311
53. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? *J Clin Invest.* 1985;76:907–12. doi: 10.1172/JCI112088
54. 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
55. De Rotte MCFJ, den Boer E, Calasan B, et al. Personalized medicine of methotrexate therapy. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2012;37:50–3.
56. De Rotte MCFJ, den Boer E, de Jong PHP, et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:408–14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203725
57. De Rotte MCFJ, de Jong PHP, Pluijm SMF, et al. Association of low baseline levels of erythrocyte folate with treatment nonresponse at three months in rheumatoid arthritis patients receiving

- methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2803–13. doi: 10.1002/art.38113
58. 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
59. 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;38:2540–7. doi: 10.3899/jrheum.110481
60. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:211–5. doi: 10.1097/BOR.0b013e328329ed8b
61. Jani M, Barton A, Warren R, et al. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology.* 2014;53:213–22. doi: 10.1093/rheumatology/ket260
62. Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Иммуногенность ингибиторов фактора некроза опухоли α при лечении ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2012;53 (приложение 4):22–7 [Aleksandrova EN, Nasonov EL. Immunogenicity inhibitors of tumor necrosis factor α in the treatment of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;53 Suppl 4:22–7 (In Russ.)].
63. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1947–55. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202220
64. Joseph A, Neff K, Richard J, et al. Transient low-dose methotrexate induces tolerance to murine anti-thymocyte globulin and together they promote long-term allograft survival. *J Immunol.* 2012;189:732–43. doi: 10.4049/jimmunol.1103601
65. Bendtzen K. Is there a need for immunopharmacologic guidance of anti-tumor necrosis factor therapies? *Arthritis Rheum.* 2011;63:867–70. doi: 10.1002/art.30207
66. Dervieux T, Weinblatt ME, Kivitz A, et al. Methotrexate polyglutamation in relation to infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:908–10. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202591
67. Krieckaert CL, Nurmoheamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1914–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201544
68. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238–50 [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;53(3):238–50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
69. Verstappen SMM, Owen S-A, Hyrich KL. Prediction of response and adverse events to methotrexate. *Int J Clin Rheumatol.* 2012;7:559–67. doi: 10.2217/ijr.12.57
70. Romao VC, Cahao H, Fonseca JE. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? *BMC Medicine.* 2013;11:17. doi: 10.1186/1741-7015-11-17
71. Favalli EG, Biggoggero M, Meroni PL. Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologics era: still an «anchor» DRUG? *Autoimmune Rev.* 2014;13:1102–8. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.026
72. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD000957
73. Agenova S, Steenberg HW, van Nies JAB, et al. Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. *Ann Rheum Dis.* 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207080
74. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Impact of biologic agents with and without concomitant methotrexate and at reduced doses in older rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res.* 2015;67:624–32. doi: 10.1002/acr.22510
75. Curtis JR, Zhang J, Xie F, et al. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in United States. *Arthritis Care Res.* 2014;11:1604–11. doi: 10.1002/acr.22383
76. Aga A-B, Lie E, Uhling T, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000–2010. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:381–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204020
77. Asai S, Kojima T, Oguchi T, et al. Effects of concomitant methotrexate on large joint replacement in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a multicenter retrospective cohort study in Japan. *Arthritis Care Res.* 2015. doi: 10.1002/acr.22596
78. L'Ami M, Kneepkens E, Krieckaert C, et al. The effect of methotrexate in treatment with adalimumab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74 Suppl 2:708. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2689
79. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, et al. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: a network meta-analysis. *J Man Care Spec Pharm.* 2015;21:409–23.
80. Jorgensen TS, Tarp S, Furst DE, et al. Added-value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Rheum Dis.* 2015;74 Suppl 2:239. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3396
81. Burmester GR, Rigby W, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naïve patients (pts) with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl):OP041. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.246
82. Smolen JS, Alethaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment remission: the role of acute phase reactant. *Arthritis Rheum.* 2011;63:43–52. doi: 10.1002/art.27740
83. Takeuchi T, Kaneko Y, Atsumi T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in RA patients with inadequate response to methotrexate: 24-week results from a randomized controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:62. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.245
84. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, et al. Importance of methotrexate therapy concomitant with tocilizumab treatment in achieving better clinical outcome for rheumatoid arthritis patients with high disease activity: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:113–20. doi: 10.1093/rheumatology/keu302
85. Takahashi N, Kojima T, Funashi N, et al. Concomitant methotrexate scarcely augment the clinical efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis: a propensity score matching analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74 Suppl 2:729. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2121
86. Emery P, Burmester GR, Bykerk V, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b multicenter, randomized, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12 months, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:19–26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106

87. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Faurschou M, et al. Combination therapy with and without tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of randomized trials. *Arthritis Care Res.* 2015 May 18. doi: 10.1002/acr.22618
88. Carson CW, Cannon GW, Egger MJ, et al. Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. *Semin Arthritis Rheum.* 1987;16:186–95. doi: 10.1016/0049-0172(87)90021-7
89. McKendry RJ, Dale P. Adverse effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20:1850–6.
90. Sostman HD, Matthay RA, Putman CE, Smith GJ. Methotrexate-induced pneumonitis. *Medicine (Baltimore).* 1976;55:371–88. doi: 10.1097/00005792-197609000-00002
91. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1100–4. doi: 10.1136/ard.2008.093690
92. Sathi N, Chikura B, Kaushik VV, et al. How common is methotrexate pneumonitis? A large prospective study investigates. *Clin Rheumatol.* 2012;31:79–83. doi: 10.1007/s10067-011-1758-6
93. Dawson JK, Desmond J, Graham DR. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:262–7. doi: 10.1093/rheumatology/41.3.262
94. Cottin V, Tebib J, Massonnet B, et al. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest.* 1996;109:933–8. doi: 10.1378/chest.109.4.933
95. Saravanan V, Kelly CA. Pulmonary function after methotrexate in rheumatoid arthritis: a one-year follow up study. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41 Suppl 2:S145.
96. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1583–91. doi: 10.1002/art.27405
97. Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, et al. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med.* 2010;31:451–78. doi: 10.1016/j.ccm.2010.04.003
98. Cortet B, Perez T, Roux N, et al. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:596–600. doi: 10.1136/ard.56.10.596
99. Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Интерстициальное поражение легких при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):63–9 [Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(6):63–9 (In Russ.)].
100. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2014;66:803–12. doi: 10.1002/art.38322
101. Rojas-Serrano J, Gonzalez-Velasquez E, Mejia M, et al. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: evolution after treatment. *Reumatol Clin.* 2012;8:68–71. doi: 10.1016/j.reuma.2011.12.008
102. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systemic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2015;350:h1269. doi: 10.1136/bmj.h1269
103. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Risk of liver injury among methotrexate users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 May 19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.003. [Epub ahead of print].
104. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:43–7. doi: 10.1136/ard.2008.101378
105. Dirven L, Klarenbeek NB, van den Broek M, et al. Risk of alanine transferase (ALT) elevation in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate in a DAS-steered strategy. *Clin Rheumatol.* 2013;32:585–90. doi: 10.1007/s10067-012-2136-8
106. Quintin E, Scoazec JY, Marotte H, Miossec P. Rare incidence of methotrexate-specific lesions in liver biopsy of patients with arthritis and elevated liver enzymes. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R143. doi: 10.1186/ar3085
107. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1100–4. doi: 10.1136/ard.2008.093690
108. Sokolove J, Strand V, Greenberg JD, et al. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1612–7. doi: 10.1136/ard.2009.112136
109. Rossi RE, Parisi I, Despot EJ, et al. Anti-tumour necrosis factor agent and liver injury: literature review, recommendations for management. *World J Gastroenterol.* 2014;20:17352–9. doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17352
110. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1105–12. doi: 10.1136/ard.2008.099861
111. Abasolo L, Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, et al. Safety of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents for rheumatoid arthritis patients in real-life conditions. *Semin Arthr Rheum.* 2015;44:506–13. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.11.003
112. Yazici H. Methotrexate and not much harm to the lungs. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32 Suppl 87:S-10.
113. Rojas-Serrano J, Mateos-Toledo H, Mejia M. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: comment on the article by Conway et al. *Arthritis Rheum.* 2014;66:2641–2. doi: 10.1002/art.38733
114. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Jul;11(7):390–400. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40
115. 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 the risk of cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(6):70–9 (In Russ.)].
116. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem.* 2015;22:1903–10. doi: 10.2174/0929867322666150415122039
117. Micha R, Imamura F, von Ballmoos MV, et al. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011;108:1362–70. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054
118. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: asystemic literature review. *Rheumatology.* 2010;49:295–307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366
119. 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 systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:480–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624

120. Morrow VA, Fougelle F, Connell JM, et al. Direct activation of AMP-activated protein kinase stimulates nitric-oxide synthesis in human aortic endothelial cells. *J Biol Chem*. 2003;278:31629–39. doi: 10.1074/jbc.M212831200
121. Kukidome D, Nishikawa T, Sonoda K, et al. Activation of AMP-activated protein kinase reduces hyperglycemia-induced mitochondrial reactive oxygen species production and promotes mitochondrial biogenesis in human umbilical vein endothelial cells. *Diabetes*. 2006;55:120–7. doi: 10.2337/diabetes.55.01.06.db05-0943
122. Liu C, Liang B, Wang Q, et al. Activation of AMP-activated protein kinase ?1 alleviates endothelial cell apoptosis by increasing the expression of anti-apoptotic proteins Bcl-2 and survivin. *J Biol Chem*. 2010;285:15346–55. doi: 10.1074/jbc.M110.102491
123. Wang S, Zhang M, Liang B, et al. AMPK ?2 deletion causes aberrant expression and activation of NAD(P)H oxidase and consequent endothelial dysfunction in vivo: role of 26S proteasomes. *Circ Res*. 2010;106:1117–28. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.109.212530
124. Schulz E, Dopheide J, Schuhmacher S, et al. Suppression of the JNK pathway by induction of a metabolic stress response prevents vascular injury and dysfunction. *Circulation*. 2008;118:1347–57. doi: 10.1161/CIRCULATIONA-HA.108.784289
125. Thornton CC, Al-Rashed F, Calay D, et al. Methotrexate-mediated activation of an AMPK-CREB-dependent pathway: a novel mechanism for vascular protection in chronic systemic inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan 9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206305
126. Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, et al. Proteomic profiling following immunoaffinity capture of high-density lipoprotein: association of acute-phase proteins and complement factors with proinflammatory high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1828–37. doi: 10.1002/art.34363
127. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2541–9. doi: 10.1002/art.21976
128. Ronda N, Favari E, Borghi MO, et al. Impaired serum cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:609–15. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202914
129. Favari E, Calabresi L, Adorni MP, et al. Small discoidal pre-?1 HDL particles are efficient acceptors of cell cholesterol via ABCA1 and ABCG1. *Biochemistry*. 2009;48:11067–74. doi: 10.1021/bi901564g
130. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Davidson WS, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation*. 2012;125:1905–19. doi: 10.1161/CIRCULATIONA.111.066589
131. Favari E, Ronda N, Adorni MP, et al. ABCA1-dependent serum cholesterol efflux capacity inversely correlates with pulse wave velocity in healthy subjects. *J Lipid Res*. 2013;54:238–43. doi: 10.1194/jlr.P030452
132. Vigna GB, Satta E, Bernini F, et al. Flow-mediated dilation, carotid wall thickness and HDL function in subjects with hyperalphalipoproteinemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:777–83. doi: 10.1016/j.numecd.2014.02.010
133. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:127–35. doi: 10.1056/NEJMoa1001689
134. Doonan RJ, Hafiane A, Lai C, et al. Cholesterol efflux capacity, carotid atherosclerosis, and cerebrovascular symptomatology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:921–6. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302590
135. Ronda N, Greco D, Adorni MP, et al. New identified antiatherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab. Complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1155–64. doi: 10.1002/art.39039
136. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:219–38. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
137. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Hemostasis*. 2009;7 Suppl 1:332–9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03404x
138. Everett B, Pradhan AD, Solomon DH, et al. Rationale and design of the cardiovascular inflammation reduction trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J*. 2013;166:199–207. doi: 10.1016/j.ahj.2013.03.018
139. Erhayiem B, Pavitt S, Baxter P, et al. Coronary artery disease evaluation in rheumatoid arthritis (CADERA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:436. doi: 10.1186/1745-6215-15-436
140. Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, et al. Propensity-adjustment association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:334–42. doi: 10.1002/art.37723
141. Landewe RB. Methotrexate saves lives: a pearl of observational research. *Arthritis Rheum*. 2013;65:307–9. doi: 10.1002/art.37725
142. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206504
143. Muller RB, von Kempis J, Haile ER, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St.Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015. doi: 10.1016/j.semarthritis.2015.02.009
144. Yazici Y, Bata Y. Parenteral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis*. 2013;71 Suppl 1:S46–8.
145. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549–51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228
146. Burmester G-R, Kivitz AJ, Kupper H, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: a randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1037–44. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204769
147. Vogelzang EH, Pouw MF, Nurmohamed M, et al. Adalimumab tough concentrations in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with concomitant disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:474–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206588
148. Manders SH, Kievit W, Adang E, et al. Effectiveness of TNF inhibitor treatments with various methotrexate doses in patients with rheumatoid arthritis: results from clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:e24. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207005
149. Zeidler H. The issue of bioavailability of oral low dose methotrexate: should we choose only 10 mg of MTX a week in conjunction with anti-TNF therapy? *Ann Rheum Dis*. 2014;73:e50. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205701
150. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):276–89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8

Современные представления о гетерогенности поражений почек у больных склеродермией

Гордеев А.В.¹, Захарова А.Ю.¹, Мутovina З.Ю.², Ананьева Л.П.¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ФГБУ ДПО «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Training and Research Medical Center, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²19, Marshal Timoshenko St., Build 1A, Moscow 121359

Контакты:
Анастасия Юрьевна Захарова;
Znasy@mail.ru

Contact:
Anastasia Zakharova;
Znasy@mail.ru

Поступила 10.02.15

Системный склероз, или системная склеродермия (ССД), — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, основные клинические признаки которого обусловлены распространенными нарушениями микроциркуляции, фиброзом кожи и внутренних органов.

По данным морфологических исследований, у 80% пациентов с ССД выявляются изменения почек, в том числе не связанные с ревматическими заболеваниями. В то время как распространенность склеродермического почечного криза в настоящее время оценивается в 2–5%, гораздо чаще отмечается асимптоматическое снижение почечной функции («немая уремия»), обусловленное наличием мультиморбидной и коморбидной патологии. Его частота у пациентов с ССД может достигать 55%. Факт наличия аутоиммунного заболевания соединительной ткани сам по себе может рассматриваться как фактор риска повреждения почек. Пятнадцатилетняя выживаемость больных ССД без поражения почек составляет 72%, при наличии поражения почек — не более 13%. Наличие протеинурии у пациентов с ССД является одним из наиболее значимых независимых факторов риска летальных исходов (относительный риск составляет 3,34), оставляя далеко позади такие канонические факторы риска, как легочная артериальная гипертензия, легочная рестрикция (соотношение объема форсированного выдоха за 1 с и форсированной жизненной емкости легких <80%), дыхательная недостаточность (III и IV класса по NYHA), а также снижение диффузионной способности легких и высокий кожный счет. Авторы впервые предлагают концепцию существования и патогенеза хронической склеродермической нефропатии, в основе которой лежит феномен сосудистой эндотелиальной дисфункции, формирующийся в различных структурных компонентах нефрона и почки в целом.

Ключевые слова: системная склеродермия; склеродермический почечный криз; сосудистая эндотелиальная дисфункция; хроническая склеродермическая нефропатия; неиммунные факторы прогрессирования нефропатий; хроническая болезнь почек.

Для ссылки: Гордеев АВ, Захарова АЮ, Мутovina ЗЮ, Ананьева ЛП. Современные представления о гетерогенности поражений почек у больных склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):434–445.

CURRENT VIEWS ON THE HETEROGENEITY OF RENAL INVOLVEMENTS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Gordeev A.V.¹, Zakharova A.Yu.¹, Mutovina Z.Yu.², Ananyeva L.P.¹

Systemic sclerosis (SS), is an autoimmune connective tissue disease, the main clinical signs of which are due to disseminated microcirculatory disorders and fibrosis of the skin and viscera.

Morphological examinations showed that 80% of patients with SS had renal changes, including those unassociated with rheumatic diseases. Whereas the prevalence of scleroderma renal crisis is now estimated to be 2–5%, there is considerably often an asymptomatic reduction in renal function (silent uremia), which is caused by multimorbidity and comorbidity. Its incidence in patients with SS may be as high as 55%. The presence of autoimmune connective tissue disease may be itself regarded as a risk factor of renal involvement. Fifteen-year survival is 72% in SS patients with no renal involvement and not more than 13% in those having renal involvement. In patients with SS, proteinuria is one of the most important independent risk factors for fatal outcomes (relative risk, 3.34), leaving far behind canonical risk factors, such as pulmonary hypertension, restrictive lung disease (a forced expiratory volume in one second to forced vital capacity ratio of <80%), respiratory failure (NYHA Class III and IV), as well as decreased lung diffuse capacity and high skin scores.

The authors first propose a concept of the existence and pathogenesis of chronic scleroderma nephropathy, the basis for which is the vascular endothelial dysfunction phenomenon developing in different structural components of the nephron and kidney as a whole.

Key words: systemic sclerosis; scleroderma renal crisis; vascular endothelial dysfunction; chronic scleroderma nephropathy; nonimmune factors of progressive nephropathies; chronic kidney disease.

For reference: Gordeev AV, Zakharova AY, Mutovina ZY, Ananyeva LP. Current views on the heterogeneity of renal involvements in patients with systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):434–445 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-434-445>

Системный склероз, или системная склеродермия (ССД), — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, основные клинические признаки которого обусловлены распространенными нарушениями микроциркуляции, фиброзом кожи и внутренних органов [1].

В далеком 1863 г. Н. Auspitz [2] впервые описал как казуистический случай прогрессирующей почечной недостаточности у пациен-

та с ССД, однако на тот момент автор не предполагал наличие связи между этими двумя состояниями.

Почки часто вовлекаются в патологический процесс при ревматических заболеваниях (РЗ). В большинстве случаев поражение почек носит бессимптомный характер и для его выявления требуется применение дополнительных инструментальных и лабораторных методов диагностики [3].

По данным морфологических исследований у 80% пациентов с ССД выявляются изменения почек, в том числе не связанные с РЗ [4]. Лекарственные препараты, применяемые для лечения РЗ, в большинстве своем, обладая нефротоксическими свойствами, также вносят разнообразие в «калейдоскоп» патологии почек.

До конца 70-х годов прошлого века поражение почек в виде «истинной склеродермической почки», отмечавшейся у 12–18% пациентов, выступало ведущей причиной смерти больных ССД [5].

И 40 лет спустя по-прежнему вызывает интерес фундаментальная работа, проведенная под руководством Н.Г. Гусевой, В.А. Насоновой и И.Е. Тареевой [6], в которой у больных ССД отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 65% случаев при отсутствии клинических симптомов поражения почек. При морфологическом же исследовании почечного биоптата изменения выявлены в 100% случаев. Особое внимание авторы обращали на разнообразие гистологической картины 25 почечных биоптатов: в 6 случаях выявлена истинная склеродермическая почка, в 15 — мембранопролиферативный или пролиферативно-фибропластический гломерулонефрит с различной степенью выраженности склероза клубочков; в двух — мезангиальный тип гломерулонефрита и еще в двух случаях — амилоидоз. В выводах, опираясь на собственные данные и данные, полученные в работах других авторов (в подавляющем большинстве основанные на применении точных методов диагностики как у больных ССД, так и на экспериментальных моделях), исследователи подчеркивали нозологическое многообразие вариантов поражения почек у больных с ССД, в том числе без этиологической связи с самим заболеванием.

Прогресс в лечении склеродермического почечного криза (СПК), связанный с началом применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), привел к значительному снижению интереса клиницистов к проблеме поражения почек у больных ССД. В настоящее время большинство работ, затрагивающих проблему поражения почек у больных ССД, сосредоточены на оценке частоты, прогноза, факторов риска именно СПК.

Вместе с тем высказанные несколько десятков лет назад взгляды Н.Г. Гусевой и В.А. Насоновой на проблему разнообразия патологии почек у больных с ССД находят свое отражение и ныне. Так, V.K. Shanmugam и V.D. Steen [7] выделили следующие варианты поражения почек у пациентов с ССД: 1) СПК, 2) нормотензивный СПК (нСПК), 3) ассоциированные с антинейтрофильными антитело-плазматическими антителами (АНЦА) гломерулонефрит и васкулит, 4) нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом (АФС), 5) D-пеницилламиновая нефропатия, 6) изолированное снижение СКФ, 7) снижение функционального резерва почек, 8) микроальбуминурия и протеинурия, 9) склеродермическая васкулопатия, проявляющаяся изменением индексов почечного сопротивления и эндотелиальных маркеров.

Данная классификация охватывает как нозологические единицы, так и отдельные маркеры почечного повреждения. Нам же представляется целесообразным, опираясь на этиопатогенетические различия поражения почек у больных ССД, выделить три большие группы нефропатий (табл. 1), включив в классификацию ранее не описываемое хроническое склеродермическое поражение почек: нефропатию, обусловленную сосудистой эндотелиальной дисфункцией (СЭД).

I. Нефропатии, связанные со склеродермией

Склеродермический почечный криз

Давно известен такой грозный вариант поражения почек при ССД, как СПК, характеризующийся развитием острой почечной недостаточности (ОПН) и, как правило, умеренной или выраженной артериальной гипертензией (АГ) с гиперренинемией [10]. Для его описания также используются термины «истинная склеродермическая почка» и «острая склеродермическая нефропатия». Долгое время СПК был самой частой причиной гибели пациентов с ССД.

Таблица 1 Поражения почек у больных ССД

I. Нефропатии, связанные со склеродермией:

- острая склеродермическая нефропатия:
 - а) гипертензивная
 - б) нормотензивная
- хроническая склеродермическая СЭД*-индуцированная нефропатия
- АНЦА-ассоциированный васкулит внутрипочечных сосудов
- АФС-нефропатия (острая, хроническая)
- гемолитико-уремический синдром (при смешанном заболевании соединительной ткани)
- ТТП
- АА-амилоидоз
- интерстициальный нефрит, дистальный канальцевый ацидоз (синдром Шегрена)
- криоглобулинемический гломерулонефрит
- застойная нефропатия (при ЛАГ)
- обструктивная нефропатия (локальный фиброз)

II. ХБП, связанная с:

- АГ
- сахарным диабетом (в том числе стероидным)
- ожирением
- курением
- атеросклерозом:
 - а) ишемическая нефропатия
 - б) стеноз почечных артерий
- обструктивным пиелонефритом

III. Лекарственные нефропатии:

- Нестероидные противовоспалительные препараты:
 - а) анальгетическая нефропатия с папиллярным некрозом
 - б) острый интерстициальный нефрит
 - в) хронический интерстициальный нефрит
- D-пеницилламин:
 - а) мембранозная нефропатия
 - б) нефротический синдром
- иАПФ и БАР:
 - а) мембранозная нефропатия
 - б) нефротический синдром
 - в) гиперкалиемия
- Простаноиды, ингибиторы ФДЭ-5, БКК (особенно при их сочетании):
 - а) преренальная азотемия
 - б) кортикальный некроз
- Варфарин [8]:
 - а) варфариновая нефропатия:
 - острое повреждение почки: гломерулярное кровотечение, эритроцитарная внутриканальцевая обструкция;
 - повреждение канальцев;
 - интерстициальный нефрит
 - б) множественный холестериновый атерозмболизм
- Статины [9]:
 - а) миоглобиновая нефропатия
 - б) уратная нефропатия
- Диуретики:
 - а) уратная нефропатия
 - б) преренальная азотемия

Примечание. ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ХБП — хроническая болезнь почек, БАР — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ФДЭ — фосфодиэстераза, БКК — блокаторы кальциевых каналов.

Таблица 2 Сравнительная характеристика острых нефропатий у больных ССД

Показатель	ТПП	СПК	АНЦА
АГ	+	+++/-	+/-
Лихорадка	+	+/-	+
Микроангиопатическая гемолитическая анемия	++	+	+
Тромбоцитопения	+++	+	+
Петехиальная сыпь	++	-	+
Неврологическая симптоматика	+++	++	+
Сердечная недостаточность	+	+	++
Дыхательная недостаточность	++	+	+++
Снижение ADAMTS 13	++	-	-
ОПН	++	+	+
Абдоминальные симптомы	+/-	+/-	+/-
Мультимеры фактора фон Виллебранда, повышение уровня лактатдегидрогеназы	++	-	-
Биопсия	Внутриклубочковые тромбы; ИГХ – депозиты фибрина в капиллярах артериол и клубочков	Пролиферация, тромбоз и некроз интраклубочковых и дуговых почечных артерий; коллапс клубочков	Экстракапиллярный гломерулонефрит с полулуниями, при ИГХ – свечение НЦА
Лечение	Плазмообмен, ГК 1 мг/кг или пульс-терапия, ВВИГ	иАПФ, простаноиды, антагонисты эндотелина	Высокие дозы ГК, циклофосфамид, метотрексат или ГИБП

Примечание. ИГХ – иммуногистохимия, ГК – глюкокортикоиды, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

- б) протеинурия 2+ и более;
- в) гематурия 2+ и более или более 10 клеток в поле зрения;
- г) тромбоцитопения менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$;
- д) гемолитическая анемия (в том числе обнаружение фрагментов эритроцитов, шистоцитов или ретикулоцитоз).

В качестве возможного критерия также рассматривалось развитие гипертензивной энцефалопатии.

В 10–20% случаев диагностируется нСПК [18], характеризующийся высоким риском развития терминальной почечной недостаточности и смерти [25]. Однако критерии диагностики нСПК неспецифичны и различаются у разных авторов [15, 16, 24, 26]. Общим для всех предложенных критериев является наличие гемолитической анемии, гематурии, протеинурии, тромбоцитопении. Кроме того, разные авторы предлагают включить в число критериев динамику уровня креатинина, наличие отека легких, олигурии и анурии.

Проведение биопсии почки не рассматривается как обязательный компонент подтверждения диагноза. Учитывая неспецифичность используемых критериев, можно предположить, что под диагнозом СПК, а особенно – нСПК, у пациентов с ССД могут скрываться иные варианты поражения почек. А высокой уровень смертности таких пациентов обусловлен трудностями постановки диагноза и, как следствие, ошибочными подходами к терапии (табл. 2).

Выявление и наблюдение больных с СПК и относящихся к группе риска развития СПК имеет ключевое значение в снижении смертности и риска развития необратимой терминальной почечной недостаточности [27, 28]. Доказанные факторы риска развития СПК представлены в табл. 3 [14, 15, 18, 29].

Диффузная форма ССД рассматривается как один из основных факторов риска СПК. Эксперты сходятся во

мнении, что быстрое прогрессирование склероза кожи выступает независимым предиктором развития СПК. У большинства пациентов с диффузной формой ССД СПК развивается в срок от 7,5 мес до 4 лет [14].

В четырех различных ретроспективных исследованиях, включающих 544 пациента с ССД, выявлена ассоциация развития СПК и использования в лечении ГК [31–34]. В исследовании по типу случай–контроль [32] продемонстрировано, что в течение 6 мес, предшествовавших развитию СПК, 36% пациентов получали преднизолон (или аналоги) в дозе 15 мг/сут и более, в сравнении с 12% в группе контроля [отношение шансов (ОШ) 4,4; $p=0,001$]. В том же исследовании отмечено, что новое назначение низких доз ГК, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, БКК, иАПФ не увеличивают риск развития СПК.

Антитела к РНК-полимеразе-3 (при определении с использованием ELISA) высоко специфичны для диф-

Таблица 3 Факторы риска развития СПК

Факторы риска	Состояния, не являющиеся факторами риска развития СПК
1. Ранняя диффузная форма ССД (длительностью до 5 лет)	1. Повышение АД в анамнезе
2. Быстро прогрессирующий склероз кожи	2. Изменения мочевого осадка
3. Наличие антител к РНК-полимеразе 3	3. Предшествовавшее повышение уровня креатинина
4. Лечение высокими дозами ГК ($>15 \text{ мг/сут}^*$ в преднизолоновом эквиваленте в течение шести предшествовавших месяцев)	4. Наличие антител к топоизомеразе 1 (ScI-70)
5. Носительство HLA-DRB1*0407 и HLA-DRB1*1304	5. Изменение почечных сосудов
6. Увеличение уровня sCD147	

Примечание. * – существуют данные о негативном влиянии приема более низких доз ГК [30].

фузной формы ССД, и у 24–33% пациентов, позитивных по данным антителам, развивается СПК [35, 36].

В качестве возможного маркера повышенного риска развития СПК у больных ССД рассматривается увеличение уровня sCD147 – внеклеточного ингибитора матриксной металлопротеиназы, представляющего собой сывороточный белок, принадлежащий к суперсемейству иммуноглобулинов. В исследовании K. Yanaba и соавт. [37] отмечено, что у пациентов с повышенным уровнем sCD147 (ELISA) СПК развивался чаще, чем у пациентов с нормальным уровнем (13% и 0 соответственно; $p < 0,05$).

Имеет значение и генетическая предрасположенность: носительство HLA-DRB1*0407 (ОШ=3,21; $p=0,013$) и HLA-DRB1*1304 (ОШ=4,51; $p=0,018$) является независимым фактором риска развития СПК [38].

Агрессивная гипотензивная терапия СПК является основным методом предотвращения необратимых сосудистых повреждений. Снижения артериального давления (АД) следует достигать в сроки до 2–3 сут, но без выраженных колебаний его уровня, предпочтение отдается короткодействующим препаратам. Резкое падение АД может привести к значительному снижению почечной перфузии и, как следствие, острому канальцевому некрозу [39].

Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, эксперты EULAR считают необходимым использование иАПФ в лечении СПК [40]. БАР менее эффективны, чем иАПФ, что, вероятно, связано с отсутствием брадикинин-потенцирующего эффекта [41]. При недостаточной эффективности монотерапии иАПФ необходимо добавление к лечению гипотензивных препаратов других групп (БМК, моксонидин, нитропруссид и др.). Применения неселективных β -блокаторов следует избегать. Важно, что использование иАПФ в период, предшествовавший развитию СПК, не только не оказывает нефропротективного эффекта, но и ассоциировано с высоким риском терминальной почечной недостаточности и смерти больных [24].

Отдельными центрами дополнительно рекомендовано при СПК использование илопроста – стабильного аналога простациклина, обладающего вазодилатирующими и антиагрегантными свойствами. При внутривенном использовании илопрост увеличивает почечный плазматок, расширяя приносящую и выносящую артериолы [25].

Имеются отдельные клинические сообщения о положительном влиянии антагонистов рецепторов эндотелина (ЭТ) бозентана и ситаксентана на восстановление почечной функции у больных ССД, в том числе находящихся на гемодиализе, при неэффективности иАПФ [29, 42]. В настоящее время продолжается открытое клиническое исследование, целью которого является изучение влияния антагониста рецепторов ЭТ бозентана у пациентов с СПК. Использование антикоагулянтов в терапии СПК не изучалось.

О неблагоприятном прогнозе СПК свидетельствует возникновение аритмии, миокардита или перикардита [14]. К плохим прогностическим факторам исхода СПК относится и увеличение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NP-proBNP) более 360 пг/мл ($p=0,019$) [43], а рост уровня NP-proBNP более 1494 пг/мл высоко коррелирует с неизбежностью проведения гемодиализа (ОШ=70; $p < 0,005$) [44].

Около 25% пациентов уже на момент установления диагноза СПК нуждаются в проведении гемодиализа, у части из них в последующем происходит восстановление по-

чечной функции при продолжении терапии иАПФ. Однако 40–66% этих пациентов нуждаются в проведении программного гемодиализа или трансплантации почки. Среднее время восстановления почечной функции составляет 1 год, в дальнейшем его вероятность снижается и приближается к нулю через 3 года проведения заместительной терапии [45]. Трансплантация почки может существенно улучшить прогноз и выживаемость пациентов с СПК и терминальной почечной недостаточностью. В связи с существующей возможностью восстановления почечной функции операции следует проводить не ранее чем через 18 мес после развития СПК. Тем не менее частота повторного развития СПК в почечном трансплантате (как живой, так и трупной почке) достигает 20–50% [41].

Изолированное снижение скорости клубочковой фильтрации

На основании многочисленных наблюдений за больными ССД можно утверждать, что существенное снижение СКФ встречается уже при субклиническом поражении почек, а по данным некоторых авторов – может обнаруживаться почти у половины больных ССД с формально нормальным уровнем креатинина крови [7, 46, 47]. И лишь в единичных исследованиях встречается противоположная точка зрения. Так, A. Scheja и соавт. [48] отметили снижение СКФ у небольшого числа пациентов с ССД – из 451 больного у 39 (11%) с лимитированной формой и у 9 (8,6%) с диффузной формой ССД. При этом снижение клиренса креатинина ассоциировалось в большей степени с наличием АГ и кардиальной патологии.

Хорошо известно, что в клинической практике клиренсные методики для определения СКФ давно уступили место расчетным методам. Как в общей популяции, так и у больных ССД величина СКФ, рассчитанная в уравнении CKD-EPI, оказалась наиболее близка к результатам измерения СКФ с использованием одной из референтных методик (клиренс ЭДТА, меченный технецием-99m) [47]. Выявление снижения СКФ на субклинических стадиях важно не только для определения почечного прогноза, но и для расчета доз лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков, иммуносупрессантов, использования рентгеноконтрастных веществ и определения прогноза ССД в целом. Так, A. Camro и соавт. [49] продемонстрировали, что снижение расчетной СКФ ($pСКФ$) < 60 мл/мин/1,73 м² ассоциируется с трехкратным увеличением смертности больных с легочной гипертензией и ССД. Субклиническое поражение почек, как правило, характеризуется медленным прогрессированием ХБП [46]. Терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) достигает небольшое количество пациентов с ССД. Например, согласно данным национального регистра Австралии и Новой Зеландии ANZDATA, за период с 1963 по 2005 г. из 40 238 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности только у 127 больных (0,3%) причиной ХПН стала ССД. Вместе с тем на основании данных этого же регистра B. Siva и соавт. [45] продемонстрировали, что средняя выживаемость у больных с терминальной ХПН на фоне ССД оказалась значительно ниже, чем у пациентов с другими причинами ХПН (2,43 и 6,02 года соответственно). Но спонтанное восстановление почечной функции у больных ССД встречалось значительно чаще, чем при других нефропатиях (10 и 1% соответственно; $p < 0,001$). Наличие ССД оказалось самостоятельным и не-

зависимым предиктором как «почечной смерти», так и восстановления функции органа. Так, 5-летняя выживаемость почечного трансплантата трупной и донорской почки составила 53 и 100% соответственно и была сопоставима с другими причинами развития терминальной ХПН.

Снижение почечного резерва

Для оценки состояния внутривисцеральной гемодинамики в клинической практике используют метод определения почечного функционального резерва (ПФР), который представляет собой прирост СКФ в процентном отношении в ответ на белковую нагрузку. Нормальным ответом на белковую нагрузку или введение аминокислот считается увеличение СКФ на 20–65% в течение 1,5–2 ч после начала теста. Снижение резерва клубочковой фильтрации рассматривается как ранний признак нарушения фильтрационной функции почек. R. Livi и соавт. [50] исследовали 21 больного ССД с нормальной функцией почек, а также группу контроля (10 пациентов) после внутривенного введения раствора аминокислот (набор Freamine III Baxter, 8,5% раствор, который вводился со скоростью 4,16 мл/мин в течение 2 ч). До и после введения аминокислот у всех пациентов измеряли СКФ (с помощью клиренса креатинина), эффективный почечный плазматок (с помощью клиренса парааминогиппуровой кислоты), общее реноваскулярное сопротивление. Исходно пациенты с ССД по сравнению с контролем имели более низкий эффективный почечный плазматок ($403,5 \pm 43,8$ и $496,4 \pm 71,3$ мл/мин; $p < 0,0002$) и более высокий уровень общего реноваскулярного сопротивления ($10\,822 \pm 2044$ и 8874 ± 1639 дин/с • см⁵ соответственно; $p < 0,014$). ПФР при ССД также был значительно ниже, чем в контроле ($+1,9 \pm 18,6$ и $+34,8 \pm 13,9\%$ соответственно; $p < 0,0002$). Однако ответ пациентов с ССД на введение раствора аминокислот был различным. С помощью анализа множественной регрессии была выявлена наибольшая обратная зависимость ПФР от уровня среднего АД и исходного уровня СКФ ($R^2 = 65\%$; $p < 0,0001$). Таким образом, дефект ПФР по результатам теста с аминокислотами подтверждает концепцию превалирования в почке вазоконстрикторных факторов над вазодилатирующими у больных ССД. В дальнейшем эта же группа ученых в течение 5 лет продолжала динамическое наблюдение за параметрами почечной функции у больных ССД [51]. Пять лет спустя у пациентов со сниженным ПФР более значительно уменьшилась СКФ (≥ 2 мл/мин в год), а также у многих больных из этой группы развилась АГ 1-й или 2-й степени. Авторы предположили, что отсутствие нормального ПФР может являться как ранним признаком поражения почек при ССД, так и независимым предиктором развития почечной недостаточности и АГ в результате нарушенного ответа эндотелия на вазодилатирующие стимулы.

Протеинурия

По данным Европейского регистра изучения склеродермии EUSTAR, к 2012 г. включавшего 7655 пациентов с ССД, протеинурия, измеренная с помощью тест-полосок, была зафиксирована у 4,4% пациентов с лимитированной и у 8,4% больных диффузной формой ССД [52].

Как известно, микроальбуминурия является маркером сосудистого поражения и самодостаточным независимым предиктором развития сердечно-сосудистой патологии и смерти у пациентов с наличием или отсутствием других сосудистых заболеваний, в том числе сахарного диабе-

та и АГ. Согласно данным EUSTAR, у больных ССД при проведении мультивариантного анализа протеинурия оказалась одним из самых статистически значимых независимых факторов риска смертельных исходов (относительный риск составил 3,34), оставив далеко позади за собой такие канонические факторы риска, как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), легочная рестрикция (соотношение объема форсированного выдоха за 1 с и форсированной жизненной емкости легких $< 80\%$), дыхательная недостаточность (III и IV функционального класса по NYHA), а также снижение диффузионной способности легких и высокий кожный счет (по Rodnan) [53].

L. Sieberlich и соавт. [54] провели сравнительное исследование альбуминурии и протеинурии у 80 больных ССД и 18 здоровых лиц (группа контроля) с нормальным уровнем СКФ. Протеинурия была зафиксирована у 17,5% пациентов с ССД, а альбуминурия – у каждого четвертого пациента (!). Похожие данные были получены и в исследовании A. Dawnaу и соавт. [55]. L. Sieberlich и соавт. провели также электрофорез белков мочи у больных ССД и выявили либо альбуминурию, которая коррелировала с длительностью болезни (свыше 4 лет) и с увеличением САД, либо неселективную протеинурию, достоверно чаще встречающуюся при диффузной форме ССД и коррелирующую с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [14].

Известно, что при диабетической нефропатии даже на стадии микроальбуминурии показано постоянное использование иАПФ, которые эффективно замедляют прогрессирование нефропатии и достоверно улучшают сердечно-сосудистый прогноз. Однако оценка эффективности профилактического использования иАПФ при поражении почек у больных ССД по-прежнему является неоднозначной. Несмотря на доказанный антифибротический эффект иАПФ [56] в сочетании с существенным снижением САД, по данным некоторых исследователей [18, 32], использование этой группы препаратов не может предотвратить развитие СПК, и, более того, показано, что профилактический прием иАПФ может даже ухудшить его последующее течение [24].

Индекс резистентности почечных артерий

Современным, неинвазивным и информативным является метод цветной доплеросонографии, позволяющий диагностировать ренальную патологию у больных ССД до развития клинических симптомов поражения почек [57]. Похожие результаты были получены и японскими исследователями: С. Nishijima и соавт. [58] измеряли индекс резистентности (ИР) в междольковых и сегментарных артериях с помощью цветного дуплексного сканирования (ЦДС) у 53 больных ССД, 12 – системной красной волчанкой (СКВ), 3 – дерматомиозитом и 16 пациентов группы контроля с нормальными функцией почек (креатинин, СКФ) и анализами мочи. ИР в междольковых и сегментарных почечных артериях у пациентов с ССД оказался достоверно выше, чем в группах сравнения. С повышением ИР коррелировали следующие симптомы: дигитальные язвы, уменьшение апертуры рта, контрактуры пальцев, легочный фиброз, вовлечение сердца, наличие и титр антител к топоизомеразе I (ScI-70), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), снижение показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Не коррелировали: АД, креатинин, протеинурия, ренин, СКФ, поражение ЖКТ и других органов. Исследователи сделали вывод, что латентные и субклинические повреждения почек могут быть предикторами раз-

вития СПК. Эти данные совпадают с гистологическими исследованиями [57], в которых обнаруживаются повреждения сосудов почек у больных ССД без клинических признаков нефропатии. Другие данные также подтверждают, что ИР оказался очень чувствительным для оценки рено-васкулярных заболеваний и коррелирует с СКФ и изменениями ногтевого ложа при капилляроскопии [59]. Использование антиоксиданта N-ацетилцистеина уменьшает ИР у больных ССД с ранними капилляроскопическими изменениями [60], но не оказывает положительного эффекта у больных с поздними капилляроскопическими изменениями. Выявление пациентов с ранними изменениями при капилляроскопии важно с точки зрения терапевтического «окна» нефропротективных возможностей.

Хроническая склеродермическая нефропатия, обусловленная сосудистой эндотелиальной дисфункцией

Очевидно, что описанные выше патофизиологические нарушения функционирования почки у больных ССД практически напрямую связаны с состоянием внутри клубочковой и внутрипочечной гемодинамики, которая, с одной стороны, зависит от состояния собственно сосудистого русла (вазопатия, вазоконстрикция), а с другой — от выраженности склероза/фиброза почечной паренхимы. Сегодня трудно переоценить значение сосудистого эндотелия в индукции и прогрессировании склеродермической васкулопатии и фиброза.

Оксидативный стресс, воздействие токсинов, антигенов и вирусов способны индуцировать развитие феномена СЭД, которая может быть определена как нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, потеря физиологических свойств эндотелия по поддержанию нормального сосудистого тонуса [61].

Доказано соучастие СЭД в патогенезе АГ, атеросклероза, ишемической болезни сердца, сахарного диабета (в том числе диабетической нефропатии), ЛАГ, хронической почечной недостаточности и ССД.

Формирование механизма СЭД приводит к снижению активности NO-синтазы эндотелия, уменьшению образования и биодоступности оксида азота, повышенному накоплению активных форм кислорода. Это способствует дальнейшему повреждению самого эндотелия. Повреждение эндотелия, в свою очередь, приводит к гиперпродукции и циркуляции большого количества разнообразных ангиогенных, вазоконстрикторных, провоспалительных и профибротических молекул, неизбежно воздействующих и на ткань почки.

Одним из значимых компонентов СЭД является гиперпродукция ЭТ. Помимо собственно эндотелиальных клеток внутрипочечных сосудов и клубочковых капилляров, образование ЭТ происходит в эпителиальных (ЭТ-1, 2, 3) и мезангиальных (ЭТ-1) клетках нефрона [62]. К эпителиальным клеткам относятся и *подоциты* почечных клубочков, которые играют крайне важную роль в процессах ультрафильтрации. Активация А-рецепторов эндотелина (ЭТА), локализующихся в эпителиальных, эндотелиальных и мезангиальных клетках почки (ЭТ-1), приводит к снижению почечного кровотока, СКФ, уменьшению объема выделяемой мочи, натрийурезу, а также пролиферации мезангиальных клеток. Напротив, активация В-рецепторов эндотелина (ЭТВ) стимулирует высвобождение NO и простагличина, ингибирует апоптоз и продукцию эндотелин-превращающего фермента. При сравнении влияния анта-

гонистов рецепторов ЭТА, ЭТВ и неселективных ЭТА/ЭТВ у пациентов с ХПН отмечено, что блокада селективных ЭТА-рецепторов приводит к вазодилатации почечных сосудов, снижению уровня протеинурии и ИР почечных артерий [63].

Помимо этого подоциты являются основным источником образования сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР-А) в почечных клубочках. Гиперпродукция подоцитами СЭФР индуцирует стимуляцию роста и пролиферации не только эндотелиальных, но и мезангиальных клеток нефрона, приводя к усиленной аккумуляции внеклеточного матрикса (склероз), гиперфильтрации и протеинурии. Все перечисленные патофизиологические механизмы являются облигатными неиммунными факторами неуклонного прогрессирования любой нефропатии, независимо от этиологии. Сегодня уже очевидна вероятная молекулярная, патофизиологическая и гистологическая близость склеродермической васкулопатии почечных, легочных и периферических сосудов и тех процессов, которые ее сопровождают.

Очень частое выявление у больных ССД субклинических (хотя и прогностически значимых) форм поражения почек, очевидных и стереотипных, но «не специфических» морфологических изменений в почечных биоптатах, наряду с доказанной универсальностью склеродермических патофизиологических и патогенетических механизмов развития ренальной васкулопатии и склероза, подталкивает авторов настоящей статьи к возможности предположить, что, помимо острых форм СПК, возможно существование и **хронического** варианта склеродермической нефропатии. По своей сути эта нефропатия является **СЭД-индуцированной**. Представления авторов о возможном патогенезе хронического варианта склеродермической нефропатии представлены на рис. 2.

Поражение почек, ассоциированное с наличием антинейтрофильных цитоплазматических антител

Выявление АНЦА в большинстве случаев ассоциировано с развитием васкулита мелких сосудов. По данным отдельных исследований, у пациентов с ССД частота выявления АНЦА достигает 7% [65]. Описано всего около 60 случаев перекрестного синдрома ССД и АНЦА-ассоциированного васкулита (ААВ) [66, 67]. Перекрестный синдром ССД и ААВ достоверно ассоциируется с наличием антител к U1-рибонуклеопротеину (РНП) и U3РНП; в 97% выявляются АНЦА к миелопероксидазе (МПО) [67]. Наиболее часто, в 83% случаев, ААВ дебютирует развитием быстропрогрессирующего гломерулонефрита, в 28% отмечается геморрагический альвеолит, в 13% — некротизирующий васкулит с ишемией конечностей и в 10% — васкулит кожи [66]. У части пациентов наблюдалась выраженная клиническая картина васкулита, в то время как у других имелись лишь отдельные симптомы, что может затруднить своевременное установление диагноза [68]. В отличие от СПК, АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН) преимущественно развивается у пациентов с локализованной формой склеродермии. Клинические проявления АНЦА-ГН и СПК могут в значительной мере совпадать, что требует морфологического подтверждения диагноза. Лечение ААВ включает в себя высокие дозы ГК и цитостатиков (преимущественно циклофосфамида) или ритуксимаб [69], а стереотипное применение иАПФ в данном случае не влияет на течение заболевания.



Рис. 2. Патофизиологические механизмы формирования хронической склеродермической СЭД-индуцированной нефропатии. ТФРβ – трансформирующий фактор роста β, СМКА1 – сосудистая молекула клеточной адгезии 1, ММКА1 – межклеточная молекула клеточной адгезии 1, ТбФР – тромбоцитарный фактор роста, ИПФР – инсулиноподобный фактор роста, ФНОα – фактор некроза опухоли α, ИЛ – интерлейкин, ИФНγ – интерферон γ

Нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом

Частота обнаружения антифосфолипидных антител (аФЛ) у больных системным склерозом, по данным разных авторов, колеблется от общепопуляционных значений – 3,3–12% [70–72] – до уровней, существенно их превосходящих – 41–56% – и даже достигает 63% [73, 74]. Роль аФЛ в патогенезе и прогнозе почечного поражения у больных ССД все еще окончательно не ясна. Большинство исследователей считают, что патогенез развития АФС-ассоциированной нефропатии при ССД не отличается от других аутоиммунных заболеваний, например СКВ. Так, аФЛ, связываясь с фосфолипидными комплексами мембран эндотелия почечных сосудов, приводят к ослаблению его антикоагулянтных свойств в результате уменьшения продукции простациклина, антитромбина III и фактора фон Виллебранда. Эндотелиальная дисфункция усиливает дисбаланс между про- и антикоагулянтными факторами, приводя к тромботической окклюзии интраваскулярных сосудов и как следствие к развитию ишемии почечной ткани [32, 75]. На практике изолированную хроническую АФС-ассоциированную нефропатию диагностировать крайне трудно (табл. 4) из-за отсутствия специфических клинико-лабораторных признаков, а риск выполнения биопсии почки в данном случае представляется крайне высоким из-за развития возможных осложнений. Зачастую основным проявлением хронической АФС-ассоциированной нефропатии у больных ССД является «необъяснимое» неуклонное снижение почечной функции. Однако к нарушению азотывыделительной функции может приводить и спазм приносящих гломерулярных артериол, упомянутый выше «почечный синдром Рейно» – принципиально важный механизм развития СПК. Наибольший интерес представляет исследование E. Wielosz и соавт. [76], в котором предпринята по-

пытка выявить связь между наличием аФЛ у пациентов с ССД и почечной функцией. Все пациенты, страдающие ССД, как лимитированной, так и диффузной формой, были распределены в две группы в зависимости от выявления у них аФЛ в любых, даже слабо позитивных, титрах. В исследовании показана четкая связь между наличием аФЛ у больных ССД и показателями почечной функции, за исключением уровня сывороточного креатинина. Так, выявление антител IgG к кардиолипину достоверно ассоциировалось с увеличением уровня сывороточного цистатина С и обратно коррелировало с клиренсом креатинина (по Кокрофту–Голту и MDRD). Обнаружение антител IgG к β2-гликопротеину негативно коррелировало с СКФ по Кокрофту–Голту ($p=0,03$) и MDRD ($p=0,01$). Кроме того, у аФЛ-позитивных больных значительно чаще выявлялась протеинурия ($>0,5$ г/сут). аФЛ-позитивность ассоциировалась с развитием СПК, который был диагностирован у 27% аФЛ-позитивных больных и не обнаружен ни у одного аФЛ-негативного пациента. Безусловно, для выяснения истинной роли аФЛ в повреждении почек при ССД необходимы более масштабные рандомизированные клинические исследования с проведением клинико-морфологических сопоставлений. Необходимо отметить, что АФС – далеко не единственный возможный механизм повреждения почек, связанный с нарушением функционирования различных звеньев гемостаза [77].

II. Хроническая болезнь почек

В то время как распространенность СПК в настоящее время оценивается в 2–5%, гораздо чаще, в 10–55% [7] и даже до 80% случаев [78], у пациентов с ССД отмечается асимптоматическое снижение почечной функции («немая уремия»), обусловленное наличием множественной мультиморбидной и коморбидной патологии, доказанно ассо-

Таблица 4 Сравнительная характеристика ишемической и хронической АФС-нефропатии у больных ССД

Показатель	Хроническая АФС-нефропатия	Ишемическая нефропатия	Нефроангиосклероз
Характер нарушений почечной гемодинамики	Ишемия + гиперфильтрация	Тотальная ишемия	Ишемия + гиперфильтрация на ранних стадиях
Состояние почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	Активирована	Активирована	Активирована
иАПФ	Показаны	Противопоказаны	Показаны
Антикоагулянты	Показаны	Противопоказаны	Не показаны, назначаются при сопутствующей патологии
Статины	Не показаны	Эффективность не доказана	Показаны
Прогрессирование ХБП	Медленное	Быстрое	На ранних стадиях медленное

цированной с развитием ХБП [79]. ХБП — наднозологический термин, под которым следует понимать наличие любых маркеров, связанных с повреждением почек, сохраняющихся в течение более чем 3 мес вне зависимости от нозологического диагноза (табл. 5). ХБП диагностируется на основании выявления структурного повреждения почек и/или снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м², которые прослеживаются в течение 3 мес и более, независимо от их характера и этиологии [80]. Сам факт наличия аутоиммунного заболевания соединительной ткани может рассматриваться как маркер повреждения почек [81]. Так, у 15% пациентов с диффузной формой ССД в какой-либо период болезни отмечается увеличение уровня креатинина выше 115 мкмоль/л [11].

Независимо от этиологии ХБП в своей основе имеет универсальные *неиммунные* механизмы прогрессирования, особенно ярко выраженные у больных ССД (табл. 6).

Формирование и прогрессирование ХБП у больных ССД ассоциируется, с одной стороны, с активностью собственно системного склеродермического процесса и выраженностью органических поражений: миокардиофиброза, недостаточности атриовентрикулярных клапанов, легочной гипертензии, а с другой — с наличием большого спектра сопутствующей патологии: АГ, сахарного диабета и др. [78]. Таким образом, ХБП может выступать не только как частый и деятельный «спутник» ССД, но и как прогностически весомый ассоциативный компонент ее мультиморбидного окружения [82, 83].

III. Лекарственные нефропатии

Пациенты с ССД получают большое количество разнообразных лекарственных препаратов, назначаемых как с целью воздействия на патогенетические механизмы ССД, так и для коррекции осложнений заболевания и лечения сопутствующей патологии. Основные наиболее часто при-

меняемые группы препаратов и их возможные эффекты на почки указаны в табл. 1. Менее очевидно влияние на почки препаратов, в основном метаболизирующихся в печени. Однако для препаратов, метаболизирующихся энзимом СYP2C9 (например, силденафил), совместное применение с другими веществами, конкурентно связывающимися с тем же энзимом (грейпфрут, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, ципрофлоксацин и ритонавир), приводит к увеличению их периода полувыведения и концентрации.

Отдельно следует остановиться на D-пеницилламине, который длительное время считался основным препаратом в лечении ССД и, несмотря на сомнительную эффективность, весьма широко применяется и ныне.

D-пеницилламин-ассоциированная нефропатия

D-пеницилламин, широко использовавшийся в терапии ревматоидного артрита, цистинурии, болезни Вильсона, первичного билиарного цирроза и ССД, ассоциируется с разнообразными иммунологическими феноменами: от образования антител до развития аутоиммунных заболеваний — СКВ, аутоиммунного тиреоидита, неакантолитической пузырчатки (пемфигоид), синдрома Гийена—Барре, полимиозита и васкулитов [85–87]. Нередко встречается и поражение почек, индуцированное приемом D-пеницилламина. У пациентов, леченных D-пеницилламином, отмечено до 20% случаев развития мембранозной гломерулопатии. Также описаны случаи поражения почек по типу диффузного пролиферативного гломерулонефрита с полулуниями, волчаночного синдрома и легочно-почечного синдрома, схожего с синдромом Гудпасчера [88]. Как правило, после отмены D-пеницилламина отмечается обратное развитие заболевания, но описаны и летальные исходы. В тяжелых случаях может потребоваться применение ГК, иммуносупрессивной терапии и плазмафереза. Уровень смертности среди таких пациентов крайне высок и достигает 40% [88].

В свою очередь, независимо от механизмов индукции и поддержания, сформировавшаяся у больных ССД нефропатия может оказывать непосредственное влияние на клиническое течение собственно склеродермии и возможности ее медикаментозной курации.

Нефрологические последствия:

- протеинурия — самый сильный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти больных ССД;
- дефицит эндогенного эритропоэтина — усиление гипоксемии и гипоксии тканей;
- вторичный гиперпаратиреоз — усиление периферической васкулопатии, кальциноза тканей, некрозов кожи (язвы и рубчики);

Таблица 5 Классификация ХБП по уровню СКФ [79]

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Описание
C1	>90	Высокая или оптимальная*
C2	60–89	Незначительно сниженная*
C3a	45–59	Умеренно сниженная
C3b	30–44	Существенно сниженная
C4	15–29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность (ДТ)**

Примечания. * — в отсутствие признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП; ** (ДТ) — диализ или трансплантация.

Таблица 6 Неиммунные факторы прогрессирования ХБП и влияние на них патогенетической терапии ССД

Неиммунные факторы прогрессирования ХБП, в том числе при ССД	иАПФ/БАР	Дигидропериридиновые БКК	Недигидропериридиновые БКК	Антагонисты рецепторов	Ингибиторы ФДЗ-5 [84] ЭТ* [63]
Протеинурия	+++	0	+/0	+	+
Гиперфилтрация	+++	—	0	+	0
Снижение ПФР	+++	+	++	+	+
Внутрипочечная гипертензия	+	—	+	+	+
Внутрипочечная гипоперфузия (ишемия)	+	+	+	+	++**
Активация РААС	+++	0	0	0	0
АГ	+++	+++	+++	0	++
Гиперпродукция СЭФР	+	0	0	+++	0
ТФРβ	++	0	0	+	+
Склероз/ интерстициальный фиброз	++	+	+	+/0	+
Дефицит NO	0	0	0	+/0	+++

Примечание. * – селективные блокаторы ЭТ_A-рецепторов обладают более выраженным эффектом; ** – при совместном применении с БКК могут приводить к гипоперфузии почек; «+» – положительное влияние, «-» – отрицательное влияние, «0» – отсутствие эффекта.

- острый и хронический ренокардиальный синдром – полиорганный недостаточность;
- ретенция натрия, гиперволемиа – прогрессирование ЛАГ и правожелудочковой недостаточности;
- ишемия почки – нефрогенная АГ;
- снижение СКФ – ограничения дозового режима лекарств, элиминирующихся через почки;
- почечная инфекция – отмена иммуносупрессивной терапии.

Патология почек у больных ССД крайне разнообразна. Некоторые варианты поражения почек имеют несомненную связь с патогенезом ССД, другие же обусловлены вторичным поражением легких, сердца, ЖКТ, применением лекарственных препаратов.

Пятнадцатилетняя выживаемость больных ССД без поражения почек составляет 72%, при наличии поражения почек – не более 13%, при остром характере поражения почек пятилетняя выживаемость составляет лишь 23%

[89]. Очевидно, что множество разнообразных этиологических вариантов поражения почек у больного ССД и сегодня делает особенно актуальным древний постулат современной медицины: «Нужно лечить не болезнь, а больного», стремясь к улучшению его состояния в целом, сохранению функциональной активности и тем самым улучшению прогноза в долговременной перспективе.

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. Гусева НГ. Системная склеродермия. Москва: Медицина; 1975. 270 с. [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermya* [Systemic scleroderma]. Moscow: Meditsina; 1975. 270 p.].
2. Auspitz H. Ein beitrag zur lehre vom haut-sklerem der erwachsenen. *Wien Med Wochenschr.* 1863;xiii:755.
3. Lynch B, Burns A. Rheumatological Conditions and the Kidney. In: Harber M, editor. *Practical Nephrology*. Springer; 2014. P. 291–5.
4. Trostle DS, Bedetti CD, Steen VD, et al. Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case-control autopsy study. *Arthritis Rheum.* 1988;31:393–400. doi: 10.1002/art.1780310311
5. Steen VD, Medsger TA. Change in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:940–4. doi: 10.1136/ard.2006.066068
6. Поражение почек при системной склеродермии. В кн.: Тареев ЕМ, редактор. Основы нефрологии. Москва: Медицина; 1972. С. 635–44 [Renal disease in systemic sclerosis. In: Tareev EM, editor. *Osnovy nefrologii* [Fundamentals of Nephrology]. Moscow: Meditsina; 1972. P. 635–44].
7. Shanmugam VK, Steen VD. Renal manifestations in scleroderma: evidence for subclinical renal disease as a marker of vasculopathy. *Rheumatol Int.* 2010;2010:ID-538589.
8. Yang Y, Liu T, Zhao J, et al. Warfarin-related nephropathy: prevalence, risk factors and prognosis. *Int J Cardiol.* 2014;176:1297–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.166
9. Bosch X, Poch E, Josep MG. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009;361:62–72. doi: 10.1056/NEJMra0801327
10. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:315. doi: 10.1016/S0889-857X(03)00016-4
11. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al. Outcome of renal crisis in system sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med.* 1990;113:352–67. doi: 10.7326/0003-4819-113-5-352
12. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestation in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trial and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:754–63. doi: 10.1136/ard.2006.062901
13. Moore HC, Sheehan HL. The kidney of scleroderma. *Lancet.* 1952;259(6698):68–70. doi: 10.1016/S0140-6736(52)91798-4
14. Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 November;24(6):669–76. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283588dcf
15. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM.* 2007;100:485–94. doi: 10.1093/qjmed/hcm052
16. Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *La Presse Medicale.* 2014;43(10):e305-14. doi: 10.1016/j.lpm.2014.02.031

17. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furs DE, et al. Abnormalities of renal physiology in systemic sclerosis. A prospective study with 10-year follow-up. *Arthritis Rheum.* 1994;37:67–74. doi: 10.1002/art.1780370110
18. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):110–6. doi: 10.1136/ard.2006.066985
19. Qian Q. Thrombotic microangiopathy not associated with the classic/idiopathic TTP-HUS. Core concepts in parenchymal kidney disease. New York: Springer; 2014. P. 249–62.
20. Sachin SS, Ronco C, Pophale R. Cardio-renal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Semin Nephrol.* 2012;32:49–56. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.11.007
21. Naniwa T, Banno S, Sugiura Y, et al. Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis: a report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol.* 2007;17(1):37–44. doi: 10.3109/s10165-006-0540-0
22. Vésely SK, George JN, Lammle B, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood.* 2003;102:60–8. doi: 10.1182/blood-2003-01-0193
23. Batal I, Domsic RT, Shafer A, et al. Scleroderma renal crisis: a pathology perspective. *Int J Rheumatol.* 2010;2010:543705. doi: 10.1155/2010/543704
24. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, et al. Exposure to ACE inhibitors prior to onset of scleroderma renal crisis – Results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43:666–72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.008
25. Hudson M, Baron M, Lo E, et al. An international, web-based, prospective cohort study to determine whether the use of ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis is associated with worse outcomes—methodology and preliminary results. *Int J Rheumatol.* 2010;2010.pii:347402. doi: 10.1155/2010/347402. Epub 2010 Sep 14.
26. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, et al. Renal complication and scleroderma renal crisis. *Rheumatology.* 2009;48:iii32–5. doi: 10.1093/rheumatology/ken483
27. Борисов ИА, Голованова ОЕ, Гордеев АВ и др. Хроническая почечная недостаточность у людей пожилого и старческого возраста. *Терапевтический архив.* 1988;(6):111–6 [Borisov IA, Golovanova OE, Gordeev AV, et al. Chronic renal failure in elderly and senile. *Terapevticheskii arkhiv.* 1988;(6):111–6 (In Russ.)].
28. Сура ВВ, Борисов ИА, Гордеев АВ, Камаева ОИ. О факторах прогрессирования патологии почек и принципиальных возможностях воздействия на них. *Терапевтический архив.* 1998;(12):5–8 [Sura VV, Borisov IA, Gordeev AV, Kamaeva OI. Factors progression of renal disease and the fundamental possibility of exposure to them. *Terapevticheskii arkhiv.* 1998;(12):5–8 (In Russ.)].
29. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S, et al. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Jun;44(6):687–94. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.001. Epub 2014 Dec 11.
30. Redd D, Frech TM, Murthaugh MA. Informatics can identify systemic sclerosis patients at risk for scleroderma renal crisis. *Comp Biol Med.* 2014;53:203–5. doi: 10.1016/j.compbiomed.2014.07.022
31. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, et al. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1128–34. doi: 10.1002/anr.1780320911
32. Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1613–19. doi: 10.1002/1529-0131(199809)41:9<1613::AID-ART11>3.0.CO;2-O
33. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2983–9. doi: 10.1002/art.10589
34. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Scleroderma renal crisis: presentation, outcome and risk factors based on a retrospective multicenter study of 50 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54 Suppl:s743.
35. Okano Y, Steen VD, Medsger TA. Auto-antibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 1993;119:1005–13. doi: 10.7326/0003-4819-119-10-199311150-00007
36. Bunn CC, Denton CP, Shi-Wen X, et al. Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1998;37:15–20. doi: 10.1093/rheumatology/37.1.15
37. Yanaba K, Asano Y, Tada Y, et al. Increased serum soluble CD147 levels in patients with systemic sclerosis: association with scleroderma renal crisis. *Clin Rheum.* 2012;31(5):835–9. doi: 10.1007/s10067-012-1949-9
38. Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, et al. HLA-DRB1*0407 and *1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:530–4. doi: 10.1002/art.30111
39. Гордеев АВ, Савицкий СН, Сура ВВ. Старческий пиелонефрит: патофизиология гипертензивного синдрома. *Терапевтический архив.* 1993;(6):30–4 [Gordeev AV, Savitskii SN, Sura VV. Senile pyelonephritis: pathophysiology of hypertensive syndrome. *Terapevticheskii arkhiv.* 1993;(6):30–4 (In Russ.)].
40. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):620–8. doi: 10.1136/ard.2008.096677
41. Cheung WY, Gibson IW, Rush D, et al. Late recurrence of scleroderma renal crisis: poor outcome despite angiotensin II blockade. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:930–4. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.01.007
42. Izzedine H, Rouvier P, Deray G. Endotelin receptor antagonist-based treatment for scleroderma renal crisis. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(2):394–5. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.04.016
43. Chighizola CB, Penn H, Meroni PL, et al. The N-terminal fragment of brain natriuretic peptide as an outcome predictor in scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:S573.
44. Fonesca C, Renzoni E, Sestini P, et al. Endothelin axis polymorphism in patients with scleroderms. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3034–42. doi: 10.1002/art.22036
45. Siva B, McDonald SP, Hawley CM, et al. End-stage kidney disease due to scleroderma – outcomes in 127 consecutive ANZDATA registry cases. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3165–71. doi: 10.1093/ndt/gfq861
46. Reem HA, Hania SZ, Amr A. Renal disease in systemic sclerosis with normal serum creatinine. *Clin Rheumatol.* 2010;29:729–37. doi: 10.1007/s10067-010-1389-3
47. Gigante A, Rosato E, Massa R, et al. Evaluation of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in scleroderma patients. *Rheumatology.* 2010;51:1426–31. doi: 10.1093/rheumatology/kes049
48. Scheja A, Bartosik I, Wuttge DM, et al. Renal function is mostly preserved in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 2009;38:295–8. doi: 10.1080/03009740802629424
49. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:252–60. doi: 10.1164/rccm.200912-1820OC
50. Livi R, Teghini L, Pignone A, et al. Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without clinical signs of kidney involvement. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:682–6. doi: 10.1136/ard.61.8.682
51. Livi R, Giuducci S, Perfetto F, et al. Lack of activation of renal functional reserve predicts the risk of significant renal involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1963–7. doi: 10.1136/ard.2011.152892
52. Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1355–60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200742
53. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Cases and risk factors for

- death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1809–15. doi: 10.1136/ard.2009.114264
54. Sieberlich L, Hunzelmann N, Krieg T, et al. Intermediate molecular weight proteinuria and albuminuria identify scleroderma patients with increased morbidity. *Clin Nephrology*. 2008;7(2):110–7. doi: 10.5414/CNP70110
 55. Dawney A, Wilson AGT, Lamb E, et al. Microalbuminuria in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(3):384–8. doi: 10.1136/ard.51.3.384
 56. Rubel D, Stock J, Ciner A, et al. Antifibrotic, nephroprotective effects of paricalcitol versus calcitriol on top of ACE-inhibitor therapy in the COL4A3 knockout mouse model for progressive renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(5):1012–9. doi: 10.1093/ndt/gft434
 57. Rivolta R, Mascagni B, Berruti V, et al. Renal vascular damage in systemic sclerosis patients without clinical evidence of nephropathy. *Arthritis Rheum*. 1996;24:1944–8. doi: 10.1002/art.1780390622
 58. Nishijima C, Sato S, Hasegawa M, et al. Renal vascular damage in Japanese patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2001;40:406–9. doi: 10.1093/rheumatology/40.4.406
 59. Rosato E, Gigante A, Barbano B, et al. Intrarenal hemodynamic parameters correlate with glomerular filtration rate and digital microvascular damage in patients with systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:815–21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.11.005
 60. Rosato E, Cianci R, Barbano B, et al. N-acetylcysteine infusion reduces the resistance index of renal artery in the early stage of systemic sclerosis. *Acta Pharmacol Sin*. 2009;30:1283–8. doi: 10.1038/aps.2009.128
 61. Balakumar P, Chakkarwar VA, Krishan P, et al. Vascular endothelial dysfunction: a tug of war in diabetic nephropathy? *Biomed Pharmacother*. 2009;63:171–9. doi: 10.1016/j.biopha.2008.08.008
 62. Shah R. Endothelin in health and disease. *Eur J Intern Med*. 2007;18:272–82. doi: 10.1016/j.ejim.2007.04.002
 63. Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):943–55. doi: 10.1681/ASN.2005121256
 64. Liakouli V, Capriani P, Marelli A, et al. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011;10:590–4. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.019
 65. Ruffatti A, Sinico RA, Radice A, et al. Autoantibodies to proteinase 3 and myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2002;29(5):918–23.
 66. Arad U, Balbir-Gurman A, Doenya-Barak K, et al. Anti-neutrophil antibody associated vasculitis in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:223–9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.001
 67. Derrett-Smith EC, Nihtyanova SI, Harvey J, et al. Revisiting ANCA-associated vasculitis in systemic sclerosis: clinical, serological and immunogenetic factors. *Rheumatology*. 2013;52:1824–31. doi: 10.1093/rheumatology/ket213
 68. Akkara Veetil BM, Schimmer BM. A case of limited systemic sclerosis with p-ANCA, complicated by multiple cerebral hemorrhages. *Rheumatol Int*. 2009;29:325–9. doi: 10.1007/s00296-008-0675-8
 69. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):2156–68. doi: 10.1002/art.24637
 70. Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS, et al. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med*. 1996;101(6):576–83. doi: 10.1016/S0002-9343(96)00335-X
 71. Parodi A, Drosera M, Barbieri L, Rebora A. Antiphospholipid antibody system in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2001;40(1):111–2. doi: 10.1093/rheumatology/40.1.111
 72. Schoenroth L, Fritzler M, Lonzetti L, Senecal J-L. Antibodies to β_2 glycoprotein I and cardiolipin in SSc. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(2):183a–4a. doi: 10.1136/ard.61.2.183-a
 73. Assous N, Allanore Y, Batteux F, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:199–204.
 74. Toure AO, Ly F, Diatta A, et al. Antiphospholipid antibodies and systemic scleroderma. *Turk J Haematol*. 2013;30(1):32–6. doi: 10.4274/tjh.2012.0059
 75. Sulik A, Kowal-Bielecka O, Domyslawska I, et al. The prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in patients with systemic sclerosis – preliminary report. *Rocz Akad Med Białymst*. 2005;50:228–31.
 76. Wielosz E, Dryglewska M, Majdan M. Antiphospholipid antibodies and kidney involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2009;28:955–9. doi: 10.1007/s10067-009-1188-x
 77. Савицкий СН, Гордеев АВ. Гемостаз и почки. Терапевтический архив. 1992;(6):97–100 [Savitskii SN, Gordeev AV. Hemostasis and kidneys. *Terapevticheskii arkhiv*. 1992;(6):97–100 (In Russ.)].
 78. Ребров АП, Гайдук ИЗ, Патрикеева ДА. Хроническая болезнь почек у пациентов с системной склеродермией: частота встречаемости и факторы, ассоциирующиеся с нарушением функции почек. Клиническая медицина. 2013;(6):34–8 [Rebrov AP, Gaidukova IZ, Patrikeeva DA. Chronic kidney disease in patients with systemic sclerosis: the incidence of and factors associated with impaired renal function. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;(6):34–8 (In Russ.)].
 79. Anders H-J, Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic disease *Arthritis Res Ther*. 2011;13:222. doi: 10.1186/ar3256
 80. Моисеев ВС, Мухин НА, редакторы. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации. Москва; 2013 [Moiseev BC, Mukhin NA, editors. *Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaya bolezni' почек: strategii kardio-nefroprotektcii*. *Natsional'nye rekomendatsii* [Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies of cardioprotection. National Guideline]. Moscow; 2013].
 81. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379:165–80. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5
 82. 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
 83. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma – New aspects in pathogenesis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:13–24. doi: 10.1016/j.berh.2012.01.011
 84. Rodrigueuez-Itrurbe B, Ferrebuz A, Vanegas V, et al. Early treatment with cGMP phosphodiesterase inhibitor ameliorates progression of renal damage. *Kidney Int*. 2005;68:2131–42. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00669.x
 85. Jaffe IA. Induction of auto-immune syndromes by penicillamine therapy in rheumatoid arthritis and other diseases. *Semin Immunopathol*. 1981;4:193–207. doi: 10.1007/BF01857095
 86. Radic M, Martinovic DK, Radic J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med*. 2012;70:16–21.
 87. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:99–105. doi: 10.1007/s00403-008-0895-5
 88. Derk CT, Jimenez SA. Goodpasture-like syndrome induced by D-penicillamine in patient with systemic sclerosis: report and review of literature. *J Rheumatol*. 2003;30(7):1616–20.
 89. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993 [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermya i psevdosklerodermicheskie sindromy* [Systemic scleroderma and pseudosclerodermic syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993].

Клиническое наблюдение применения тоцилизумаба при рефрактерном системном ювенильном артрите с поражением легких и синдромом активации макрофагов

Каледа М.И., Никишина И.П., Родионовская С.Р.

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

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

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

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

Поступила 22.01.15

Представлено клиническое наблюдение применения тоцилизумаба (ТЦЗ) у пациента с рефрактерным системным ювенильным артритом, особенности терапевтического ответа в реальной клинической практике, рассмотрены аспекты индивидуальной безопасности ТЦЗ при развитии синдрома активации макрофагов и проведения сопутствующей терапии.

Ключевые слова: системный ювенильный артрит; тоцилизумаб; синдром активации макрофагов; безопасность. **Для ссылки:** Каледа М.И., Никишина И.П., Родионовская С.Р. Клиническое наблюдение применения тоцилизумаба при рефрактерном системном ювенильном артрите с поражением легких и синдромом активации макрофагов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):446–451.

A CASE REPORT OF THE USE TOCILIZUMAB IN REFRACTORY SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS WITH PULMONARY INVOLVEMENT AND MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Rodionovskaya S.R.

The paper describes a patient with refractory systemic juvenile arthritis treated with tocilizumab (TCZ). Specific features of therapeutic response in real clinical practice, aspects of individual TCZ safety in the development of macrophage activation syndrome and concurrent therapy are discussed.

Key words: systemic juvenile arthritis; tocilizumab; macrophage activation syndrome; safety.

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP, Rodionovskaya SR. A case report of the use of tocilizumab in refractory systemic juvenile arthritis with pulmonary involvement and macrophage activation syndrome. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):446–451 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-446-451>

Проблема поиска эффективной терапии системного варианта ювенильного артрита (сЮА) на протяжении длительного времени остается одной из приоритетных задач медицины, сложность решения которой обусловлена широким кругом объективных причин. Заболевание неравномерно распространено в разных этнических группах и занимает от 10 до 54% в структуре ювенильного идиопатического артрита в различных регионах планеты [1–3], накладывая существенный отпечаток на индивидуальный опыт педиатров-ревматологов разных стран, что в клинической практике отражается и в различных подходах к ранней диагностике и лечению. Принято считать, что заболеваемость сЮА не имеет существенных различий по полу и возрасту [4]. Однако специалисты тех стран, где распространенность сЮА особенно велика, включая Российскую Федерацию и пространство бывшего СССР, считают, что в большинстве случаев оно возникает у детей до 5 лет, а пик заболеваемости приходится на двухлетний возраст [5, 6], хотя возможен дебют и в более старшем возрасте. Особенности детского организма в этих возрастных группах также оказываются важным фактором, влияющим на успех ранней диагностики и ведения таких пациентов. Кроме того, по своему течению сЮА является очень гетерогенным заболеванием, которое, по данным различных источ-

ников литературы, в 11–42% случаев может протекать моноциклически и заканчиваться выздоровлением, в 7–34% имеет полициклическое, а в 30% — хроническое, непрерывно рецидивирующее течение [7–10]. Как правило, только пациенты с непрерывно рецидивирующим течением оказываются в поле зрения ревматологов. Сходство в дебюте клинической симптоматики сЮА с целым рядом заболеваний (гематоонкологической патологией, инфекционными заболеваниями и т. д.) объясняет нелегкий путь к диагнозу, что влияет на сроки назначения терапии и, соответственно, на терапевтическую эффективность, возможность предотвращения ряда жизнеугрожающих состояний, на первом месте среди которых стоит синдром активации макрофагов (САМ) [11–13]. Общая смертность при сЮА составляет 2–4%, что соответствует почти 2/3 всех случаев смерти среди детей с артритом [14], в 25% случаев развивается тяжелый деструктивный артрит [1, 15], у 20% больных сЮА к периоду достижения взрослого возраста развивается амилоидоз [7, 15, 16].

Несмотря на то что впервые заболевание, известное в настоящее время как сЮА, было описано Джоржем Стиллом в 1897 г. [15], только спустя полвека врачи получили возможность бороться с этим недугом с помощью глюкокортикоидов (ГК), а позднее, в самом конце XX в., в арсенале появились раз-

личные базисные противовоспалительные препараты. Однако лечение сЮА ГК и иммунодепрессантами далеко не всегда эффективно контролирует активность заболевания, не предотвращает инвалидизацию больных, а при длительном применении ГК ведет к развитию необратимых неблагоприятных реакций [5, 7].

Достижения медицинской науки последнего десятилетия XX в. принесли бесспорные доказательства ведущей роли интерлейкина 6 (ИЛ6) в иммунопатогенезе сЮА. ИЛ6 индуцирует большинство клинических проявлений сЮА, определяющих прогноз болезни. С его гиперпродукцией связано развитие лихорадки, тромбоцитоза, выработка острофазовых белков (С-реактивного белка — СРБ — и амилоида, гаптоглобина, фибриногена) гепатоцитами, ингибция синтеза альбумина и трансферрина. ИЛ6 стимулирует секрецию гептидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике, ингибирует выход железа из макрофагов, вызывая его дефицит при эритропоэзе и развитие анемии. Повышение концентрации ИЛ6 способствует снижению выработки адренокортикотропного гормона, кортизола и гормона роста, что приводит к хронической усталости, сонливости, депрессии, когнитивным нарушениям и задержке роста у детей с сЮА. Развитие амилоидоза при этом заболевании также ассоциируется с активностью данного цитокина. Ключевая роль ИЛ6 в патогенезе сЮА подтверждается и результатами ряда клинических исследований эффективности и безопасности моноклональных антител к ИЛ6 (препарата тоцилизумаб — ТЦЗ) у пациентов детского возраста с сЮА [17–21].

К настоящему времени сотрудниками детского отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой накоплен 5-летний опыт применения ТЦЗ при сЮА более чем у 50 пациентов, свидетельствующий о высокой эффективности препарата. Вместе с тем индивидуальные особенности ответа на терапию ТЦЗ, тактика его применения у пациентов с САМ, осложнившимся течением сЮА, неоднозначны и требуют дальнейшего изучения и осмысления. Представляем клиническое наблюдение пациента с тяжелым течением сЮА, демонстрирующее особенности применения ТЦЗ в реальной клинической практике.

Больной С., 2007 года рождения. Ранний анамнез без особенностей. Психомоторное развитие по возрасту. Привит до настоящего заболевания по календарю. Аллергологический анамнез неотягощен. Наследственность: у матери холодовая крапивница.

Дебют заболевания в сентябре 2009 г. в хронологической связи с вакцинацией (АКДС+корь), когда появились эритематозная сыпь, фебрильная лихорадка, полиартралгии, увеличение лимфатических узлов, эпизодическая утренняя скованность, нарушение походки. По данным лабораторного обследования гемоглобин (Hb) 69 г/л, лейкоциты $20 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 36 мм/ч, СРБ 3+. Госпитализирован в стационар по месту жительства с предполагаемым диагнозом: системный васкулит, болезнь Kawasaki. Получал аспирин, внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), антибиотики с положительным эффектом в течение 2 мес.

В октябре 2010 г. — возобновление фебрильной лихорадки, сыпи, боли в горле, через 2 нед — нестойкий артрит лучезапястных и голеностопных суставов. При обследовании в стационаре по месту жительства: лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, миокардит, плеврит, альвеолит, анемия, лейкоцитоз, СОЭ 65 мм/ч. Диагноз: аллергосенсис Висслера—Фанкони. С 05.11.10 начата терапия ГК *per os* в дозе

1,5 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон и внутривенно (пульс-терапия метипредом 250 мг трижды), инфузии ВВИГ, переливание эритромазсы, с 25.11.10 назначен метотрексат (МТ) 12,5 мг/м² (8 мг) в неделю. Состояние с незначительной положительной динамикой. С учетом торпидности к проводимой терапии возобновлен дифференциально-диагностический поиск с исключением гематоонкологической патологии, в связи с чем МТ отменен, снижена доза ГК до полной отмены к январю 2011 г. (получал только нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП).

С января 2011 г. отмечено быстрое формирование стойкого субтотального полиартрита, в том числе с вовлечением шейного отдела позвоночника, тазобедренных суставов, развитием перикардита, плеврита, падением уровня Hb до 55 г/л. После проведения стеральной пункции и исключения гематоонкологической патологии подтвержден диагноз: сЮА. Назначены МТ 18 мг/м², циклоспорин А 3,5 мг/кг/сут, метипред 12 мг/сут (1,0 мг/кг в пересчете на преднизолон), проводилась пульс-терапия метипредом 20 мг/кг на инфузию трижды. Состояние оставалось нестабильным, продолжал лихорадить, сохранялись полиартрит, лимфаденопатия. Для верификации диагноза и определения тактики дальнейшего лечения направлен в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где впервые находилась с 03.10.11 по 02.11.11. На момент госпитализации состояние мальчика расценивалось как тяжелое, имелись общая гиперестезия, плаксивость, боль практически во всех суставах, боль в горле. Обращали на себя внимание дефицит массы тела (–28%), мышечная атрофия, гипотензия, фебрильная лихорадка до 39 °С. Кожные покровы бледные с желтушным оттенком, сухие, бледно-розовая полиморфная сыпь на туловище и бедрах, распространенный гипертрихоз. Выраженная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. Одышка, дыхание стридорозное. Частота дыханий 36 в минуту. Перкуторно притупление в нижних отделах легких. При аускультации ослабление дыхания в нижних отделах легких, шум трения плевры практически над всей поверхностью, шум трения перикарда. Число активных суставов (ЧАС) — 20, кисты в подколенных областях, на тыльной и ладонной поверхностях лучезапястных суставов, с переходом на нижнюю треть предплечья, самостоятельно практически не передвигался. По данным обследования в стационаре высокая лабораторная активность (Hb 76 г/л, лейкоциты $21,3 \cdot 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом, тромбоциты $634 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 44 мм/ч, ферритин 2534 мкг/л, СРБ 162 мг/л), при инструментальном обследовании подтверждены альвеолит, плеврит, перикардит. В первые дни госпитализации отмечались подъемы температуры до фебрильных значений, преимущественно во второй половине дня, купировавшиеся внутримышечным введением НПВП; выраженная скованность на протяжении дня; обильная распространенная полиморфная сыпь, частые ночные пробуждения из-за болей в суставах; постоянная одышка до 32–36 в минуту. Принимая во внимание фенотипические особенности, наследственность, выполнено генетическое обследование: полный анализ 11-го экзона гена мевалонаткиназы (МК) — мутаций не обнаружено, частичный анализ гена NLRP3 (CIAS1) (136–718-й кодоны) — патогенных мутаций не выявлено; обнаружен полиморфный вариант rs3806268 в гомозиготном состоянии. По результатам обследования с учетом тяжелого течения заболевания с развитием полисерозитов, нарастания инвалидизации, рефрактерности к проводимой ранее терапии на консилиуме было принято решение о назначении ТЦЗ по 10 мг/кг каждые 2 нед, получено разрешение локального этического комитета, письменное информированное согласие родителей.

После первой инфузии ТЦЗ (140 мг) эпизодов повышения температуры не было, значительно уменьшилась сыпь, скованность, к 3-му дню перестал выслушиваться шум трения плевры, улучшилось дыхание, сократились размеры печени и селезенки, уменьшился экссудативный компонент в суставах. С 10-го дня после инфузии усилились артралгии, скованность, припухлость суставов, сыпь. Через сутки после второй инфузии ТЦЗ (160 мг) значительно уменьшились экссудативные изменения суставов, сыпь. За период госпитализации отмечена существенная положительная динамика изменений со стороны сердца и легких (рис. 1), а также лабораторных показателей: уровень СРБ снизился с 162 до 3,4 мг/л, нормализовалась СОЭ, повысилось содержание Нб, снизился уровень ферритина. В дальнейшем проводились регулярные инфузии с интервалом в 2 нед в областной больнице по месту жительства без неблагоприятных реакций (НР) с отчетливой положительной динамикой (табл. 1).

Повторно госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой через 3 мес, в феврале 2012 г. ЧАС – 5, лабораторной активности не выявлено. Проводимая терапия продолжена, уменьшена доза метипреда с 6 до 5 мг в сутки, получал регулярные инфузии ТЦЗ по 160 мг каждые 2 нед. В начале апреля 2012 г. перенес носоглоточную инфекцию (получал флемоксин), что спровоцировало обострение заболевания: возобновилась сыпь, ухудшился суставной статус, усилилась утренняя скованность вплоть до отказа от ходьбы в первую половину дня.

При очередной госпитализации с 22.05.12 отмечалось наличие активного суставного синдрома (ЧАС – 21) с формированием напряженных кист в области лучезапястных и голеностопных суставов с признаками сдавления сосудисто-нервного пучка кистой в области левой кисти; висцериты отсутствовали, имелись умеренная лимфаденопатия, гепатомегалия. Принято решение о продолжении терапии ТЦЗ с увеличением дозы на инфузию до 12 мг/кг. Индивидуальными особенностями ответа на проводимую терапию в данном случае являлись: обильная сыпь, сильная скованность в суста-

вах в течение 1–2 дней перед инфузией с парадоксальным повышением активности экссудативного полиартрита с выраженным болевым синдромом и напряженными межмышечными кистами после инфузии при положительной динамике лабораторных показателей, в том числе снижении уровня ферритина. На 2–3-и сутки после проведения инфузии 21.06.12 отмечались приступообразные боли в животе без какой-либо локальной абдоминальной симптоматики при физикальном осмотре, что в совокупности с особенностями реакции на проводимую терапию рассматривалось как проявление надпочечниковой недостаточности у пациента с ярко выраженной зависимостью от ГК. В период госпитализации, с учетом тяжести состояния, принято решение о необходимости увеличения дозы метипреда до 8 мг/сут, имевшиеся у больного напряженные кисты пунктировались с введением ГК (рис. 2). После выписки из стационара продолжена рекомендованная терапия в полном объеме с сохранением интервала между инфузиями ТЦЗ 2 нед.

При дальнейшем наблюдении с повторными госпитализациями 25.09.12–16.10.12 и 08.04.13–27.04.13 на фоне продолжения терапии отмечена значимая положительная динамика клинического и лабораторного статуса, позволившая оценить ответ на терапию по критериям ACRpredi как 30; 70; 50; 70; 50 и 70% через 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30 мес. Однако периодически рецидивировали межмышечные кисты, что требовало выполнения локальных инъекций ГК, отмечалось прогрессирующее нарастание функциональных нарушений и рентгенологических изменений со стороны тазобедренных суставов (рис. 3).

В июне 2013 г., несмотря на регулярный график введения ТЦЗ по месту жительства, у ребенка развилось обострение: сыпь в течение суток, боли в тазобедренных суставах, лимфаденопатия. Состояние купировалось без дополнительной коррекции терапии, однако с 29.08.13 отмечено увеличение размеров межмышечных кист и развитие выраженного синовита левого голеностопного сустава, потребовавшего локальной инъекции дипроспана.

При госпитализации в октябре–ноябре 2013 г. на 5-й день после плановой инфузии ТЦЗ усилились артралгии, деформация левого голеностопного сустава, увеличились межмышечные кисты с признаками вторичного туннельного синдрома. 29.10.13 выполнена пункция левого голеностопного сустава, введено 1,0 мл дипроспана. 30.10.13 утром появилась эритематозная сыпь, сопровождающаяся зудом кожи, отдельные элементы крапивницы на гиперемизированном фоне, в течение дня сыпь приобрела характер распространенной, сливной, ярко-малинового цвета

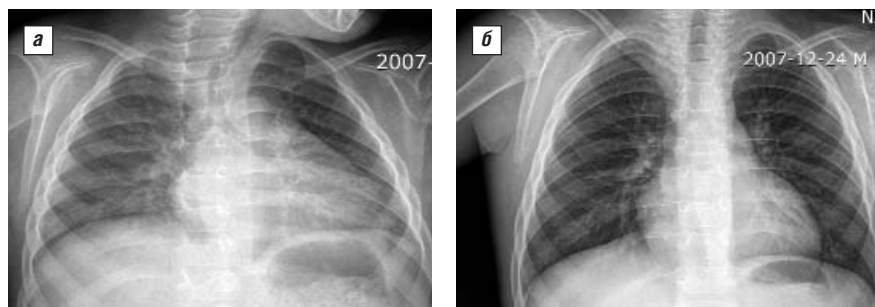


Рис. 1. Рентгенограммы органов грудной клетки больного С. а – признаки перикардита, плеврита, альвеолита до начала терапии ТЦЗ; б – положительная динамика при контрольном обследовании через 3 мес после начала терапии

Таблица 1 Динамика лабораторных показателей на фоне терапии ТЦЗ

Показатели	До ТЦЗ	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	30 мес
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	21,3	15,5	6,8	12,0	7,4	8,2	12,1	9,1
Нб, г/л	76	117	115	136	122	121	127	134
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	634	273	176	285	226	212	184	212
СОЭ, мм/ч	44	9	4	10	2	3	3	3
Ферритин, мкг/л	2534	131,2	133	–	62,7	75,2	207	20
СРБ, мг/л	162	0,15	1,0	0	0,15	0,15	0	0,15

(рис. 4), увеличились размеры лимфатических узлов, печени (+1,0 см), селезенки (пальпировался край). В анализах крови — тромбоцитопения, фибриноген на нижней границе нормы, снижено количество клеток — естественных киллеров. По совокупности критериев состояние расценено как САМ, вторичный. Проводилась инфузионная терапия (ВВИГ суммарно 15,0 г, метипред 500 мг трижды), увеличена доза ГК внутрь до 1 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон. Состояние с положительной динамикой в течение 2–3 сут. В дальнейшем состояние стабильное, лимфаденопатии нет, нормализовались размеры печени и селезенки, значительно уменьшились воспалительные изменения суставов: на момент выписки отмечались теносиновит в области левого лучезапястного сустава, сглаженность контуров запястий с ограничением движений без болевого компонента, увеличение объема движений в тазобедренных суставах. Повторных эпизодов высыпаний не было. Лихорадка за период госпитализации не зафиксировано.

В марте 2014 г. состояние оставалось стабильным, без признаков активности заболевания, за исключением минимальных проявлений синовиальных кист в области левого лучезапястного сустава и в подколенных областях без нарушения функции этих суставов, однако увеличилась функциональная недостаточность за счет ограничения движений в плечевых и тазобедренных суставах. Продолжена терапия ГК перорально в дозе 0,5 мг/кг в пересчете на преднизолон, МТ 10 мг/нед, фолиевой кислотой 1 мг 6 дней в неделю, проводились инфузии ТЦЗ каждые 2 нед по 160 мг (10 мг/кг).

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует исключительную сложность для курации одного из самых тяжелых ревматических заболеваний детского возраста — сЮА. Детальное описание динамики клинических проявлений на фоне длительного (в течение 2,5 года) непрерывного лечения ТЦЗ на первый взгляд не вполне согласуется с оптимистичными данными рандомизированных клинических исследований ТЦЗ, однако дает важную информацию для практикующих специалистов по целому ряду позиций. Мальчик заболел в очень раннем возрасте — 1 год 8 мес, — что само по себе нередко затрудняет правильную интерпретацию клинических симптомов. Имевший место на тот момент симптомокомплекс, включавший фебрильную лихорадку более 1 нед, характерную сыпь, артралгии, лейкоцитоз, лимфаденопатию, позволял заподозрить дебют сЮА, несмотря на отсутствие суставного синдрома, являющегося обязательным для постановки диагноза по критериям Всемирной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR). Проблема верификации диагноза у подобных пациентов в последнее время широко обсуждается в литературе. Патогенетическое то-

ждество понятий «сЮА» и «болезнь Стилла» дает ряду авторов основание предлагать приоритетное применение критериев Ямагучи, используемых для диагностики болезни Стилла у взрослых (табл. 2) и обладающих большей чувствительностью и специфичностью [22], позволяющих диагностировать сЮА на так называемой «предартритной» стадии заболевания, что способствовало бы более раннему попаданию этих пациентов в поле зрения педиатров-ревматологов. В данном случае у пациента имелись 4 больших и 2 малых критерия Ямагучи, что позволяет диагностировать сЮА на ранней стадии при условии исключения иных заболеваний. Отдельно следует обратить внимание на необходимость проведения дифференциально-диагностического поиска до назначения ГК и иммунодепрессантов, что обусловлено, во-первых, невозможностью идентификации гематоонкологической патологии на фоне терапии ГК, во-вторых, формированием торпидности к терапии как у пациентов с онкологическими заболеваниями после неоправданного применения ГК, так и у пациентов с сЮА. В данном случае состояние мальчика ухудшилось в хронологической связи с отме-



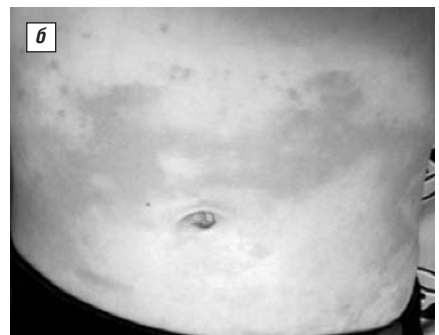
Рис. 2. Синовиальные кисты (а, б)



Рис. 3. Рентгенограммы таза больного С. а — двусторонний коксит с начальными признаками деструкции головок (октябрь 2012 г.); б — прогрессирование деструкции головок бедренных костей, больше выраженное справа (октябрь 2013 г.)



Рис. 4. Высыпания на коже в рамках развития вторичного синдрома активации макрофагов (а, б)



ной терапии и проявилось рецидивом полисерозита, развитием субтотального полиартрита с вовлечением шейного отдела позвоночника и тазобедренных суставов. Таким образом, у пациента отмечались неблагоприятные факторы прогноза: персистирующая лихорадка, быстрое формирование стероидозависимости и стероидорезистентности, тромбоцитоз, раннее формирование полиартрита, вовлечение тазобедренных суставов.

Судя по данным литературы, сЮА соответствует довольно определенный спектр цитокинов, который хорошо коррелирует с ответом на индивидуальную антицитокиновую терапию. Согласно мнению ряда авторов [23], в ситуации, когда имеются и системные проявления заболевания, и полиартрит, ведущую роль в патогенезе заболевания играет ИЛ6. Таким образом, принимая во внимание имевшийся симптомокомплекс, у данного пациента оправданным было назначение ингибитора ИЛ6 — ТЦЗ. Уже после первого введения препарата купировалась лихорадка, улучшилось общее самочувствие, по данным эхокардиографии отмечена положительная динамика признаков перикардита и плеврита, значительно снизилась лабораторная активность заболевания (см. табл. 1). К 3-му месяцу терапии у пациента был зарегистрирован ответ в интервале 50–70% по педиатрическим критериям ACR [24], что позволило начать снижение дозы пероральных ГК. Однако после перенесенной интеркуррентной носоглоточной инфекции позитивная динамика была частично утрачена, развилось обострение заболевания (сыпь, полиартрит) без выраженных сдвигов лабораторных показателей и с не вполне типичными проявлениями сЮА в виде ярко выраженной склонности к формированию межмышечных синовиальных кист. Учитывая интенсивность болевого синдрома, угрозу разрыва кисты, признаки сдавления сосудисто-нервного пучка в области кисти, выполнена пункция синовиальной кисты с эвакуацией содержимого и введением ГК. Дополнительным обоснованием для пункции являлось наличие данных литературы [25] о том, что локальное скопление синовиальной жидкости, так называемого «псевдосептического» характера, с высоким цитозом, является фактором, поддерживающим общевоспалительный ответ. Наличие клинических симптомов надпочечниковой недостаточности на тот момент послужило показанием для увеличения дозы пероральных ГК до 0,6 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон.

Таблица 2 Диагностические критерии

Критерии ILAR для сЮА	Критерии Ямагучи для болезни Стилла
Артрит в сочетании или с предшествующей фебрильной лихорадкой продолжительностью не менее 2 нед в сочетании с одним или более из следующих признаков:	БОЛЬШИЕ КРИТЕРИИ:
1) нефиксированная эритематозная сыпь	1. Фебрильная лихорадка в течение как минимум недели
2) генерализованная лимфаденопатия	2. Артралгии продолжительностью 2 нед и более
3) гепатомегалия	3. Типичная сыпь
4) +/- спленомегалия	4. Нейтрофильный лейкоцитоз
5) серозиты	МАЛЫЕ КРИТЕРИИ:
При исключении других причин (!)	1. Боль в горле
	2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия
	3. Нарушение функции печени
	4. Негативность по ревматоидному фактору и антинуклеарным антителам
	5. Диагноз достоверен при наличии 5 критериев, включая 2 больших, при исключении других причин (!)

Прослеживаемая в данном клиническом наблюдении определенная резистентность к ТЦЗ не является типичной и, по нашему опыту, наблюдается только у единичных больных с наиболее тяжелым течением заболевания. Трудно сказать, связана ли недостаточная эффективность ТЦЗ с его применением в несколько сниженной дозе (10 мг/кг вместо 12 мг/кг), что было обусловлено парадоксальной реакцией на дважды предпринятую попытку введения его в дозе 12 мг/кг. Возможно, такая реакция была своеобразным проявлением «синдрома рикошета» у пациента с исходно крайне тяжелым вариантом течения сЮА и могла бы быть постепенно преодолена, если бы не проблемы организационного характера, связанные с отдаленностью места жительства, находящегося в 300 км бездорожного пространства от областного центра, расположенного в 6000 км от Москвы.

Осенью 2013 г., на 25-м месяце терапии, у пациента развился симптомокомплекс, включавший яркую сливную зудящую сыпь, быстрое нарастание размеров печени и селезенки, снижение уровня тромбоцитов до $146 \cdot 10^9/\text{л}$, Нб до 106 г/л, гипофибриногемия 1,8 г/л (норма 2,0–4,0 г/л). Этот симптомокомплекс соответствует диагностическим критериям САМ, разработанным на основании многоступенчатой процедуры достижения международного консенсуса А. Ravelli и соавт. [26]. В пользу САМ также свидетельствует выявленный низкий уровень клеток — естественных киллеров (3% при норме 4–26%). Проведенная на ранних сроках терапия, включавшая ГК внутривенно, ВВИГ и увеличение дозы перорально принимаемых ГК, позволила купировать клиническую симптоматику в течение 3 дней. Отсутствие значимого повышения уровня ферритина можно объяснить модифицирующим влиянием терапии ТЦЗ, что описано в литературе [27]. В Международном рандомизированном клиническом исследовании ТЦЗ при сЮА (TENDER) также наблюдалось три случая САМ, один из которых, по мнению исследователей, мог быть связан с применением ТЦЗ [21]. У двух других пациентов, напротив, развитие САМ могли спровоцировать отмена ТЦЗ и неполная введенная доза. В нашем наблюдении предполагаемая связь с инфузией ТЦЗ представляется маловероятной, после купирования симптомов САМ терапия ТЦЗ была продолжена с хорошей переносимостью.

С момента назначения терапии у мальчика не рецидивировали лихорадка и полисерозиты, высыпания на коже носили эпизодический характер, значительно снизилась активность суставного синдрома (ЧАС — 3 при исходном 20), отсутствовала лабораторная активность, существенно улучшилось качество жизни. Однако терапия ТЦЗ не позволила предотвратить деструкцию тазобедренных суставов, что согласуется и с данными литературы о прогрессировании изменений в тазобедренных суставах на фоне такого лечения [28]. За период наблюдения (36 мес) зарегистрировано несколько НР (дважды — носоглоточная инфекция, пульпит на фоне множественного кариеса), одна серьезная НР (САМ). Все НР разрешились при назначении соответствующего лечения в короткие сроки и не препятствовали продолжению терапии. Парциальный ответ на терапию ТЦЗ со стойким купированием лихорадки, лабораторной активности, достоверным улучшением общего функционального статуса, но сохранением стероидозависимости, склонностью к формированию межмышечных синовиальных кист при сохранной функции сопряженных суставов, отсутствие положительной динамики темпов линейного роста, а также ряд других особенностей течения болезни, включая повторные эпизоды альвеолита с симптомами дыхательной недос-

таточности, позволяют обсуждать наличие у ребенка особого, исключительно рефрактерного фенотипа сЮА. Возможно, объяснения прослеженным в данном клиническом наблюдении феноменам будут получены в будущем в результате дальнейших исследований молекулярно-генетических механизмов аутовоспалительных заболеваний и синдромов, к которым относится и сЮА. На сегодняшний день неизвестно, имеет ли какое-либо значение выявленный у ребенка полиморфизм rs3806268 при том, что мутации гена *NLRP3* (*CIAS 1*), характерные для криопирин-ассоциированных аутовоспалительных синдромов, у него не обнаружены.

Таким образом, в нашем наблюдении применение ТЦЗ продемонстрировало быстрый достоверный ответ, но не позволило достигнуть ремиссии у пациента с имевшимися на момент начала терапии факторами неблагоприятного про-

гноза. Развитие САМ создает дополнительный риск непрогнозируемого ответа на любые генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), что позволило считать нецелесообразным замену у данного пациента ТЦЗ на другой ГИБП.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):416–26. doi: 10.1038/nrrheum.2011.68
- Rabinovich CE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Medscape Medicine Rheumatology*. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1007276-overview>. Updated June 1, 2010. Accessed March 1, 2010.
- Fujikawa S, Okuni M. Clinical analysis of 570 cases with juvenile rheumatoid arthritis: results of nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paed Jpn*. 1997;39(2):245–9. doi: 10.1111/j.1442-200X.1997.tb03593.x
- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–78. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8
- Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. Ювенильный ревматоидный артрит. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Москва: ВЕДИ; 2007. 359 с. [Alekseeva EI, Litvitskii PF. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrit. Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov* [Juvenile rheumatoid arthritis. Guidelines for doctors, teachers, scientists]. Moscow: VEDI; 2007. 359 p.]
- Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol*. 2008;35(2):343–8.
- Cassidy JT. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001:218–322.
- Baum J, Alekseev LS, Brewer EJ Jr. Juvenile rheumatoid arthritis. A comparison of patients from the USSR and USA. *Arthritis Rheum*. 1980;23(9):977–84. doi: 10.1002/art.1780230903
- Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1595–601. doi: 10.1002/art.21774
- Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol*. 2000;27(2):491–6.
- Grom AA, Passo M. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1996;129:630–2. doi: 10.1016/S0022-3476(96)70140-3
- Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May; 34(5):1133–8. Epub 2007 Mar 1.
- Davi S, Consolaro A, Guseinova D, et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38:764–8. doi: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100996>
- Wallace CA, Levinson JE. Juvenile rheumatoid arthritis: outcome and treatment for the 1990s. *Rheum Dis Clin N Am*. 1991;17(4):891–905.
- Still GF. On a form of chronic joint disease in children. 1896. *Clin Orthop Relat Res*. 1990 Oct;259:4–10.
- Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(1):28–34. doi: 10.1038/ncprheum0084
- Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2005;28:231–8. doi: 10.1385/CRIAI:28:3:231
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371:998–1006. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7
- Yokota S, Imagawa T, Miyamae T. Safety and efficacy of up to three years of continuous tocilizumab therapy in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [SAT0536]. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 3:715.
- Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R1281–8. doi: 10.1186/ar1826
- De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:2385–95. doi: 10.1056/NEJMoa1112802
- Kumar S, Kunhiraman DS, Rajam L. Application of the Yamaguchi criteria for classification of «suspected» systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *Ped Rheumatol*. 2012;10:40. doi: 10.1186/1546-0096-10-40
- Reiff A. Treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab – the role of anti-interleukin-6 therapy after a decade of treatment. *Biol Ther*. 2012;2:1. doi: 10.1007/s13554-012-0001-6
- Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1202–9. doi: 10.1002/1529-0131(199707)40:7<1202::AID-ART3>3.0.CO;2-R
- Papadopoulos C, Kostik M, Gonzalez-Fernandez MI, et al. Delineating the role of multiple intraarticular corticosteroid injections in the management of juvenile idiopathic arthritis in the biologic era. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jul;65(7):1112–20. doi: 10.1002/acr.21947
- Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005;146:598–604. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.016
- Isaacs JD, Harari O, Kobold U, et al. Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R204. doi: 10.1186/ar4397
- Aoki C, Inaba Y, Choe H, et al. Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41:1171–7. doi: 10.3899/jrheum.130924

Метотрексат в лечении коксита при раннем спондилоартрите: есть ли перспективы?

Дубинина Т.В., Демина А.Б., Эрдес Ш.Ф.

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

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

Контакты:

Татьяна Васильевна Дубинина;
tatiana-dubinina@mail.ru

Contact:

Tatiana Dubinina
tatiana-dubinina@mail.ru

Поступила 15.01.15

Поражение тазобедренных суставов — коксит — служит характерным проявлением анкилозирующего спондилита. Терапия коксита до настоящего времени не разработана. Имеются немногочисленные публикации об эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли α . Альтернативные методы фармакотерапии, в том числе применение метотрексата, до конца не изучены. В статье представлены клинические наблюдения лечения коксита у больных с ранним спондилоартритом.

Ключевые слова: ранний спондилоартрит; коксит; метотрексат.

Для ссылки: Дубинина ТВ, Демина АБ, Эрдес ШФ. Метотрексат в лечении коксита при раннем спондилоартрите: есть ли перспективы? Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):452–455.

METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF COXITIS IN EARLY SPONDYLOARTHRITIS: ARE THERE PROSPECTS?

Dubinina T.V., Demina A.B., Erdes Sh.F.

Hip joint injury, coxitis, is a characteristic manifestation of ankylosing spondylitis. Coxitis therapy has not been elaborated so far. There are few publications on the efficacy of tumor necrosis factor- α inhibitors. Alternative pharmacotherapies, including use of methotrexate, have not fully been studied. The study describes clinical cases of coxitis treated in patients with early spondyloarthritis.

Key words: early spondyloarthritis; coxitis; methotrexate.

For reference: Dubinina TV, Demina AB, Erdes ShF. Methotrexate in the treatment of coxitis in early spondyloarthritis: Are there prospects? Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):452–455 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-452-455>

Одним из характерных проявлений анкилозирующего спондилита (АС) служит воспаление тазобедренных суставов (ТБС) — коксит. Клинические наблюдения и ряд проведенных исследований показывают, что при поражении ТБС ухудшается не только течение данного заболевания, но и его прогноз [1]. Больные с кокситом имеют более высокую активность болезни и более выраженные функциональные нарушения, нередко приводящие к значительному снижению трудоспособности, по сравнению с пациентами без поражения ТБС [2]. В связи с этим при АС развитие коксита рассматривают как фактор неблагоприятного прогноза [3].

По данным литературы, у пациентов с АС, заболевших в возрасте старше 20 лет, поражение ТБС возникает в первые 10 лет от начала заболевания [4]. Учитывая данный факт, ранняя диагностика коксита имеет большое значение и в перспективе при своевременно начатой адекватной терапии может снизить риск развития необратимых изменений, приводящих пациентов к хирургическому лечению. К сожалению, отсутствие общепринятого определения данного патологического состояния препятствует разработке алгоритмов не только его диагностики, но и лечения. В настоящее время имеются четкие представления лишь о том, что нужно делать при наличии выраженных рентгенологических изменений в ТБС, сопровождающихся стойким

болевым синдромом и значительным ограничением их функции. Безусловно, эндопротезирование ТБС в краткосрочной и среднесрочной перспективе дает обнадеживающие результаты, избавляя больных от боли и улучшая качество их жизни, но мы не можем игнорировать отдаленные результаты, связанные с риском развития интра- и послеоперационных осложнений при повторном ревизионном хирургическом вмешательстве. Исследований, посвященных оценке лекарственной терапии коксита при АС, опубликовано немного, в основном в них анализируется эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) [5, 6]. Отечественными и зарубежными авторами было показано, что ингибиторы ФНО α значительно уменьшают клинические проявления коксита и воспалительные изменения (остеит), выявляемые с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), что позволяет надеяться на замедление рентгенологического прогрессирования. Однако современная генно-инженерная биологическая терапия является дорогостоящим и не всегда доступным методом лечения, в связи с чем остается актуальным вопрос об альтернативных вариантах терапии.

При воспалительных ревматических заболеваниях используется большое число препаратов с различной химической структурой, способных подавлять развитие воспаления [7]. Метотрексат (МТ) считается одним из

наиболее мощных и эффективных противовоспалительных препаратов для лечения не только ревматических, но и многих других иммуновоспалительных заболеваний человека [7]. Учитывая результаты исследований, доказывающих противовоспалительный и антидеструктивный эффект низких доз МТ при хронических артритах, мы решили применить его у таких пациентов.

В настоящей работе представлены клинические наблюдения применения МТ у больных ранним спондилоартритом с поражением ТБС.

Больная Ч., 36 лет, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом, соответствующим критериям периферического спондилоартрита [8]: спондилоартрит, HLA-B27-негативный, активность высокая (BASDAI – 6,7, ASDAS-CPB – 4,8), с внеаксиальными проявлениями (артрит, коксит), функциональный класс II. Больна в течение 1,5 года. Дебют с болей и припухания голеностопных суставов. Через несколько месяцев присоединились боли в ТБС с иррадиацией в паховую область, боль воспалительного характера в поясничном и крестцовом отделах позвоночника. Наблюдалась по месту жительства у хирурга с диагнозом: остеоартроз. Получала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): нимесулид 100 мг/сут с умеренным положительным эффектом, затем мелоксикам 15 мг/сут без эффекта, далее эторикоксиб 90 мг/сут по требованию с хорошим эффектом и возобновлением болей в позвоночнике и суставах на фоне отмены. По данным обследования, проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: модифицированный тест Шобера – 4 см, экскурсия грудной клетки – 3,5 см, боковое сгибание позвоночника – 20 см с двух сторон, расстояние «затылок–стена» – 0 см, расстояние «козелок–стена» слева – 9 см, справа – 10 см, ротация в шейном отделе позвоночника: вправо – 50°, влево – 80°. Межлодыжечное расстояние – 98 см. Ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), HLA-B27 не обнаружены. Высокочувствительный С-реактивный белок (всСРБ) – 48 мг/л, СОЭ – 47 мм/ч, BASDAI – 6,7, ASDAS-CPB – 4,8. Оценка боли в ТБС по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ): справа – 3, слева – 3. По данным обзорной рентгенографии костей таза: подозрение на двусторонний сакроилиит I стадии (по Келлгеру), BASRI-hip (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index [9]) – 1-я степень (рис. 1, а). Ультразвуковое исследование (УЗИ) ТБС (рис. 2, а, б): жидкость в шеечно-капсулярном пространстве справа – 9,0 мм, слева – 4,7 мм (норма до 7 мм). МРТ правого ТБС: суставная щель нормальной ширины (0,4 см), замыкательные пластинки четкие, ровные. Имеется краевая костная пролиферация головки бедренной кости с зонами жировой дегенерации. Повышенное количество жидкости в полости сустава. Зон отека костного мозга нет (рис. 3, а). В связи

с наличием правостороннего коксита по данным УЗИ и МРТ назначен МТ в дозе 15 мг 1 раз в неделю подкожно, продолжала принимать эторикоксиб 90 мг/сут.

Через год, по данным контрольного обследования: межлодыжечное расстояние – 120 см, остальные индексы без динамики. СОЭ – 12 мм/ч, СРБ – 4,3 мг/л, BASDAI – 1,8, ASDAS-CPB – 1,6. Оценка боли в ТБС (ЧРШ): справа – 1, слева – 1. По данным обзорной рентгенографии костей таза: подозрение на двусторонний сакроилиит I стадии, BASRI-hip – 1-я степень (рис. 1, б). УЗИ-признаков коксита выявлено не было: жидкость в шеечно-капсулярном пространстве справа – 5,0 мм, слева – 4,7 мм (рис. 2, б). На МРТ: признаки незначительного выраженного синовита правого ТБС (рис. 3, в). Таким образом, после лечения методджектом 15 мг 1 раз в неделю в течение года было отмечено уменьшение воспалительных изменений в правом ТБС по данным УЗИ и МРТ. Значимо снизилась активность заболевания по BASDAI и ASDAS.

Больной П., 25 лет, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом, соответствующим российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев AC [10]: AC, HLA-B27-позитивный, ранняя стадия, активность высокая (BASDAI – 9,2, ASDAS-CPB – 3,9), с внеаксиальными проявлениями (коксит), функциональный класс I. Болен в течение 2 лет. Дебют с болей воспалительного ритма в поясничном и крестцовом отделах позвоночника. В начале заболевания эти боли имели слабую интенсивность, были кратковременными, купировались самостоятельно. Постепенно нарастали выраженность болевых ощущений и их длительность. Боли в ТБС



Рис. 1. Больная Ч. Обзорная рентгенография костей таза: а – исходно; б – через год

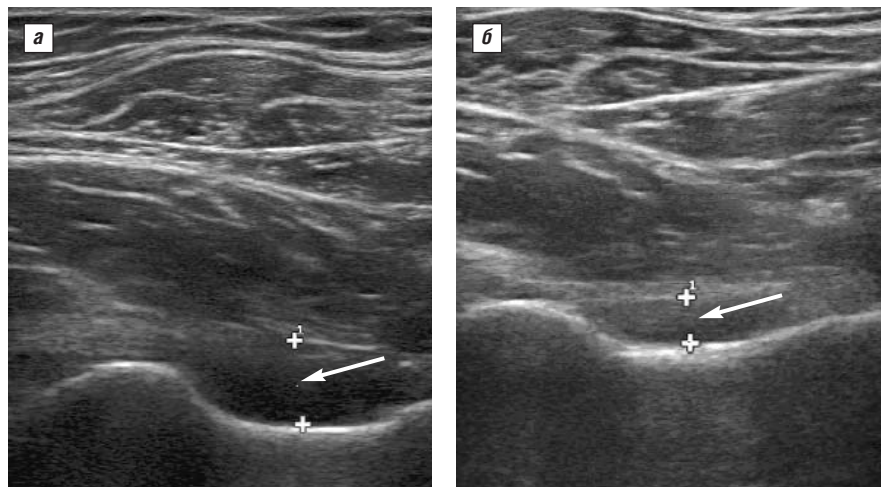


Рис. 2. Больная Ч. УЗИ правого ТБС (стрелкой отмечено шеечно-капсулярное пространство): а – исходно; б – через год



Рис. 3. Больная Ч. МРТ ТБС: а, б – исходно; в – динамика изменений через год; стрелкой отмечен синовит правого ТБС



Рис. 4. Больной П. МРТ КПС; стрелкой отмечен активный сакроилиит правого КПС

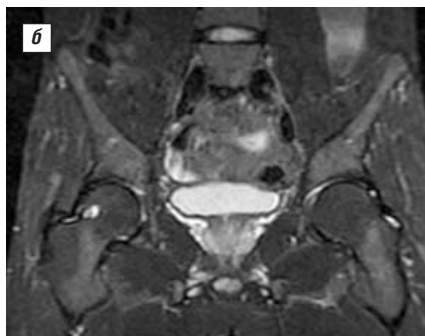
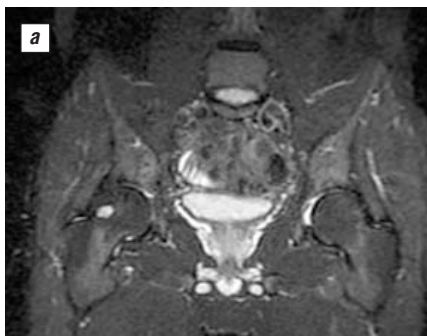


Рис. 5. МРТ ТБС: а – исходно; б – динамика изменений через 9 мес; киста головки правой бедренной кости

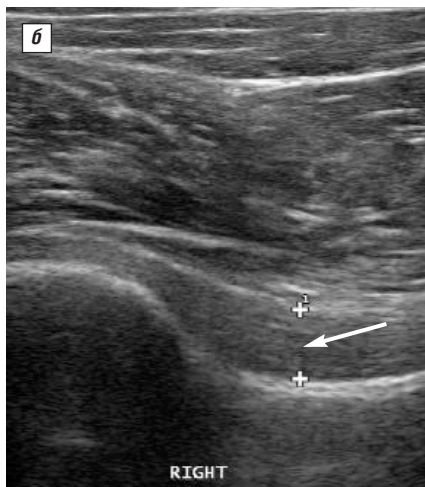
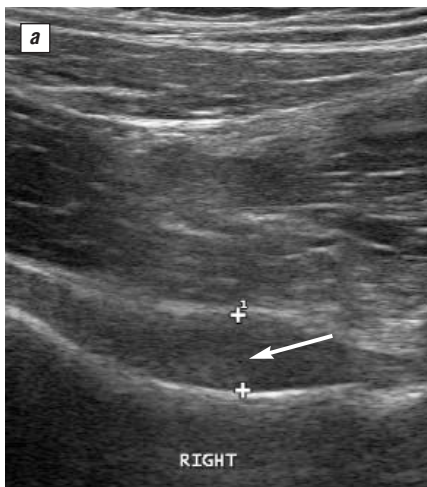


Рис. 6. Больной П. УЗИ правого ТБС. а – исходно, б – через год; стрелкой отмечено шеечно-капсулярное пространство

появились через год от начала заболевания. Наблюдался по месту жительства у невролога с диагнозом: остеохондроз позвоночника. Получал нимесулид 100 мг/сут с умеренным положительным эффектом, затем ацеклофенак 100 мг/сут по требованию с умеренным положительным эффектом. По данным обследования, проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: модифицированный тест Шобера – 4 см, экскурсия грудной клетки – 6 см, боковое сгибание позвоночника – 22 см с двух сторон, расстояние «затылок–стена» – 0 см, расстояние «козелок–стена» слева – 11 см, справа – 10 см, ротация в шейном отделе позвоночника – 90° с двух сторон. Межлодыжечное расстояние – 109 см. РФ и АЦЩП не обнаружены, вчСРБ – 5,3 мг/л, СОЭ – 6 мм/ч. Выявлен HLA-B27. BASDAI – 9,2. ASDAS-СРБ – 3,9. Оценка боли в ТБС (ЧРШ): справа – 8, слева – 1. По данным обзорной рентгенографии костей таза: двусторонний сакроилиит слева I стадии, справа – II стадии (по Келлгрену), BASRI-hip – 1-я степень. МРТ крестцово-подвздошных суставов (КПС): активный сакроилиит (отек костного мозга) справа (рис. 4). УЗИ ТБС: жидкость в шеечно-капсулярном пространстве справа – 7,0 мм, слева – 6,6 мм. МРТ правого ТБС: суставная щель – 0,3 см, замыкательные пластинки четкие, ровные. В латеральном отделе определяется киста 10×6 мм, заполненная жидко-стным содержимым. В полости сустава – небольшое количество жидкости. Зон отека костного мозга нет (рис. 5, а). Пациенту была увеличена доза ацеклофенака до 200 мг/сут. Через 3 мес при контрольном обследовании, несмотря на клиническое улучшение (BASDAI – 3,6, ASDAS-СРБ – 2,95, оценка боли в ТБС по ЧРШ справа – 3, слева – 1), была выявлена отрицательная динамика по данным УЗИ ТБС: жидкость в шеечно-капсулярном пространстве справа – 8,0 мм, слева – 4,6 мм (рис. 6, а). В связи с выявлением правостороннего кокситита по данным УЗИ назначен МТ в дозе 15 мг 1 раз в неделю перорально, продолжал принимать ацеклофенак 200 мг/сут.

Через 9 мес, по данным контрольного обследования: движения в позвоночнике без отрицательной динамики. СОЭ – 2 мм/ч, СРБ – 0,5 мг/л. BASDAI – 3,3, ASDAS-СРБ – 1,2. Оценка боли в ТБС (ЧРШ) справа – 0, слева – 0. УЗИ ТБС: жидкость в шеечно-капсулярном пространстве справа – 7,4 мм, слева – 4,6 мм (рис. 6, б). На МРТ ТБС: суставная щель – 0,3 см. В латераль-

на МРТ ТБС: суставная щель – 0,3 см. В латераль-

ном отделе определяется киста 9х6 мм, заполненная жидким содержимым. В полости сустава небольшое количество жидкости. Зон отека костного мозга нет (рис. 5, б). Таким образом, после 9 мес лечения МТ 15 мг 1 раз в неделю было отмечено уменьшение воспалительных изменений в правом ТБС по данным УЗИ, отсутствие отрицательной динамики по результатам МРТ.

Необходимо отметить, что во втором клиническом случае эффект был отмечен через 9 мес после назначения МТ, тогда как при использовании инъекционной формы МТ первые положительные результаты были получены к 6 мес терапии.

Выгодное соотношение эффективности и переносимости сделало МТ наиболее часто назначаемым препаратом для лечения широкого круга иммуновоспалительных заболеваний. Во всем мире МТ рекомендуют в качестве препарата первого ряда как при раннем, так и при длительно текущем ревматоидном артрите [11]. Он эффективно подавляет кожные проявления псориаза, в том числе наиболее тяжелые варианты этого дерматоза, а также купирует воспалительные изменения периферических суставов при псориатическом артрите [12]. Вопрос об использовании МТ при АС остается спорным. По данным ряда исследований, в том числе двойных слепых плацебоконтролируемых, применение МТ не оказывало существенного влияния на периферический артрит и аксиальные проявления заболевания [13]. В то же время результаты других работ показали, что МТ может хорошо и относительно быстро уменьшать выраженность ночной боли в спине, количество рецидивов артрита и увеита, значительно снижать уро-

вень СРБ и СОЭ, потребность в НПВП [14, 15]. Необходимо отметить, что в исследованиях, в которых были получены отрицательные результаты, были включены пациенты с большой длительностью болезни, а МТ применялся в низких дозах — 7,5–10 мг/нед, что, вполне возможно, оказало влияние на конечный результат. С другой стороны, работы, продемонстрировавшие положительное влияние МТ при АС, основаны на небольшой выборке пациентов, что также не позволяет делать обоснованные выводы. Полученные нами результаты об эффективности МТ у больных ранним спондилоартритом с поражением ТБС требуют дальнейшего изучения: следует уточнить, какое влияние оказывает МТ на синовит и остеоит, зависит ли эффективность от длительности болезни и выраженности рентгенологических изменений ТБС, какова должна быть доза МТ при АС, потенцирует ли МТ эффект ингибиторов ФНОα при коксите. В связи с этим необходимо проведение больших, многоцентровых исследований, чтобы получить ответы на данные вопросы и определить потенциальную роль МТ в лечении АС.

Прозрачность исследования

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

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

- Doran MF, Brophy S, MacKay K, et al. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2003;30:316–20.
- Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417–22 [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Coxitis in ankylosing spondylitis: Comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417–22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-422
- Baraliakos X, Braun J. Hip involvement in ankylosing spondylitis. What is the verdict? *Rheumatology*. 2010;49(1):3–4. doi: 10.1093/rheumatology/kep298
- Бочкова АГ, Румянцева ОА, Северинова МВ и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления. Научно-практическая ревматология. 2005;(4):8–12 [Bochkova AG, Rumyantseva OA, Severinova MV. Cox in patients with ankylosing spondylitis: comparison of clinical and radiographic. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(4):8–12 (In Russ.)].
- Rumiantseva O, Bochkova A, Loginova E, et al. Effects of infliximab on coxitis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67 Suppl II:516.
- Perez-Guijo VC, Cravo AR, Castro Mdel C, et al. Increased efficacy of infliximab associated with methotrexate in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74(3):254–8. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.08.005
- Насонов ЕЛ. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. Русский медицинский журнал. 2000;(9):372–6 [Nasonov EL. 50 years of methotrexate in rheumatology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2000;(9):372–6 (In Russ.)].
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645
- MacKay K, Brophy S, Mack C, et al. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis radiology hip index. *J Rheumatol*. 2000;27:2866–72.
- Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–7 [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365–7 (In Russ.)].
- Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a board international panel of rheumatologists in the 3 E initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1086–93. doi: 10.1136/ard.2008.094474
- Бадюкин ВВ. Эффективность и переносимость метотрексата при псориатическом артрите. Фарматека. 2012;19(252):45–51 [Badokin VV. Efficacy and tolerability of methotrexate in psoriatic arthritis. *Farmateka*. 2012;19(252):45–51 (In Russ.)].
- Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, et al. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology*. 2002;41(11):1330–2. doi: 10.1093/rheumatology/41.11.1330
- Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, et al. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(3):160–2. doi: 10.1080/030097400750002021
- Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, et al. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol*. 2000;19(2):114–7. doi: 10.1007/s100670050027

Случай вызванной лефлуномидом клинико-морфологической регрессии АА-амилоидоза и ремиссии болезни Стилла взрослых

Муравьев Ю.В., Алексеева А.В., Раденска-Лоповок С.Г., Лебедева В.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

Contact:

Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 12.11.14

Описано многолетнее наблюдение, с обсуждением возможного механизма, индуцированного лефлуномидом клинико-морфологической регрессии АА-амилоидоза, диагностированного на нефротической стадии, при болезни Стилла, развившейся у взрослых.

Ключевые слова: АА-амилоидоз; болезнь Стилла, развившаяся у взрослых; лефлуномид; ремиссия; сывороточный амилоид А.

Для ссылки: Муравьев Ю.В., Алексеева А.В., Раденска-Лоповок С.Г., Лебедева В.В. Случай вызванной лефлуномидом клинико-морфологической регрессии АА-амилоидоза и ремиссии болезни Стилла взрослых. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):456–459.

A CASE OF LEFLUNOMIDE-INDUCED CLINICAL AND MORPHOLOGICAL REGRESSION OF AA-AMYLOIDOSIS AND REMISSION OF ADULT-ONSET STILL'S DISEASE

Muravyev Yu. V., Alekseeva A. V., Radenska-Lopovok S. G., Lebedeva V. V.

The paper describes a long-term observation and discusses the possible mechanism of leflunomide-induced clinical and morphological regression of AA-amyloidosis diagnosed at a nephrotic stage in the presence of adult-onset Still's disease.

Key words: AA-amyloidosis, adult-onset Still's disease; leflunomide; remission; serum amyloid A.

For reference: Muravyev Yu. V., Alekseeva A. V., Radenska-Lopovok S. G., Lebedeva V. V. A case of leflunomide-induced clinical and morphological regression of AA-amyloidosis and remission of adult-onset Still's disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):456–459 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-456-459>

Болезнь Стилла взрослых, или болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (БСРВ), — редкое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, считающееся в настоящее время самостоятельной нозологической формой в группе серонегативных ревматоидных артритов (М06.1 по МКБ-10), которое при длительном течении, так же как другие формы ревматоидного артрита (РА), может осложниться развитием АА-амилоидоза [1–9]. Любое сообщение об эффективном лечении АА-амилоидоза, учитывая фатальность этого заболевания, заслуживает внимания, поэтому приводим собственное многолетнее наблюдение регрессии нефротической стадии АА-амилоидоза при БСРВ.

Больная Л., 1969 года рождения, на фоне полного здоровья с февраля 1999 г. стала отмечать повышение температуры до 40 °С, проливные поты, появление бледно-розовой папулезной сыпи на высоте лихорадки, быстро проходящей после ее снижения, боль в горле при глотании, увеличение подключичных и подмышечных лимфатических узлов, боль в лучезапястных суставах. Проведена биопсия подмышечного лимфатического узла, обнаруженные изменения носили реактивный характер. В сентябре 1999 г. осмотрена специалистами ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, диагноз: БСРВ, рекомендован метотрексат

10 мг/нед внутримышечно. По месту жительства внутримышечное введение препарата начато на фоне герпетических высыпаний и сопровождалось развитием экссудативной эритемы и значительным ухудшением самочувствия; метотрексат отменен. С 2000 г. начата терапия преднизолоном 40 мг/сут, с постепенным снижением дозы до 10 мг/сут; в этой дозе продолжала принимать преднизолин длительно. До 2003 г. сохранялась ежедневная фебрильная лихорадка, купирующаяся дополнительным приемом нимесулида 100 мг/сут. В дальнейшем подъемы температуры наблюдались редко, но с февраля 2006 г. стала отмечать появление отеков нижних конечностей, в анализах мочи выявлена протеинурия до 3 г/л. В октябре 2006 г. госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, диагноз: БСРВ, осложнившаяся АА-амилоидозом с преимущественным поражением почек, нефротическая стадия.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Отеки голеней, стоп. На кожных покровах нижних конечностей синюшные пятна диаметром до 15 см. Видимые слизистые оболочки чистые, физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Суставы внешне не изменены. Болезненность при пальпации лучезапястных суставов. Объем движений в суставах полный. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет.

Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление — 105/60 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений — 120 в 1 мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпируется по краю правой реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул оформленный, регулярный.

Анализ крови общий: гемоглобин 138 г/л, эритроциты $5,43 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $16,3 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные 7%, сегментоядерные 85%, лимфоциты 6%, моноциты 2%, тромбоциты $384 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 61 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза 4,2 ммоль/л, холестерин 13,7 ммоль/л, креатинин 73,4 мкмоль/л, мочевины 3,8 ммоль/л, мочевая кислота 300,6 мкмоль/л, общий белок 50,4 г/л, альбумин 16,6 г/л.

Анализ мочи общий: удельный вес 1020, белок 4,5 г/л, лейкоциты 6–8 в п/зр, эритроциты 8–10 в п/зр, гиалиновые цилиндры 0–2–3 в п/зр. Суточная протеинурия (СПУ): 2,27 г. Проба Реберга: клубочковая фильтрация 106 мл/мин, канальцевая реабсорбция 98,8%.

В биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (рис. 1, а) и малых слюнных желез (МСЖ; рис. 1, б) выявлены отложения масс амилоида.

Назначен лейкокеран 6 мг/сут, в дальнейшем 7 мг/сут, доза преднизолона увеличена до 20 мг/сут. В июне 2007 г. лейкокеран отменен из-за частых рецидивов *Herpes zoster*.

В сентябре 2007 г. назначен лефлуномид (ЛЕФ) 20 мг/сут. Через 1 мес отметила уменьшение болей в лучезапястных суставах, стойко нормализовалась температура тела. К декабрю — значительное уменьшение отеков нижних конечностей, с марта 2008 г. — полное исчезновение отеков. С января 2008 г. — постепенное снижение дозы преднизолона до 2,5 мг/сут, ЛЕФ до 10 мг/сут. Исчезли активные жалобы, проявления нефротического синдрома: белок в моче отсутствует, нормализовался уровень общего белка, альбумина, холестерина, лейкоцитов, СОЭ.

В октябре 2008 г., при очередной госпитализации, клинические проявления АА-амилоидоза и признаки клинико-лабораторной активности основного заболевания отсутствовали. При лабораторном обследовании отмечены нормализация уровня альбумина (32 г/л), значительное уменьшение СПУ (0,26 г). В биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и МСЖ массы амилоида сохраняются (рис. 2, а, б).

В дальнейшем прием препаратов был продолжен, самочувствие оставалось стабильным.

Спустя 5 лет (в 2013 г.) госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, при лабораторном обследовании отмечалась нормализация уровней альбумина, общего белка,

С-реактивного белка и СОЭ, уровень сывороточного амилоида А (САА) <9,4 мг/л. В биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и МСЖ массы амилоида выявлены не были (рис. 3, а, б). Терапия метипредом 2 мг/сут и ЛЕФ 10 мг/сут продолжена.

Описанная регрессия нефротической стадии АА-амилоидоза отмечалась на фоне ремиссии основного заболевания, БСРВ, которая была достигнута в результате применения ЛЕФ (базисного противовоспалительного препарата, синтезированного для лечения РА). В доступной литературе мы не встретили работ, связанных с применением ЛЕФ при АА-амилоидозе в клинической практике, хотя имеются единичные сообщения о подавлении в эксперименте А77 1726 (основным метаболитом ЛЕФ) синтеза гепатоцитами САА [10].

В нашем наблюдении отмечалось не только исчезновение клинических симптомов поражения почек, снижение уровня САА до пороговых значений (имеются указания, что у большинства больных регрессия отложений амилоида происходит при снижении уровня САА менее 10 мг/л) [11]. По данным морфологического исследования, исчезали также отложения амилоида в двенадцатиперстной кишке и МСЖ.

Случаи регрессии нефротического синдрома при амилоидозе, обусловленном хроническим артритом, отме-

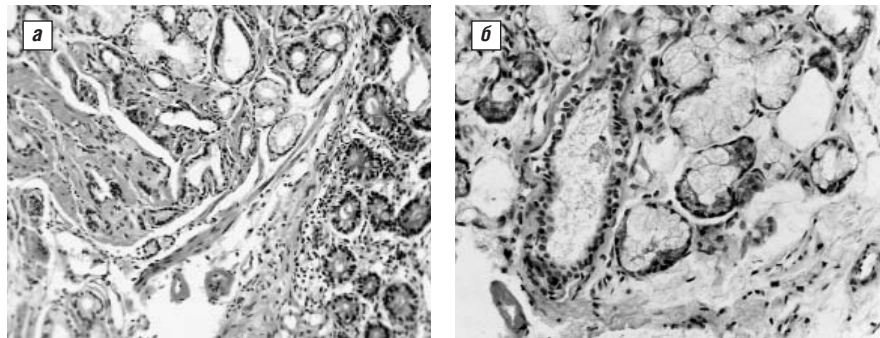


Рис. 1. Биоптаты слизистой оболочки больной Л., 2006 г. а — двенадцатиперстная кишка: отложения масс амилоида оранжевого цвета в собственной пластинке и в стенке сосудов слизистой оболочки. $\times 250$; б — МСЖ: отложения масс амилоида в стенке сосудов и вокруг междольковых выводных протоков. Окраска конго красным. $\times 400$

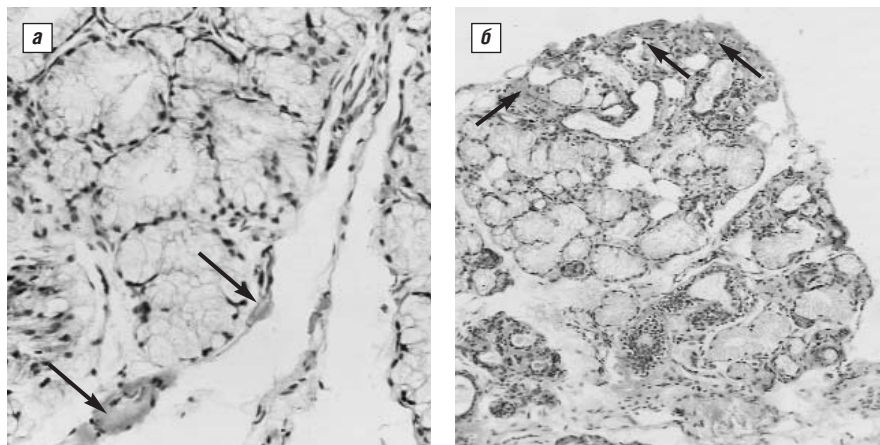


Рис. 2. Биоптаты слизистой оболочки больной Л., 2008 г. а — двенадцатиперстная кишка: отложения масс амилоида оранжевого цвета в собственной пластинке и в стенке сосудов слизистой оболочки. $\times 250$; б — МСЖ: отложения масс амилоида в стенке сосудов и вокруг междольковых выводных протоков. Окраска конго красным. $\times 400$

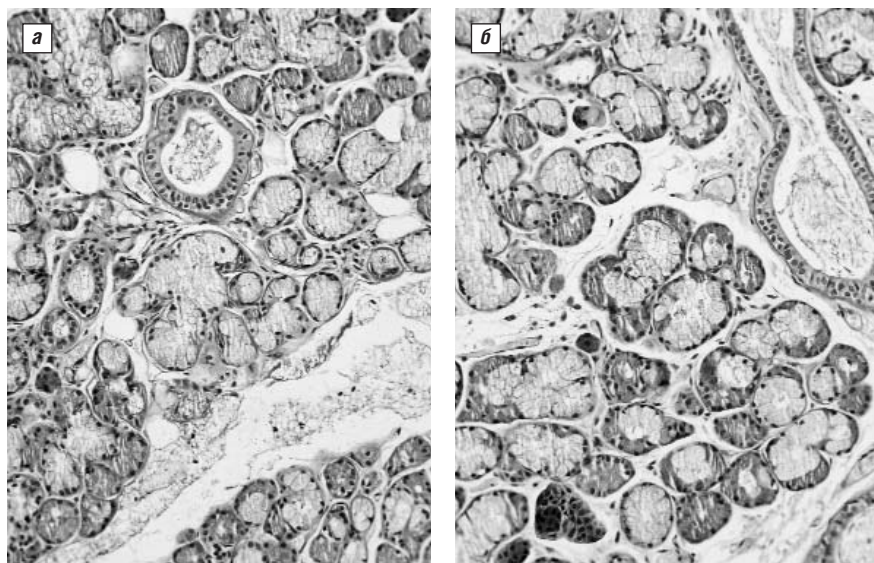


Рис. 3. Биоптаты слизистой оболочки больной Л., 2013 г. *а* – двенадцатиперстная кишка: отсутствие масс амилоида. Окраска конго красным. $\times 250$. *б* – МСЖ: отсутствие масс амилоида. Окраска конго красным. $\times 250$

чались и раньше: одно из первых сообщений об этом опубликовано около 80 лет назад, тогда это произошло на фоне применения экстракта печени [12]. Назначение экстракта печени в сочетании с трансфузиями плазмы больной ювенильным РА вызвало снижение активности воспалительного процесса и исчезновение нефротического синдрома, обусловленного амилоидозом [13]. Спустя еще 5 лет артрит был неактивным, а симптомы амилоидоза отсутствовали. Результаты этих работ навели на мысль о том, что полное и длительное подавление активности ревматоидного процесса может вызвать регрессию амилоидоза (подтверждающих эту гипотезу гистологических исследований в то время не проводилось). С введением в клиническую практику глюкокортикоидов (ГК) появилась надежда на возможность эффективного контроля РА и подавления развития амилоидоза, поскольку в период их применения у некоторых больных с этой патологией исчезали почечные симптомы, однако возникающее в дальнейшем обострение основного заболевания приводило к неуклонному прогрессированию амилоидоза [14]. В то же время при резистентном к проводившемуся лечению РА улучшение симптомов амилоидоза не наблюдалось.

Появление новых лекарственных препаратов обязательно сопровождалось публикациями обнадеживающих сообщений об эффективном лечении АА-амилоидоза, в частности об обратном развитии нефротического синдрома при АА-амилоидозе у больных РА на фоне комбинированного лечения ГК и метотрексатом, азатиоприном, циклофосфамидом [15–17]. Согласно наблюдениям

других авторов, перечисленные препараты часто были неэффективными, что приводило к развитию прогрессирующей почечной недостаточности, тяжелых инфекций, трудноизлечимой диареи и как следствие – высокой смертности [18–20]. Благодаря внедрению в ревматологическую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6, улучшилось течение наиболее тяжелых ревматических заболеваний [21], что позволило предполагать возможность успешного применения ГИБП и при АА-амилоидозе. Подтверждением явилось обнадеживающее сообщение о быстрой (в течение нескольких недель) и полной клинико-лабораторной ремиссии нефротического синдрома после применения инфликсимаба в сочетании с метотрексатом у больного РА,

осложнившимся на 10-м году болезни вторичным амилоидозом (гистологически подтвержденным). Через год лечения наблюдалась стабилизация отложенных масс амилоида, подтвержденная повторной сцинтиграфией [22]. Специально проведенное исследование, охватившее 133 больных АА-амилоидозом, 53 из которых получали ГИБП (ингибиторы ФНО α и ИЛ6) и 80 – их не получали (контрольная группа), показало, что ГИБП снижают риск смерти, но незначительно влияют на возможность избежать гемодиализа в связи с прогрессирующим снижением функции почек (на фоне проводимого лечения 9 больных, получавших ГИБП, и 33 пациента контрольной группы были переведены на гемодиализ; различия статистически недостоверны) [23].

Таким образом, наше наблюдение подтверждает, что на фоне ремиссии основного ревматического заболевания регрессия АА-амилоидоза возможна, даже на нефротической стадии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Муравьев ЮВ, Алексеева АВ, Раденска-Лоповок СГ. АА-амилоидоз при болезни Стилла, развившейся у взрослых. Научно-практическая ревматология. 2011;(3):95–8 [Murav'ev YuV, Alekseeva AV, Radenska-Lopovok SG. AA amyloidosis in Still's disease, develop in adults. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;(3):95–8 (In Russ.)].
2. Harington TM, Moran JJ, Davis DE. Amyloidosis in adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 1981;8(5):833–6.
3. Elkon KB, Hughes GRV, Bywaters EGL, et al. Adult onset Still's disease. Twenty-year follow up and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum*. 1982;25(6):647–54. doi: 10.1002/art.1780250607
4. Vigneron AM, Kaplan G, Labrousse C, et al. Amylose au cours de la maladie de Still de l'adulte. *Arthritis Rheum*. 1982;25(6):647–54.

5. Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, et al. Adult onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum.* 1987;30(2):186–94. doi: 10.1002/art.1780300209
6. Reginato AJ, Shumacher HR, Baker D, et al. Adult onset Still's disease: Experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum.* 1987;17(1):39–57. doi: 10.1016/0049-0172(87)90015-1
7. Wendling D, Philippe GH, Billerey C, et al. Adult onset Still's disease and related renal amyloidosis. *Ann Rheum Dis.* 1991;50(4):257–9. doi: 10.1136/ard.50.4.257
8. Bamberg P, Kaur U, Bhusnurmath SR, et al. Adult onset Still's disease in north India. *Rheumatol Int.* 1987;7(4):173–6. doi: 10.1007/BF00270366
9. Cabane J, Michon A, Ziza JM, et al. Comparison of long term evolution of adult onset and juvenile onset Still's disease, both followed up for more than 10 years. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(5):283. doi: 10.1136/ard.49.5.283
10. Migita K, Miyashita T, Maeda Y, et al. An active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of serum amyloid A protein in human hepatocytes. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(4):443–8. doi: 10.1093/rheumatology/keh462
11. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2361–71. doi: 10.1056/NEJMoa070265
12. Kennedy WR. Renal amyloidosis. *Can Med Assoc J.* 1935;33(4):385–8.
13. Trasoff A, Schneeberg N, Scarf M. Recovery from multiple rheumatoid arthritis complicated by amyloidosis in a child. *Arch Intern Med.* 1944;74:4. doi: 10.1001/arch-inte.1944.00210190012002
14. Parkins RA, Bywaters EG. Regression of amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Br Med J.* 1959;1(5121):536–40. doi: 10.1136/bmj.1.5121.536
15. Komatsuda A, Morita K, Ohtani H, et al. Remission of the nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to rheumatoid arthritis treated with prednisolone and methotrexate. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5):E7. doi: 10.1016/S0272-6386(98)70154-4
16. Shapiro DL, Spiera H. Regression of the nephrotic syndrome in rheumatoid arthritis and amyloidosis treated with azathioprine. A case report. *Arthritis Rheum.* 1995 Dec;38(12):1851–4. doi: 10.1002/art.1780381220
17. Falck HM, Törnroth T, Skrifvars B, Wegelius O. Resolution of renal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Acta Med Scand.* 1979;205(7):651–6. doi: 10.1111/j.0954-6820.1979.tb06121.x
18. Tanaka F, Migita K, Honda S, et al. Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:343–6.
19. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, et al. Intractable diarrhea associated with secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:535–41. doi: 10.1136/ard.56.9.535
20. Kuroda T, Tanabe N, Harada T, et al. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006;25:498–505. doi: 10.1007/s10067-005-0079-z
21. Насонов ЕЛ. Внедрение высоких медицинских технологий в ревматологии: проблемы и решения. Научно-практическая ревматология. 2008;(2):4–5 [Nasonov EL. The introduction of advanced medical technology in rheumatology: Problems and Solutions. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2008;(2):4–5 (In Russ.)].
22. Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, et al. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2571–3. doi: 10.1002/art.10581
23. Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D, et al. Treatment with biologic agents improves the prognosis of patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis. *J Rheumatol.* 2012;39(7):1348–54. doi: 10.3899/jrheum.111453

**Ответы на вопросы к лекции
Б.С. Белова, С.В. Шубина,
Р.М. Балабановой, Ш.Ф. Эрдеса
«Реактивные артриты» (с. 420):**

- 1 – В**
- 2 – Г**
- 3 – А**
- 4 – Д**
- 5 – А**
- 6 – Г**
- 7 – В**
- 8 – Д**
- 9 – Б**

Тюменская ревматологическая служба

Фадиевко Г.Р.

Тюменский областной ревматологический центр, Тюмень, Россия 625008 Тюмень, 4-й километр Червишевского тракта, 7

Tyumen Regional Rheumatology Center, Tyumen, Russia 7, 4th kilometer, Chervishevsky Road, Tyumen 625008

Контакты:

Галина Романовна Фадиевко;
fadienko@mail.ru

Contact:

Galina Fadienko;
fadienko@mail.ru

Поступила 19.03.15

Для ссылки: Фадиевко Г.Р. Тюменская ревматологическая служба. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):460–464.

TYUMEN RHEUMATOLOGY SERVICE

Fadienko G.R.

For reference: Fadienko GR. Tyumen rheumatology service. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):460–464 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-460-464>

Ревматические заболевания (РЗ) в Тюменской области занимают по распространенности одно из первых мест. Этим было обусловлено создание в 1983 г. при Областной клинической больнице (ОКБ) Ревматологического центра (РЦ), в состав которого вошли два ревматологических кабинета в консультативной поликлинике и (поначалу) 30 ревматологических коек в ревмокардиологическом отделении. Руководителем центра и главным ревматологом Департамента здравоохранения Тюменской области была назначена Галина Романовна Фадиевко — врач высшей категории. Большой вклад в формирование этой службы внесли врачи РЦ Л.В. Петухова, А.А. Андреев, Н.Ю. Лобачевич, О.В. Парфенова; главные врачи: В.В. Шевчук, А.И. Клепалов, А.А. Важенин, С.В. Миневцев; заместители главных врачей по лечебной работе: М.Д. Шарапова, Н.Д. Борисова, Е.В. Журавлева; по организационно-методической работе: В.Н. Кретьинин, А.А. Важенин, В.В. Дурягин, В.П. Дыба; главные терапевты Департамента здравоохранения: Е.Я. Черемисина, Г.И. Вошинина, Н.Д. Комаров, Н.Д. Борисова; сотрудники кафедры госпитальной терапии: профессор Ю.И. Кардаков, доцент Е.К. Рычкова, ассистент С.Д. Ларионова, завкафедрой

ФУВ ТГМА, профессор С.М. Кляшев, доцент Е.В. Журавлева.

Организация специализированной помощи больным РЗ в области требовала, прежде всего, подготовки кадров. Всестороннюю помощь в этом оказали сотрудники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (г. Москва): академик РАМН Валентина Александровна Насонова, 35 лет руководившая этим институтом; академик РАН Евгений Львович Насонов; директор Саратовского артрологического центра доцент И.И. Жаденов; профессор Свердловского ревматологического центра А.В. Иванова; главный ревматолог Свердловской области О.Ф. Рябцева. Кроме ревматологов, были подготовлены ортопеды-травматологи, врачи иммунологической и биохимической лабораторий, окулисты, врачи-физиотерапевты, методисты лечебной физкультуры (ЛФК). Одновременно проводилась интенсивная работа по становлению ревматологической службы в области: в течение двух лет практически ежемесячно бригада врачей, в состав которой входили ревматолог, рентгенолог, врач функциональной диагностики (при необходимости — кардиохирург), выезжала в города и районы области.

Это чаще всего были ревматолог Г.Р. Фадиевко, рентгенолог В.П. Меркель, врачи функциональной диагностики Н.Д. Доронина или И.П. Воронова. Осматривалась диспансерная группа ревматологических больных, решались вопросы диагностики, лечения, организации ревматологических кабинетов, учебы врачей-ревматологов как на рабочем месте в РЦ ОКБ, так и в ведущих ревматологических клиниках страны, а также вопросы повышения квалификации рентгенологов и врачей функциональной диагностики.

Ревматологическая служба Тюменской области развивалась вместе с общегосударственной сетью ревматологических учреждений в стране благодаря высокопрофессиональной деятельности Института ревматологии во главе с его директором, академиком РАМН В.А. Насоновой.



Г.Р. Фадиевко

В процессе создания ревматологической службы Тюменской области отмечено немало трудностей. В 80-е годы XX в. освоение месторождений нефти и газа в регионе привело к значительному росту населения (практически в два раза), числа городов и крупных поселков. Статус городов в 80-е годы получили поселки Радужный, Мегион, Пыть-Ях, Когалым, Лангепас, Белоярский, Нягань, Муравленко. За этапом развития первой медицинской помощи последовало развитие и специализированной медицинской помощи.

В марте 1984 г. в течение 10 дней сотрудники РЦ работали в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО): Яр-Сале, Салемале, Панаевске и Ямальской тундре с целью уточнения распространенности РЗ в этом регионе. Большую помощь в этом оказал главный врач Ярсалинской районной больницы Е.А. Кисельман.

За короткий срок было организовано 26 ревматологических кабинетов в поликлиниках области и два ревматологических отделения в городах Нижневартовск и Сургут.

Среди организаторов ревматологической службы области первой следует назвать Г.Р. Фадиенко. Выпускница Тюменского государственного медицинского института, 3 года она работала участковым терапевтом, затем 2 года клинической ординатуры на кафедре госпитальной терапии, с 1979 г. — работа врачом Тюменской областной больницы. С 1983 г. Галина Романовна возглавляет областную РЦ. С 1990 г. она — член правления Ассоциации ревматологов России. Г.Р. Фадиенко — врач высшей категории, кандидат медицинских наук. За добросовестный и многолетний труд, высокий профессионализм, большой вклад в практическое здравоохранение в 2002 г. ей присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Сотрудники РЦ хорошо известны в стране как высококвалифицированные специалисты, а лечебная и организационно-методическая работа может служить примером организации медицинской помощи ревматологическим больным. Большое внимание Г.Р. Фадиенко уделяет качеству лечения. В течение 10 лет в отделении работала палата интенсивной терапии и реанимации, где лечили наиболее тяжелых больных. Среднее пребывание больного в палате сократилось до 15 дней, оборот койки повысился до 24,9, увеличилось количество больных, прошедших курс лечения. Заметно изменилась и структура РЗ в стационаре. Если ранее преобладали больные с пороками сердца, то в последующем они составляли всего 6%, а основная масса (90%) — это пациенты с воспалительными заболеваниями суставов, системными заболеваниями соединительной ткани, васкулитами. Главным врачом ОКБ, когда создавался РЦ, был Владислав Васильевич Шевчук — талантливый организатор, демократичный руководитель, замечательный человек. Он умел предвидеть события на много лет вперед, поэтому в Тюменской области, одной из первых в стране, уже в 1983 г. был организован РЦ. Благодаря В.В. Шевчуку ревматологи центра смогли довольно быстро создать сеть ревматологических кабинетов, организовать ревматологическую службу в области.

Первой заведующей терапевтическим отделением, где зарождалась ревматология, была Магдалена Абрамовна Гордиенко. Врач высшей категории, отзывчивый и умный

человек, М.А. Гордиенко пользовалась уважением больных, а свои богатые знания и опыт охотно передавала молодым. В это же время терапевтической службой ОКБ руководила Маргарита Дмитриевна Шарапова, много лет отдавшая преподавательской деятельности на кафедре госпитальной терапии. Умелый организатор, прекрасный врач, она помогала становлению РЦ.

Большим авторитетом для тюменских ревматологов, куратором ревмокардиологического отделения в течение многих лет была доцент кафедры госпитальной терапии Елена Константиновна Рычкова, врач от Бога, замечательный клиницист и преподаватель.

В настоящее время много внимания практической ревматологии уделяет заведующий кафедрой терапии ФПК и ППС профессор С.М. Кляшев, талантливый врач и ученый, мнение которого на консилиумах является ведущим.

Научное направление сегодня — ревматоидный артрит, системные заболевания соединительной ткани, реактивные артриты, спондилоартропатии. Большую помощь в развитии научного направления в ревматологии Тюменской области оказывает заведующая кафедрой терапии Тюменского государственного медицинского университета (ТГМУ), проректор по научной работе ТГМУ И.В. Медведева. Под ее руководством защищены и готовятся к защите более 10 кандидатских диссертаций по ревматологии. Кандидат медицинских наук, в прошлом ассистент кафедры терапии Ю.А. Лушпаева — грамотный клиницист и ученый. Много лет она совмещала работу в ревмокардиологическом отделении и преподавательскую деятельность, в настоящее время — доцент кафедры терапии, а с 2012 г. является главным ревматологом Департамента здравоохранения Тюменской области.

Ревмокардиологическое отделение Тюменской ОКБ всегда было кузницей квалифицированных врачей и организаторов здравоохранения.

До 1992 г. ревмокардиологическим отделением заведовал А.С. Песоцкий. Умный и грамотный врач, он умело руководил отделением, помогал становлению ревматологии.

Два года работала врачом-ревматологом в РЦ Е.В. Журавлева. В настоящее время Елена Васильевна является заместителем главного врача по терапии Тюменской ОКБ. Прогрессивный руководитель, доцент кафедры терапии ФПК и ППС, Е.В. Журавлева ведет курс ревматологии для повышающих квалификацию врачей.

В первые, самые трудные годы организации РЦ в поликлинике работали врачи-ревматологи Любовь Васильевна Петухова и Наталья Юрьевна Лобацевич, которая в настоящее время заведует отделением в санатории «Сибирь».

Много лет трудился врачом-ревматологом А.А. Андреев, врач высшей категории, заслуженный врач Российской Федерации, прекрасный клиницист. Сейчас он работает в санатории «Тараскуль» — заведует отделением.

Невозможно не сказать о врачах палаты интенсивной терапии, много лет работавших с нами, ближайших помощниках в лечении самых тяжелых больных. Это Игорь Валерьевич Петренко, высокопрофессиональный, смелый и решительный кардиолог, в настоящее время возглавляю-

ший кардиологическое отделение в Окружном кардиологическом диспансере центра сердечно-сосудистой хирургии и диагностики г. Сургута; Александр Павлович Аникин — вдумчивый, творческий врач, целеустремленный и отзывчивый. Много лет он возглавлял отделение интенсивной терапии в кардиологическом отделении ОКБ №1, а в настоящее время продолжает трудиться врачом в этом отделении.

Андрей Васильевич Худышкин, анестезиолог-реаниматолог по профессии, — технически одаренная личность, творческий, трудолюбивый человек, хороший и верный товарищ. Длительное время он работал в блоке интенсивной терапии ревмокардиологического отделения ОКБ, совмещал работу по проведению лечебного плазмафереза в ревмокардиологическом отделении. В последующем, при разделении отделений на ревматологическое и кардиологическое, продолжил работать в отделении интенсивной терапии в кардиологическом отделении Тюменской ОКБ №1. В настоящее время вахтовым методом трудится врачом-реаниматологом на Ямбурге.

Параллельно развивалась ревматология и в городах области. Не без труда удалось организовать два ревматологических отделения в Сургуте и Нижневартовске.

Большой вклад в развитие ревматологической службы Нижневартовска внесли врачи Л.Ф. Орловская, Г.М. Нурбагандова, Л.Н. Феденкова, Л.А. Дейнеко, которая и в настоящее время работает врачом-ревматологом. Это большой энтузиаст ревматологии, преданный своему делу великолепный специалист, врач высшей категории. Многие годы заведует ревматологическим отделением И.Е. Сургутскова — врач высшей квалификационной категории, умелый организатор, грамотный доктор. В Ханты-Мансийске продолжительное время работают врачи-ревматологи И.М. Патрикеева и Е.В. Земерова.

В Сургуте много лет успешно заведовала ревматологическим отделением врач высшей категории, кандидат медицинских наук Г.В. Клочкова. В настоящее время она продолжает работать в поликлинике. Этот энергичный, увлеченный, бесконечно преданный ревматологии врач пользуется заслуженным авторитетом у больных и коллег. Многие годы трудятся врачами-ревматологами И.В. Шалыгина, Т.П. Вашкинская.

На Ямале также трудятся профессионалы своего дела: в Салехарде — Н.М. Евтеева, в Надыме — О.Н. Баранюк, в Муравленко — Т.И. Белова.

Много лет работали (и большинство продолжает трудиться в настоящее время) ревматологи высокой про-

фессиональной подготовки, блестящие врачи, прекрасные, отзывчивые люди: Н.Н. Киселева, Н.В. Дупленская (Тобольск), И.А. Бойко (Ишим), Н.Б. Блохин (Ялуторовск), Т.А. Юмашева (Заводоуковск), А.В. Ковалева (Нефтеюганск), Л.Г. Жарая (Радужный), Е.Е. Хворова, О.Л. Ковалева, Е.А. Шарова, О.Н. Новоселова, А.И. Болныгина, Г.В. Самсонова, Л.Г. Покровская, Л.А. Слободян (Тюмень).

Учитывая многообразие клинических синдромов и нозологических форм в ревматологии, необходимо было развивать сотрудничество с урологами и дерматовенерологами (по лечению реактивных артритов), акушерами-гинекологами (по лечению и ведению беременных с РЗ и антифосфолипидным синдромом), с хирургами гнойно-септического отделения (ведение больных РЗ с гнойно-септическими процессами).

На протяжении всего времени проводится огромная санитарно-просветительная работа, выпускаются методические рекомендации для больных с различными РЗ. Сотрудники РЦ регулярно выступают по радио, телевидению, в печати, активно участвуют в работе областного общества терапевтов. В последние 7 лет в области активно работает региональное отделение Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», проводятся ежемесячные заседания, на которых заслушиваются тематические доклады, проводятся демонстрации больных. По наиболее важным проблемам практической ревматологии последние два года для врачей совместно с ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой проводятся Школы ревматолога.

Тюменские ревматологи были участниками многих научно-практических конференций и симпозиумов в Чехии, Грузии, Литве. С результатами своих научных исследований они неоднократно выступали в Москве, Ярославле, Туле, Рязани.

За время работы сотрудниками РЦ опубликовано более 70 работ в различных изданиях, преимущественно центральных. На базе РЦ выполнено более 10 кандидатских диссертаций, в ходе завершения — три кандидатских и одна докторская.

С 1997 г. при РЦ работает школа для больных РЗ, создана общественная организация таких больных.

РЦ тесно сотрудничает с ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, а с 1987 г. в Тюмени ежегодно проводятся областные конференции, сертификационные циклы, в которых постоянно принимали участие директор Института, главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России академик РАН Е.Л. Насонов, сотруд-



ники института, ведущие ученые страны: профессора Л.И. Беневоленская, Э.Р. Агабабова, Н.Г. Гусева, Я.А. Сигидин, Н.В. Чичасова, С.К. Соловьев, Р.М. Балабанова, Е.Н. Семенкова, Т.Н. Лопаткина, В.В. Юрьев, Ю.В. Муравьев, З.С. Алекберова, О.М. Фоломеева, В.И. Васильев, Б.С. Белов, В.П. Павлов, А.В. Смирнов, С.А. Макаров, А.И. Мамистова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, В.Н. Амирджанова, Ш.Ф. Эрдес, Г.В. Лукина, А.Е. Каратеев, Л.П. Ананьева, В.Г. Барскова, Л.Н. Денисов, С.Г. Раденска-Лоповок, В.П. Павлов, Н.М. Мылов, Н.В. Бунчук, Л.И. Алексеева.

В настоящее время Тюменский областной ревматологический центр — это лечебно-диагностический, методический и научный центр, учебная база кафедры госпитальной терапии (с курсом эндокринологии) ТГМУ (зав. кафедрой — профессор И.В. Медведева) и кафедры ФПК и ППС (зав. кафедрой — профессор С.М. Кляшев).

В ТОРЦ ОКБ ежегодно получают консультативную помощь более 5000 пациентов, проводится диспансерное наблюдение наиболее тяжелой и сложной группы больных РЗ.

В стационаре ежегодно лечатся более 1000 больных. В составе отделения длительное время была палата интенсивной терапии и реанимации, до настоящего времени функционируют кабинет для проведения плазмафереза, кабинет ЛФК для больных с заболеваниями суставов и позвоночника. Применяются все современные методы диагностики и лечения РЗ.

В своей работе коллектив руководствуется следующими принципами: в коллективе гармония, а не разлад; коллективизм, а не индивидуальность; максимальная отдача работе.

Сотрудники всегда предпочитали последовательность действий в работе, старались выделить, увидеть цель, определяли период для сбора информации, затем обрабатывали ее, анализировали, осмысливали и создавали диспансерную группу больных.

В настоящее время в РЦ работают специалисты высокой квалификации: О.В. Якоби, Е.А. Погадаева, Л.Г. Яркова, Е.Э. Ночвай, Е.Г. Кузнецова, Ю.В. Пахтусова, кандидат медицинских наук И.А. Малых. Врачи ревматологического отделения А.Ю. Евенко, Н.В. Кнауб работают в настоящее время над кандидатскими диссертациями. Палату интенсивной терапии длительное время возглавлял врач высшей категории, кардиолог-ревматолог О.А. Беликов — творческая личность, умный, грамотный, целеустремленный специалист. В настоящее время он трудится в ревматологическом отделении, занимается лечебным плазмаферезом, работает над кандидатской диссертацией. Более 15 лет в отделении ревматологии проработала Лайла Шайхуловна Муртазина — врач-ревматолог высшей категории, высокопрофессиональная, мудрая, интеллигентная, добрая. Больные очень ее любили.

В 2000 г. в составе ТОРЦ был организован Центр профилактики остеопороза. Руководит центром врач-ревматолог высшей категории, кандидат медицинских наук С.Ю. Романова. Данная проблема — причина перелома костей — очень важна во всем мире, как для здравоохранения, так и для экономики страны. Особое место занимает работа ревматологов с ортопедо-травматологами, разработанная программа мероприятий по профилактике последующих переломов.

В 2002 г. в составе ТОРЦ создан Центр антицитокинотерапии (один из первых в стране), где наиболее тяжелые и сложные больные получали современную терапию генно-инженерными биологическими препаратами.

Надежные и умелые помощники врачей — средний и младший медперсонал, от работы которого также зависит успех лечения и выздоровление больного. Например, более 30 лет работает старшая медсестра отделения Т.А. Иванцова — опытный и умелый организатор, человек с большим чувством ответственности. Все медицинские сестры ревматологического отделения имеют высшую квалификационную категорию.

Высоким мастерством процедурной сестры владеют медицинские сестры: В.Н. Андреева, Г. Сафина; культурой отношения к больному отличаются медсестры: ветеран отделения Н.А. Ахметова, Е.А. Пулькинова, В. Карякина, Т. Филатова, Н. Смирнова, Н. Рахимова, А. Опарина, Е.В. Кудрявцева, Н.Н. Мельникова.

Доброго слова заслуживает работа сестер-хозяек А.П. Важениной и Р.В. Шрамчук, буфетчиц Н.Ф. Князевой и О.Н. Ефимовой, младших медсестер: О.И. Смаевой, В.И. Стаужиной, Е.Г. Дулепенских, Е.Г. Чикишевой, заботящихся о чистоте и порядке в отделении.

Важную роль в лечении ревматологических больных играли методист кабинета ЛФК В.И. Королева, С. Трофимова, врач ЛФК В.Ф. Бабина.

Анализируя деятельность РЦ, следует отметить удовлетворительные показатели работы и слаженный труд сотрудников центра, четко знающих поставленные задачи и пути их реализации.

У ревматологической службы остается много нерешенных проблем. Некоторые из них — общемедицинские, и главная — это неспособность лечебных учреждений и больных оплачивать полноценное лечение. С переходом в систему ОМС ухудшилось лекарственное обеспечение ревматологических пациентов. Лечебные учреждения работают по тарифам, не возмещающим лечебные и производственные затраты. Отсутствие препаратов ведет к утяжелению течения заболевания и возникновению осложнений, уменьшению продолжительности жизни больных. Программа государственных гарантий предусматривает лечение (в материальном выражении) отнюдь не тяжелых и малозатратных заболеваний, которые в ревматологии не встречаются, а это, несомненно, будет тормозить дальнейшее развитие этой отрасли медицины.

Реструктуризация здравоохранения направлена на сокращение коечного фонда, но уменьшать количество коек на условиях отсутствия полноценной альтернативы амбулаторно-поликлинической помощи вряд ли целесообразно. Ожидать скорейшего повышения благосостояния людей не приходится. Значит, необходимо хотя бы сохранить мощностной ЛПУ и укрепить учреждения, оказывающие специализированную помощь.

Путеводной звездой для нашей ревматологии всегда была Валентина Александровна Насонова, мудрейшая и умнейшая женщина, великолепный ученый и в то же время человек исключительной простоты, порядочности... Мы всегда брали с нее пример. Будь она сейчас жива, наверное, многие важные вопросы решались бы быстрее.

Перспективы дальнейшего развития специализированной ревматологической помощи зависят от решения следующих проблем:

- укомплектования поликлиник ревматологическими кадрами;
- улучшения качества диагностики и статистического учета РЗ в поликлиниках;
- качественной диспансеризации ревматологических больных и обеспечения их базисной терапией;
- повышения тарифов на лечение ревматологических больных;
- развития ревмоортопедии;
- принятия программы по ревматологии;

- организации специализированной ревматологической МСЭК.

Накапливаемый опыт работы показывает, что будущее — за специализированными медицинскими учреждениями, обладающими не только мощным лабораторно-инструментальным оборудованием, но и возможностью тщательно наблюдать пациентов (ведение специализированных баз) с анализом и структурированием информации по лечению больных высокотехнологичными методами.

Тюменский областной ревматологический центр сегодня — это слаженный высокопрофессиональный, трудолюбивый коллектив, способный решить самые сложные проблемы.