

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2015 (53) 6

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:
Дубинина Т.В., Дёмина А.Б.,
Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф.
«Диагностика коксита
при анкилозирующем
спондилите».
Техника УЗИ ТБС

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(6):577–672
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

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

- Высокая распространенность реактивного артрита в России: гипердиагностика или реальность? 577
Балабанова Р.М., Белов Б.С., Эрдес Ш.Ф.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). 581
Елисеев М.С.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины
у больных ревматическими заболеваниями 586
*Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.Н., Тарасова Г.М., Новиков А.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л.,
Волков А.В., Юдкина Н.Н., Антелава О.А., Хелковская-Сергеева А.Н., Черкасова М.В., Муравьев Ю.В.*
- Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита 591
Новиков А.А., Александрова Е.Н., Герасимов А.Н., Каратеев Д.Е., Попкова Т.В., Лучихина Е.Л., Насонов Е.Л.
- Связь клинических проявлений и ультразвуковых признаков воспаления у пациентов с ревматоидным артритом. 596
*Алексеева О.Г., Северинова М.В., Демидова Н.В., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е.,
Волков А.В., Насонов Е.Л.*
- Клинико-сонографическая оценка активности синовита у больных остеоартрозом коленных суставов на фоне терапии 603
Петров А.В., Заяева А.А.
- Исследование центральной гемодинамики с использованием катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии
у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани 607
Николаева Е.В., Курмуков И.А., Юдкина Н.Н., Волков А.В.
- Диацереин как препарат выбора в терапии остеоартроза коленных суставов с вторичным рецидивирующим синовитом 614
Удовика М.И.
- Эффективность и переносимость геля «Кармолис» в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов
(по результатам многоцентрового клинического исследования) 619
*Денисов Л.Н., Зборовская И.А., Заводовский Б.В., Алиханов Б.А., Карапетян Л.В., Шалыгина В.А., Будушкина В.Е.,
Вакуленко О.Ю., Насруллаева А.Д., Сороцкая В.Н., Леонова Е.А., МIRONCHEVA А.И., Горячев Д.В.*

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

- Диагностика коксита при анкилозирующем спондилите 624
Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф.

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии 632
Ананьева Л.П.

ОБЗОРЫ

- Цертолизумаб пэгол в лечении аксиального спондилоартрита 641
Эрдес Ш.Ф.
- Значение вариабельности ритма сердца при ревматоидном артрите 646
Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Дебют АНЦА-ассоциированного системного васкулита под маской ревматоидного артрита 653
Фролова Н.Ф., Корсакова Л.В., Столяревич Е.С., Никонорова Н.О., Бекетова Т.В.

ИНФОРМАЦИЯ

- О терминологии спондилоартритов 657
*Эрдес Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А., Дубиков А.А.,
Дубинина Т.В., Иванова О.Н., Коротаяева Т.В., Лапшина С.А., Несмеянова О.Б., Никишина И.П.,
Оттева Э.Н., Раскина Т.А., Ребров А.П., Румянцев О.А., Ситало А.В., Смирнов А.В.*
- Европейский конгресс ревматологов, Рим (10–13 июня 2015 г.), – проблемы ревматоидного артрита 661
Авдеева А.С., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л.

C O N T E N T S

EDITORIAL

- High prevalence of reactive arthritis in Russia: overdiagnosis or reality? 577
Balabanova R.M., Belov B.S., Erdes Sh.F.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Gout classification criteria (ACR/EULAR guidelines). 581
Eliseev M.S.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Assessment of the immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatic diseases. 586
Naumtseva M.S., Belov B.S., Aleksandrova E.N., Tarasova G.M., Novikov A.A., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Volkov A.V., Yudkina N.N., Antelava O.A., Khelkovskaya-Sergeeva A.N., Cherkasova M.V., Muravyev Yu.V.
- Use of multiparameter analysis of laboratory biomarkers to assess rheumatoid arthritis activity 591
Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Gerasimov A.N., Karateev D.E., Popkova T.V., Luchikhina E.L., Nasonov E.L.
- Association between clinical manifestations and ultrasonic signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis 596
Alekseeva O.G., Severinova M.V., Demidova N.V., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Luchikhina E.L., Karateev D.E., Volkov A.V., Nasonov E.L.
- Clinical and sonographic assessment of synovitis activity in patients with knee osteoarthritis during therapy 603
Petrov A.V., Zayaeva A.A.
- Investigation of central hemodynamics via right heart and pulmonary artery catheterization
in patients with systemic connective tissue diseases 607
Nikolaeva E.V., Kurmukov I.A., Yudkina N.N., Volkov A.V.
- Diacerein as the drug of choice in the therapy of knee osteoarthritis with secondary recurrent synovitis 614
Udovika M.I.
- The efficacy and safety of Carmolis gel in the combination therapy of knee osteoarthritis: results of a multicenter clinical trial 619
Denisov L.N., Zborovskaya I.A., Zavadovsky B.V., Alikhanov B.A., Karapetyan L.V., Shalygina V.A., Budushkina V.E., Vakulenko O.Yu., Nasrullaeva A.D., Sorotskaya V.N., Leonova E.A., Mironcheva A.I., Goryachev D.V.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis 624
Dubinina T.V., Dyomina A.B., Smirnov A.V., Erdes Sh.F.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- Prospects for using tocilizumab in systemic sclerosis 632
Ananyeva L.P.

REVIEWS

- Certolizumab pegol in the treatment of axial spondyloarthritis 641
Erdes Sh.F.
- Significance of heart rhythm variability in rheumatoid arthritis 646
Udachkina E.V., Novikova D.S., Popkova T.V., Nasonov E.L.

CLINICAL OBSERVATIONS

- The onset of ANCA-associated systemic vasculitis masking rheumatoid arthritis 653
Frolova N.F., Korsakova L.V., Stolyarevich E.S., Nikonorova N.O., Beketova T.V.

INFORMATION

- On the terminology of spondyloarthritis 657
Erdes Sh.F., Badokin V.V., Bochkova A.G., Bugrova O.V., Gaidukova I.Z., Godzenko A.A., Dubikov A.A., Dubinina T.V., Ivanova O.N., Korotaeva T.V., Lapshina S.A., Nesmeyanova O.B., Nikishina I.P., Otteva E.N., Raskina T.A., Rebrov A.P., Rumyantseva O.A., Sitalo A.V., Smirnov A.V.
- The European congress of rheumatology, Rome (10–13 June 2015): problems of rheumatoid arthritis 661
Avdeeva A.S., Denisov L.N., Nasonov E.L.

Высокая распространенность реактивного артрита в России: гипердиагностика или реальность?

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

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

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

Контакты:
Римма Михайловна
Балабанова;
balabanova@irramn.ru

Contact:
Rimma Balabanova;
balabanova@irramn.ru

Поступила 11.02.15

Реактивный артрит (РеА) является одним из вариантов спондилоартритов. По данным статистических отчетов Минздрава России, распространенность РеА в 2013 г. составила 42,8 на 100 тыс. взрослого населения, 99 и 172,4 на 100 тыс. детей 0–14 лет и 15–17 лет соответственно. Отмечается большой разброс показателей выявляемости РеА как по федеральным округам, так и по субъектам Федерации, что может быть связано как с распространением инфекций, передающихся половым путем, асимптомным течением триггерной хламидийной инфекции, так и с гипердиагностикой РеА.

Ключевые слова: реактивный артрит; статистические данные; распространенность; гипердиагностика.

Для ссылки: Балабанова РМ, Белов БС, Эрдес ШФ. Высокая распространенность реактивного артрита в России: гипердиагностика или реальность? Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):577–80.

HIGH PREVALENCE OF REACTIVE ARTHRITIS IN RUSSIA: OVERDIAGNOSIS OR REALITY?

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

Reactive arthritis (ReA) is one of the types of spondyloarthritis. According to the statistics reports by the Ministry of Health of Russia, the prevalence of ReA in 2013 was 42.8 per 100,000 adult population, 99, and 172.4 per 100,000 children aged 0–14 and 15–17 years, respectively. There is a wide scatter of ReA detection rates in both the federal districts and subjects of the Russian Federation, which may be associated with both the spread of sexually transmitted infections, asymptomatic trigger Chlamydia infection, and overdiagnosis of ReA.

Keywords: reactive arthritis; statistics; prevalence; overdiagnosis.

For reference: Balabanova RM, Belov BS, Erdes ShF. High prevalence of reactive arthritis in Russia: Overdiagnosis or reality? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):577–80 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-577-580>

Реактивный артрит (РеА) является одним из вариантов спондилоартритов (СПА). Клинические проявления РеА развиваются после предшествующей инфекции определенной локализации (табл. 1).

В последние годы пораженность населения инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), достаточно высока. По оценке ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 330 млн новых случаев ИППП, среди которых наблюдается быстрый рост числа заболеваний, вызванных трихомонадами, хламидиями, уреаплазмами, микоплазмами, а также герпесом, вирусом папилломы человека и др. [3]. Большинство этих инфекций являются артритогенными, для них характерно последующее развитие симптоматики поражения суставов и внесуставных проявлений. Рост инфицированности *Chlamydia trachomatis* (основного триггера РеА) среди жителей Европы и Америки особенно высок у молодых сексуально активных индивидуумов. В США РеА развивается у 4,1–8,1% пациентов, перенесших хламидийную инфекцию [4]. В Норвегии и Финляндии частота РеА составляет 3–5,4 случая на 100 тыс. населения в год [5]. В Германии РеА страдают 30% больных с асимптомной хламидийной инфекцией, чаще — женщины (61%) [6]. При недифференцирован-

ном СПА в 42% случаев выявляется *Chlamydia trachomatis* [7].

По нашим данным, основанным на ретроспективном анализе стационарных пациентов со 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.

Ведущую роль в распространенности ИППП играют изменения, произошедшие в обществе: ранний сексуальный дебют, беспорядочные половые связи в некоторых группах (подростки, молодые люди, употребляющие наркотики, и др.). Большое негативное влияние оказывают средства массовой информации, рекламирующие западную секс-ориентированную культуру [1].

По данным Минздрава России (форма №12), распространенность РеА в России по обращаемости в лечебные учреждения составляет 43–44 на 100 тыс. взрослого населения (табл. 2).

Как следует из табл. 2, за анализируемый период существенной динамики распространенности РеА по регионам России не произошло. Однако обращает на себя внимание тот факт, что распространенность РеА по ФО неравномерна: в 2013 г. она в 1,5–2 раза

Таблица 1 Возбудители инфекций – триггеры РеА [1, 2]

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>
Урогенитальные*	<i>Chlamydia trachomatis</i>
	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Респираторные	<i>Chlamydia pneumoniae</i>

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

Таблица 2. Распространенность РеА среди взрослого населения в России (2010–2013)

Регион	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Россия	51 138 / 44,0	47 732 / 40,9	46 779 / 40,2	49 802 / 42,8
ЦФО	9438 / 29,7	7325 / 22,6	7760 / 23,9	7049 / 21,7
СЗФО	4693 / 41,5	3986 / 34,9	4144 / 36,3	3420 / 29,9
ЮФО	3432 / 30,5	3647 / 32,2	3757 / 33,1	5568 / 49,1
СКФО	8317 / 120,8	9740 / 141,2	9997 / 143,7	9714 / 139,2
ПФО	11 621 / 47,4	10 226 / 41,9	9104 / 37,6	10 835 / 37,4
УФО	4251 / 43,2	3834 / 39,4	3587 / 36,8	3641 / 37,4
СФО	7061 / 45,4	6322 / 41,0	6052 / 39,4	7030 / 45,9
ДВФО	2255 / 44,2	2557 / 50,7	2231 / 44,5	2314 / 46,3

Примечание. В числителе – общее число зарегистрированных больных; в знаменателе – число больных на 100 тыс. взрослого населения региона. ЦФО – Центральный федеральный округ (ФО); СЗФО – Северо-Западный ФО; ЮФО – Южный ФО; СКФО – Северо-Кавказский ФО; ПФО – Приволжский ФО; УФО – Уральский ФО; СФО – Сибирский ФО; ДВФО – Дальневосточный ФО.

Таблица 3 Распространенность РеА у детей (0–14 лет) и подростков (15–17 лет) в России

Регион	Возраст, годы			
	0–14		15–17	
	2012 г.	2013 г.	2012 г.	2013 г.
Россия	21 234 / 94,3	22 584 / 99,0	6689 / 159,1	7064 / 172,4
ЦФО	4009 / 77,2	4246 / 80,5	1220 / 123,0	1129 / 116,4
СЗФО	1923 / 100,5	1899 / 97,7	530 / 151,8	672 / 196,5
ЮФО\	2452 / 114,3	2807 / 129,3	650 / 155,6	811 / 200,5
СКФО	3057 / 142,4	3650 / 169,0	1038 / 252,1	1468 / 363,1
ПФО	5036 / 108,1	5238 / 111,1	1623 / 181,9	1727 / 199,5
УФО	1842 / 89,2	2015 / 67,4	554 / 155,4	430 / 123,7
СФО	2250 / 67,4	2216 / 65,4	766 / 130,1	564 / 98,3
ДВФО	637 / 60,4	486 / 45,6	308 / 157,4	260 / 137,1

Примечание. В числителе – общее число зарегистрированных больных детей, в знаменателе – число больных детей на 100 тыс. человек соответствующего возраста.

ниже общероссийской в ЦФО и СЗФО (21,7 и 29,9 соответственно) и более чем в 3 раза выше в СКФО (139,2) из расчета на 100 тыс. населения. К сожалению, такое различие в распространенности РеА по ФО трудно объяснить однозначно, поскольку мы не располагаем данными об этиологических факторах, вызвавших заболевание. Если предположить, что в развитии РеА в СКФО, как регионе с более жаркими климатическими условиями, триггером является кишечная инфекция, то следовало бы ожидать аналогичную ситуацию и в ЮФО. Однако в ЮФО она близка к показателям средней полосы России, Сибири и Дальнего Востока. Остается предположить, что столь высокая заболеваемость в СКФО, скорее всего, связана с гипердиагностикой РеА за счет включения больных с моно- и олигоартритом без подтверждения этиологического фактора, вызвавшего заболевание. Предположение о возможности гипердиагностики РеА возникает и при анализе распространенности заболевания по отдельным регионам. Так, в ЦФО распространенность РеА составляла в 2013 г. 21,7 с небольшими колебаниями в различных областях, а во Владимирской области – 109,5. Сходная ситуация в ПФО, в котором распространенность РеА в 2013 г. в целом была 44,8, а в Чувашской республике – 264,2.

Еще больше возникает вопросов о правильности диагностики РеА при анализе его распространенности у детей, в который мы включили данные за 2012–2013 гг. (табл. 3).

Среди детей младшего возраста (0–14 лет) распространенность РеА из расчета на 100 тыс. человек соответствующей популяции особенно высока в южных регионах России: ЮФО, СКФО, ПФО, – что может быть обусловлено кишечной инфекцией в летний период времени и неблагоприятными бытовыми условиями. Предположение, что у этой категории детей триггером является *Chlamydia trachomatis* или другая урогенитальная инфекция, вряд ли обоснованно. Вероятнее всего, диагноз РеА ставится при развитии артрита после любой перенесенной инфекции без идентификации триггера, характерного для этой нозологии, и, следовательно, такое заболевание не может трактоваться как РеА.

Особую тревогу вызывают данные по распространенности РеА среди подростков (см. табл. 3). Высокие общероссийские показатели распространенности РеА у подростков обусловлены данными по СКФО, превышающими общероссийские практически вдвое. Обращает на себя внимание и высокая распространенность РеА в СЗФО, ЮФО и ПФО. Нельзя недооценивать тот факт, что подростки рано начинают вступать в половые контакты и в этой возрастной категории РеА может быть вызван инфекцией урогенитального тракта. В связи с этим при возникновении моно- и олигоартрита у подростков их необ-

ходимо обязательно обследовать на наличие хламидийной инфекции и при необходимости проводить санацию для предупреждения хронизации процесса и развития РеА.

Проведенный анализ позволяет выделить ряд возможных причин, объясняющих различную частоту РеА в отдельных регионах Российской Федерации.

1. Гипердиагностика РеА у пациентов с моно- и олигоартритом без исследования триггерной инфекции — ИППП, а также из-за наличия перекрестных симптомов, встречающихся при других СпА [8].

2. Частота инфекций, вызываемых одним и тем же возбудителем, являющимся потенциальным триггером РеА, может варьировать в данном регионе в разные периоды времени.

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

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

Главной причиной различий эпидемиологических данных по РеА большинство авторов называют отсутствие единой классификации и общепринятых диагностических критериев заболевания. Так, в 1999 г. Международной рабочей группой по РеА были разработаны предварительные классификационные критерии, предусматривавшие дефиниции «определенного» или «вероятного» РеА (табл. 4).

Для «определенного» диагноза РеА необходимы два больших критерия и соответствующий малый критерий, для «вероятного» — два больших критерия или один большой и один-два малых критерия.

Однако в предложенных критериях не получили отражения и остались несогласованными некоторые важные аспекты, касающиеся диагностики РеА. В 2003 г. отечественными авторами представлен вариант диагностических критериев РеА с рядом изменений и дополнений, касающихся уточнения характеристик суставного синдрома, сроков от момента возникновения урогенитального хламидиоза до развития артрита, а также доказательств триггерной инфекции [10]. Но на сегодняшний день эти критерии широкого признания, к сожалению, не получили.

С учетом возможности асимптомного течения указанных инфекций-триггеров для их верификации рекомендуют применять серологические, иммунофлюоресцентные, иммуноферментные методы, а также различные методики амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР и др.). Кроме того, в диагностике РеА оказывают существенную помощь лабораторные показатели воспаления (СОЭ, уровень С-реактивного белка), лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов в синовиальной жидкости, а также наличие HLA-B27 (чувствительность — 69%, специфичность — 93,5%) [11].

Большинство авторов признают целесообразным раннее назначение антибиотиков при остром РеА, ассоциированным с хламидийной инфекцией. Половым партнерам этих больных настоятельно рекомендуется проведение обследования у гинеколога или уролога и, при необходи-

Таблица 4 Диагностические критерии РеА [9]

Большие критерии	Малые критерии
1. Артрит при наличии двух из трех следующих признаков: – асимметричный – моно- и олигоартрит – поражение суставов нижних конечностей	1. Доказательство триггерной инфекции: – обнаружение <i>Chlamydia trachomatis</i> посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) в утренней порции мочи или мазке из уретры/вагина – обнаружение в кале энтеропатогена, ассоциированного с РеА
2. Предшествующая манифестная инфекция с одним или двумя следующими признаками: – энтерит (диарея как минимум в течение 1 дня, за 3 дня – 6 нед до развития артрита) – уретрит (дизурия или выделения из уретры как минимум в течение 1 дня, за 3 дня – 6 нед до развития артрита)	2. Доказательство персистентной синовиальной инфекции (положительные результаты иммуногистологического анализа или данные ПЦР, свидетельствующие о хламидийной инфекции)

мости, курс соответствующего лечения антибиотиками. С этой целью применяют антибактериальные препараты из групп макролидов или тетрациклинов, а в качестве средств второго ряда — фторхинолоны. Несомненного внимания заслуживают работы, свидетельствующие о высокой эффективности доксициклина и азитромицина в сочетании с рифампицином при длительном их применении у больных РеА [12, 13], однако эти данные нуждаются в подтверждении в ходе дополнительных исследований. Назначение антибиотиков при энтерогенном РеА признано нецелесообразным.

Для лечения суставного синдрома применяют нестероидные противовоспалительные препараты. При моно- и олигоартрите можно использовать глюкокортикоиды внутрисуставно. При хроническом течении РеА рекомендуется лечение сульфасалазином. При неосложненном течении РеА в 50% случаев отмечают выздоровление в течение 6 мес, у 15% больных период выздоровления может удлиниться до 1 года. Длительное проспективное наблюдение за больными РеА свидетельствует, что у 2–18% из них развивается хронический артрит, у 14–49% — сакроилиит, у 12–26% — анкилозирующий спондилит [14]. По нашим данным, среди больных с начальными проявлениями РеА при дальнейшем наблюдении в 38% случаев диагностируется СпА.

Заключение

1. Распространенность РеА в России превышает зарубежные показатели, что, скорее всего, связано с гипердиагностикой заболевания в отдельных субъектах Федерации (особенно в некоторых возрастных группах). При выявлении ИППП настоятельно рекомендуется своевременное проведение санации очага для предупреждения развития РеА.

2. Принимая во внимание распространенность ИППП в популяции и возможность их асимптомного течения, требуется своевременное обследование пациентов на наличие этих инфекций для верификации диагноза РеА, особенно у лиц молодого возраста.

3. Для уточнения первичной заболеваемости и распространенности РеА на территории России, а также клинических особенностей течения болезни на современном этапе крайне необходимо проведение многоцентрового проспективного исследования с использованием единых диагностических критериев.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(3):347–57. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.018
2. Inman RD. Reactive arthritis. In: Hochberg ML, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editots. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2015. P. 928–40.
3. Юцковский АД. Актуальность инфекций, передающихся половым путем. *Русский медицинский журнал*. 2014;24:1746–50 [Yutskovskii AD. The relevance of infections, sexually transmitted infections. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;24:1746–50 (In Russ.)].
4. Carter JD, Inman RD. Chlamydia-induced reactive arthritis: hidden in plain sight? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:359–74. doi: 10.1016/j.berh.2011.05.001
5. Wollenhaupt J, Kolbus F, Weissbrodt H, et al. Manifestations of Chlamydia induced arthritis in patients with silent versus symptomatic urogenital chlamydial infection. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13:453–8.
6. 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
7. Carter JD, Gerard HR, Espinoza LR, et al. Chlamydiae as etiologic agents in chronic undifferentiated spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1311–6. doi: 10.1002/art.24431
8. Lin J, Shetty AG, Carter JD. The diagnosis of reactive arthritis in the real world and factors that might contribute to it's under/misdiagnosis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2010;62 Suppl 10:1647. doi: 10.1002/art.29412
9. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3–6, 1999. *J Rheumatol*. 2000;27(9):2185–92.
10. 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.)].
11. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):546–9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.005
12. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Doxycycline versus doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthritis, with special reference to chlamydia-induced arthritis. A prospective, randomized 9-month comparison. *J Rheumatol*. 2004;31(10):1973–80.
13. 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
14. Singh A, Karrar S. The role of intracellular organisms in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Int J Inflam*. 2014;2014:158793. doi: 10.1155/2014/158793

Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR)

Елисеев М.С.

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

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

Контакты: Максим
Сергеевич Елисеев;
elicmax@ramber.ru

Contact:
Maksim Eliseev;
elicmax@ramber.ru

Поступила 24.11.15

Рассмотрены новые классификационные критерии подагры, утвержденные Советом директоров Американской коллегии ревматологов (ACR) и Исполнительным комитетом Европейской антиревматической лиги (EULAR). Критерии созданы на основе количественной оценки данных, полученных при обследовании пациента, и имеют высокие чувствительность (92%) и специфичность (89%). Данные классификационные критерии позволят стандартизировать подход к формированию относительно однородных групп пациентов, имеющих клинические признаки подагры, для включения в исследования.

Ключевые слова: подагра; классификационные критерии; мочевая кислота; визуализация.

Для ссылки: Елисеев МС. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):581–5.

GOUT CLASSIFICATION CRITERIA (ACR/EULAR GUIDELINES)

Eliseev M.S.

The paper considers the new gout classification criteria approved by the Board of Directors of the American College of Rheumatology (ACR) and the Executive Committee of the European League Against Rheumatism (EULAR). The criteria have been elaborated on the basis of quantitative assessment of the data obtained during the examinations of patients and have high sensitivity (92%) and specificity (89%). These classification criteria will be able to standardize an approach to making up relatively homogeneous groups of patients having the clinical signs of gout to be enrolled into the investigation.

Keywords: gout; classification criteria; uric acid; imaging.

For reference: Eliseev MS. Gout classification criteria (ACR/EULAR guidelines). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):581–5 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-581-585>

Совсем недавно были опубликованы новые классификационные критерии подагры [1]. Как часто бывает, теоретические изыскания нередко могут отличаться от практических возможностей, и в связи с этим существует потребность в детальном анализе: насколько применимы эти критерии в реальной клинической практике, при использовании в качестве инструмента для набора пациентов в клинические исследования, каковы их достоинства и недостатки, что послужило предпосылками для их создания.

Появление данных критериев, возможно, завершит «каскад» работ (прежде всего, множества появившихся в последнее десятилетие национальных и международных рекомендаций по диагностике и лечению подагры) с выводами, сделанными исходя из анализа проведенных ранее исследований, набор пациентов в которые проводился по созданным ранее критериям [2–7].

Значение подобных рекомендаций, обобщающих накопленные знания о недуге и в лаконичной, доступной для практического врача форме предлагающих конкретные принципы как основу его своевременной диагностики и лечения, трудно переоценить. Тем не менее качественного прорыва ни в диагностике, ни в лечении подагры пока не происходит [8, 9].

Так, диагноз подагры в нашей стране устанавливается в среднем спустя 4,6 года после

первого приступа артрита, и едва ли тот факт, что 15–20 лет назад статистика была еще более удручающей (диагноз подагры выставлялся через 7–8 лет от дебюта заболевания), должен добавлять оптимизма, тем более что при длительном отсутствии терапии («естественном течении») и наличии коморбидных заболеваний подагра может быть трудна для купирования [10–13].

Один из главных и общих для большинства работ недостатков – то, что выводы, на основании которых формируется наше представление о болезни, делаются в результате исследования пациентов, диагноз которых был далеко не всегда очевиден. И в этом смысле именно общепринятые классификационные критерии являют собой некий стандарт для создания максимально однородных групп пациентов, вовлекаемых в подобные исследования при минимальной вероятности диагностической ошибки [14]. Это тем более важно, если учесть, что не многие центры могут использовать в рутинной работе поляризационную микроскопию – метод, основанный на верификации кристаллов моноурата натрия (МУН) в синовиальной жидкости (СЖ): по данным Health Professionals Follow-up Study, лишь у 7% пациентов диагноз подагры являлся кристалл-верифицированным [15].

Для начала следует упомянуть о классификационных критериях подагры, созданных

ранее. Это Римские и Нью-Йоркские критерии 60-х годов XX в., самые «старые» из существующих и давно не используемые; классификационные критерии острого артрита при первичной подагре Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR; ранее – American Rheumatism Association – ARA) 1977 г., одобренные к использованию ВОЗ, а также относительно «новые» Мексиканские и Нидерландские критерии 2010 г. Сразу следует подчеркнуть, что ничто из перечисленного не соответствует современным требованиям к разработке подобных критериев [16].

Так, не ясно, по каким принципам отбирались пациенты в основную и контрольную группы при создании классификационных критериев ACR 1977 г., почему для контроля использовались только пациенты с ревматоидным артритом (РА), псевдоподагрой и острым септическим артритом и, даже если у пациентов были другие ревматические заболевания (РЗ), при которых необходимо применение классификационных критериев подагры (например, остеоартроз, псориатический артрит), их не включали в анализ. Данные о многих пациентах были неполными. Золотым стандартом диагностики для этих критериев был диагноз врача, а анализ СЖ проводился только небольшой части пациентов, при этом у 76 из 90 пациентов (84%), которым был выставлен диагноз подагры и проводился анализ СЖ, были выявлены кристаллы МУН, хотя идентификация кристаллов является определяющей характеристикой подагры. Дальнейшее изучение указанных критериев показало, что их чувствительность и специфичность против золотого стандарта диагностики (выявления кристаллов МУН в СЖ) явно недостаточны: по данным одного исследования [17], эти параметры составили соответственно 70 и 80%; другого [18] – 78,8 и 64%.

Нидерландские критерии 2010 г. были направлены на улучшение диагностики подагры врачами первичного звена, однако их прогностическая ценность оказалась относительно низкой: максимально, при наборе необходимого для диагноза баллов, – 82,5%, а при недостаточном наборе баллов, требующем, по мнению авторов, проведения анализа СЖ, – 31,2% [17]. Пригодность критериев снижает и включение в окончательный диагностический алгоритм признаков, в большей степени относящихся к понятиям эпидемиологии и коморбидности, чем собственно к подагре (пол, наличие артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний).

При создании Мексиканских критериев на начальном этапе исследование было ограничено только пациентами с подагрой и, таким образом, лимитировалось только определением чувствительности различных вариантов уже имеющихся критериев, поскольку специфичность не могла быть определена в силу отсутствия контрольной группы. Во второй же части исследования в группе контроля не был выполнен анализ СЖ, т. е. отсутствие кристаллов МУН у пациентов с другими РЗ не было подтверждено.

Наконец, окончательная ревизия описанных критериев показала, что ни одни из них не обладают приемлемыми чувствительностью и специфичностью одновременно, что особенно явно при небольшой длительности подагры (до 2 лет) [19]. Эта работа проводилась уже в рамках исследования по созданию новых критериев и позволила впоследствии сравнить между собой с позиции диагностической ценности «новые» и «старые» критерии, используя одну выборку.

Итак, в 2012 г. при поддержке ACR и Европейской антиревматической лиги (EULAR) была создана международная рабочая группа, поставившая своей целью создание надежных критериев выявления подагры, которые могли бы приближаться по своей диагностической ценности к исследованию СЖ и, тем самым, позволили бы осуществлять набор пациентов в исследования без обязательного проведения пункции сустава и соответствующего анализа [20].

Дизайн планируемой работы был выполнен методологически почти идеально. На первом этапе был использован дельфийский метод: отдельно 44 врача, имеющих опыт ведения пациентов с подагрой, из нескольких стран и отдельно 9 пациентов с подагрой из Новой Зеландии выбрали факторы, которые, по их мнению, имеют отношение к клиническим проявлениям подагры и которые могут быть определяющими признаками болезни, отличными от таковых при других РЗ [21].

Далее было проведено исследование, в котором участвовали центры из 16 стран мира, включая Россию, представляющие все континенты. Методом случай–контроль сформировали две группы, одну из которых составили пациенты с подагрой (n=509), другую – пациенты с другими РЗ (n=474) [22]. Критериями отбора были наличие в анамнезе или при осмотре хотя бы одного приступа артрита в течение последних перед включением в исследование 2 недель либо подкожных узелков, которые могли бы быть, по мнению врача, тофусами, и отсутствие противопоказаний для артроцентеза. В случае выявления кристаллов выставлялся диагноз подагры, при их отсутствии пациент попадал в группу контроля с диагнозом, устанавливаемым врачом при консультации. Для создания условий, при которых исследователь не мог повлиять на то, в какую группу будет отнесен пациент, определение кристаллов в СЖ проводилось независимым экспертом и результат регистрировался отдельно. Клинические данные включали элементы уже существующих критериев и признаки подагры, отобранные экспертами как дискриминационные на предыдущем этапе работы. Туда же, на основании проведенного авторами систематического анализа литературы, посвященной различным современным методам визуализации при подагре, были отнесены потенциально значимые методы (рентгенография, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография – КТ, ультразвуковое исследование – УЗИ – и двухэнергетическая КТ), из которых обязательным было проведение только рентгенографии и УЗИ целевых суставов; а также определение сывороточного уровня мочевой кислоты (МК) и данные о ее максимальном уровне, если таковые имелись.

Проведенный авторами мультифакторный анализ позволил выделить ряд клинических факторов, максимально коррелирующих с наличием подагры, подтвержденной выявлением кристаллов МУН. В число этих факторов, помимо клинических признаков, таких как эритема, трудности при ходьбе, время до наступления максимальной боли <24 ч, купирование приступа в течение 2 нед от его начала, вовлечение I плюснефалангового сустава (ПлФС), поражение на момент осмотра I ПлФС или других суставов стопы, гиперурикемия (>6 мг/дл, или 360 мкмоль/л), вошли и инструментальные признаки: рентгенологические (эрозия или киста) и ультразвуковой (наличие двойного контура). Следует отметить, что прогностическая ценность последнего метода была намного

большей, чем у рентгенографии. Кроме того, было сделано заключение, что при создании критериев диагностики следует учитывать не только сам факт наличия гиперурикемии, но и то, насколько сывороточный уровень МК высок, поскольку чем выше он был, тем выше была вероятность наличия подагры.

Однако интерпретация результатов имела некоторые ограничения за счет особенностей выборки. Так, в исследование включали только тех пациентов, у которых можно было получить СЖ или тканевое содержимое для проведения поляризационной микроскопии. Кроме того, они не были пациентами «первичного звена», хотя большинство пациентов с подагрой наблюдаются именно «первичным звеном». Это позволяет предположить, что исследуемая популяция имела неизбежный уклон в сторону более «тяжелой» подагры, чем та, которая рассматривается в «первичном звене», и, тем самым, выборка не обязательно отражает полный спектр клинических субтипов подагры. Выборка, как считают авторы, могла быть смещена в сторону хронически протекающих заболеваний из-за преимущественного включения в исследование пациентов с наличием стойкой или персистирующей симптоматики, а в этом случае больше возможностей для аккумуляирования особенностей заболевания. Таким образом, очевидно, что результаты могут быть абсолютно бесполезными для первичной медицинской помощи.

Уже на этом этапе был сделан вывод, что, несмотря на все усилия, классификация пациентов с подагрой без поиска кристаллов МУН остается неточной. Это обуславливает важность изучения СЖ для диагностических целей в клинической практике и предостерегает от исходного использования любых критериев в тех случаях, когда возможно исследование СЖ.

Второй этап, выполненный международной группой экспертов, был посвящен отбору наиболее явных отличительных признаков подагры, их структуризации путем создания доменов и их категорий методом дискретного выбора при помощи конджойнт-анализа и основан преимущественно на результатах первой фазы. Концепция при создании критериев заключалась в возможности их дальнейшего использования с целью набора относительно однородных групп пациентов с подагрой для включения в обсервационные и клинические исследования, охватывающие пациентов с общими ключевыми особенностями подагры, применения их для пациента с любыми проявлениями подагры, а не для классификации отдельных симптоматических эпизодов и, наконец, возможности оценки отдельных элементов критериев в более поздний период времени при невозможности их применения в конкретный момент.

Результатом этой работы и стало создание классификационных критериев подагры, окончательный вариант которых представлен в таблице. Итак, исходно должно быть определено, был ли у пациента хотя бы один эпизод отечности, боли или повышенной чувствительности в периферическом суставе или бурсе. Если да, то следующим этапом нужно провести анализ СЖ или содержимого тофуса на наличие кристаллов МУН. Далее, в случае отсутствия положительного результата анализа или при невозможности его проведения, — использовать кластер клинических, лабораторных и инструментальных признаков, каждый из которых имеет балльную оценку, и классифицировать состояние пациента в зависимости от ко-

личества набранных баллов. Для диагностики подагры у пациента достаточно всего 8 из максимально возможных 23 баллов.

Последний этап работы заключался в тестировании созданных критериев путем сравнения их с существующими ранее. Для независимого анализа отобраны данные, полученные при обследовании 330 пациентов и не использованные ранее в других исследованиях. Отдельно было оценено, насколько применимы критерии при доступности только клинических параметров (отсутствие возможности проведения анализа СЖ и использования методов визуализации). Можно свидетельствовать, что был найден оптимальный баланс между чувствительностью (92%) и специфичностью (89%) новых критериев, причем даже в случае использования только клинических параметров эти значения оставались довольно высокими (чувствительность — 85%, специфичность — 78%), и если чувствительность в целом была сопоставима с таковой других критериев, то специфичность была явно большей.

Это вдвойне важно, так как для категоричного суждения о роли методов визуализации в диагностике подагры имеющихся данных пока явно недостаточно и их ценность в диагностике подагры должна быть изучена более тщательно. Так, при использовании критериев в клинической практике следует помнить и о необходимости наличия навыков и опыта у врача при проведении и интерпретации данных инструментальных исследований, входящих в критерии (рентгенография и УЗИ), что также может иметь определяющее значение, особенно учитывая большой «вес» этих методов по балльной шкале. Тем не менее сам факт включения передовых методов визуализации (УЗИ и двухэнергетической КТ) в число критериев необходимо признать прогрессивным.

Представленные классификационные критерии предполагают «точечное» и последовательное их применение; в частности, их надлежит использовать только при наличии в анамнезе эпизода артрита. С одной стороны, выделение именно клинических признаков, базовых для проведения классификации (см. шаг 1 в таблице), позволяет исходно отсеять от классифицирования пациентов с асимптоматической гиперурикемией. Однако часть пациентов, пусть небольшая (например, принимающие глюкокортикоиды), в случае, когда рост тофусов может быть первым клиническим проявлением подагры, также не смогут быть классифицированы.

Нет сомнений, что данные критерии не могут охватить всех пациентов с подагрой, особенно при вовлечении в дебюте болезни «атипичных» суставов, «стертой» клинической картине, учитывая нередко излишний субъективизм при оценке пациентами своих жалоб и симптомов, возможность отсутствия, особенно при первых визитах, лабораторных данных и т. д. Однако именно такой подход позволяет минимизировать ошибку в диагнозе у пациентов со «стеротипной» подагрой и дает возможность пересматривать диагноз по мере получения новых данных (прежде всего, лабораторных и инструментальных). Например, ошибочное отнесение пациента с исходно низким уровнем МК в сыворотке, с учетом дальнейшего соблюдения рекомендаций по проведению исследования ее уровня (см. примечания к таблице), может быть пересмотрено по мере получения новых результатов, особенно учитывая «гибкость» балльной шкалы (от снятия 4 баллов при минимальных значениях урикемии, что минимизирует вероятность по-

Классификационные критерии диагностики подагры ACR/EULAR (2015)

Критерии	Категории	Баллы
Шаг 1. Критерий включения (критерии, приведенные ниже, применяются только к тем пациентам, у которых есть указанный критерий)	Имеется по крайней мере один эпизод отечности, боли или повышенной чувствительности в периферическом суставе или бурсе	
Шаг 2. Достаточный критерий (если выявлен, можно классифицировать состояние как подагру без использования нижеизложенных критериев)	Наличие кристаллов МУН в пораженном суставе или бурсе (например, в СЖ) или тофусе	
Шаг 3. Критерии (должны использоваться, если достаточный критерий не выявлен)	Голеностопный сустав либо суставы средней части стопы (как составная часть эпизода моно- или олигоартрита без вовлечения I ПлФС)	1
Клинические	Вовлечение I ПлФС (как составная часть эпизода моно- или олигоартрита)	2
Эпизод(ы) типичных симптомов с вовлечением сустава/бурсы ¹		
<i>Особенности симптомов когда-либо бывшего эпизода:</i>		
• эритема над пораженным суставом (сообщено пациентом или наблюдается врачом)	Одна характеристика	1
• невозможность терпеть прикосновение и давление на пораженный сустав	Две характеристики	2
• большие трудности при ходьбе или неспособность использовать пораженный сустав	Три характеристики	3
<i>Временная характеристика когда-либо бывшего эпизода</i>		
Наличие когда-либо ≥ 2 признаков, независимо от противовоспалительной терапии:		
• развитие максимальной боли в течение < 24 ч	Один типичный эпизод	1
• разрешение симптомов в течение ≤ 14 дней	Повторяющиеся типичные эпизоды	2
• полная регрессия симптомов (до исходного уровня) между эпизодами		
<i>Клинически обнаруживаемые тофусы</i>	Представлены	4
Узел с наличием отделяемого или мелкообразный, под прозрачной кожей с вышележащей васкуляризацией, локализующийся в типичных местах: суставы, уши, бурса локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия (например, ахиллы)		
Лабораторные		
<i>Сывороточный уровень МК: измерение уриказным методом</i>	< 4 мг/дл ($< 0,24$ ммоль/л)	-4
В идеале анализ должен быть выполнен в период, когда пациент не получал урат-снижающей терапии и по истечении > 4 нед от начала эпизода (т. е. во время межприступного периода); если возможно, анализ должен быть пересдан с соблюдением этих условий. Должен быть выбран самый высокий показатель независимо от времени проведения исследования ²	6–8 мг/дл (0,36–0,48 ммоль/л)	2
	8–10 мг/дл (0,48–0,60 ммоль/л)	3
	≥ 10 мг/дл ($\geq 0,60$ ммоль/л)	4
<i>Анализ СЖ, полученной из когда-либо пораженного сустава или сумки (должен быть проведен обученным специалистом)³</i>	Кристаллы МУН не выявлены	-2
Методы визуализации⁴	Представлены (любым способом)	4
Визуальные признаки депозитов уратов в когда-либо пораженном суставе или бурсе: ультразвуковой признак двойного контура ⁵ или демонстрация уратных депозитов при помощи двухэнергетической компьютерной томографии ⁶		
Визуальные признаки обусловленного подагрой повреждения сустава по данным обычной рентгенографии кистей или стоп: демонстрация по крайней мере одной эрозии ⁷	Представлены	4

Примечания:

¹Эпизоды бывших когда-либо симптомов, которые включают припухлость, боль, болезненность при пальпации в периферическом суставе или бурсе.

²Если сывороточный уровень мочевой кислоты < 4 мг/дл (0,24 ммоль/л), следует вычесть 4 балла; если сывороточный уровень мочевой кислоты 4–6 мг/дл (0,24–0,36 ммоль/л), считать этот пункт как 0 баллов.

³Если проведенная обученным специалистом поляризационная микроскопия СЖ, полученной из когда-либо пораженного сустава, не выявила кристаллов МУН, следует вычесть 2 балла. Если СЖ не была оценена, присвоить этому пункту 0 баллов.

⁴Если методы недоступны, оценить этот пункт в 0 баллов.

⁵Гиперэхогенная прерывистая полоска по поверхности гиалинового хряща, не зависящая от угла осмотра (ложноположительный признак двойного контура может появиться на поверхности хряща, но должен исчезнуть при изменении угла осмотра) [23, 24].

⁶Наличие соответствующих цвету кодировки уратов в области суставов или периартикулярно.

⁷Эрозия определена как кортикальный дефект со склеротической каймой и нависающими краями, исключая дистальные межфаланговые суставы и признак «крыла чайки».

дагры, но не исключает ее, до начисления 2–4 баллов в зависимости от максимального сывороточного уровня МК).

Разумен и вполне оправдан подход к определению роли золотого стандарта — поляризационной микроскопии, позволяющей безапелляционно выставить диагноз подагры при выявлении кристаллов МУН (что отражено в критериях), но не отвергающей диагноза в случае отрицательного результата исследования. Остается довериться использованным при раз-

работке критериев статистическим методам, установившим снятие в этом случае именно двух, а не большего числа баллов.

В заключение следует подчеркнуть, что, хотя применимость предложенных классификационных критериев в повседневной клинической практике сомнительна (тем более что такая цель при их создании и не преследовалась), их потенциальная значимость именно для набора пациентов в клинические исследования неоспорима.

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

- Neogi T, Jansen T, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1789–98. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237
- 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1301–11. doi: 10.1136/ard.2006.055251
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout Part II. Management. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1312–24. doi: 10.1136/ard.2006.055269
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431–46. doi: 10.1002/acr.21772
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1447–61. doi: 10.1002/acr.21773
- Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC 3rd, et al. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med*. 2011;123(6 Suppl 1):3–36. doi: 10.3810/pgm.2011.11.2511
- Sivera F, Andres M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):328–35. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325
- Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, Gelber FC. Gout, urate lowering therapy and uric acid levels among US adults. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Apr;67(4):588–92. doi: 10.1002/acr.22469
- Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевтический архив*. 2015;87(5):10–5 [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. The dynamics of clinical manifestations of gout in men (data from 7-year retrospective surveillance). *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5):10–5 (In Russ.)].
- Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практическая ревматология*. 2004;(1):5–7 [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnosis and treatment of gout — scientifically justified requirement of improving employment and life prognosis of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;(1):5–7 (In Russ.)].
- McGill NW. Gout and other crystal-associated arthropathies. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000 Sep;14(3):445–60. doi: 10.1053/berh.2000.0087
- Saseen JJ. Comparison of patient characteristics and gout-related health-care resource utilization and costs in patients with frequent versus infrequent gouty arthritis attacks. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(11):2004–12. doi: 10.1093/rheumatology/kes183
- Елисеев МС. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *Русский медицинский журнал*. 2015;23(7):410–4 [Eliseev MS. Algorithm for the diagnosis and treatment of gout. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;23(7):410–4 (In Russ.)].
- Johnson SR, Goek ON, Singh-Grewal D, et al. Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1119–33. doi: 10.1002/art.23018
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004;363(9417):1277–81. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16000-5
- Johnson SR, Goek ON, Singh-Grewal D, et al. Classification criteria in rheumatic diseases: A review of methodologic properties. *Arthritis Care Res*. 2007;57(7):1119–33. doi: 10.1002/art.23018
- Janssens HJEM, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Limited validity of the American College of Rheumatology criteria for classifying patients with gout in primary care. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1255–6. doi: 10.1136/ard.2009.123687
- Malik A, Schumacher HR, Dinnella JE, Clayburne GM. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2009;15(1):22–4. doi: 10.1097/rhu.0b013e3181945b79
- Taylor WJ, Fransen J, Dalbeth N, et al. Performance of classification criteria for gout in early and established disease. *Ann Rheum Dis* 2014. pii: annrheumdis-2014-206364. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206364 [Epub ahead of print].
- Dalbeth N, Fransen J, Jansen TL, et al. New classification criteria for gout: a framework for progress. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1748–53. doi: 10.1093/rheumatology/kes154
- Prowse RL, Dalbeth N, Kavanaugh A, et al. A Delphi exercise to identify characteristic features of gout — opinions from patients and physicians, the first stage in developing new classification criteria. *J Rheumatol*. 2013;40:498–505. doi: 10.3899/jrheum.121037
- Taylor W, Fransen J, Jansen TL, et al. Study for Updated Gout Classification Criteria (SUGAR): identification of features to classify gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Mar 16. doi: 10.1002/acr.22585 [Epub ahead of print].
- Filippucci E, Di Geso L, Grassi W. Tips and tricks to recognize microcrystalline arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 7:vii18–21. doi: 10.1093/rheumatology/kes332
- Naredo E, Uson J, Jimenez-Palop M, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1522–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203487

Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматическими заболеваниями

Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.Н., Тарасова Г.М., Новиков А.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Волков А.В., Юдкина Н.Н., Антелав О.А., Хелковская-Сергеева А.Н., Черкасова М.В., Муравьев Ю.В.

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

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

Контакты: Марина Сергеевна Наумцева; naumtseva@bk.ru

Contact: Marina Naumtseva; naumtseva@bk.ru

Поступила 10.07.15

Цель исследования — изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматическими заболеваниями (РЗ).

Материал и методы. В открытое проспективное сравнительное исследование включено 133 человека в возрасте от 23 до 76 лет, из них женщин — 102 (76,7%), мужчин — 31 (23,3%), в том числе 79 больных ревматоидным артритом, 16 — системной склеродермией, 7 — дерматомиозитом/полимиозитом, а также 31 испытуемый без системных воспалительных РЗ (контрольная группа), имеющих в ближайшем анамнезе не менее двух случаев инфекций нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии). На момент включения все больные РА получали противовоспалительную терапию, в том числе 52 — метотрексат (МТ), 14 — лефлуномид (ЛЕФ), 13 — МТ + ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α). Вакцинацию 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной «Пневмо-23» (Sanofi Pasteur, Франция) проводили однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне продолжения терапии основного заболевания МТ или ЛЕФ, либо за 3–4 нед до назначения ингибиторов ФНО α . Во время контрольных визитов (через 1 мес, 3 мес и 1 год после введения вакцины) проводили клинический осмотр больного, общепринятые клинические и лабораторные исследования. Уровни антител к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определяли у 102 пациентов методом иммуоферментного анализа с помощью коммерческих наборов VacciZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Великобритания).

Результаты и обсуждение. В течение периода наблюдения (12 мес) клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае. У больных РА и в группе контроля отмечено значимое, более чем двукратное повышение содержания пневмококковых антител через 1 год после вакцинации. Переносимость вакцинации была хорошей: у 90 (68%) пациентов неблагоприятных реакций не было, у 37 (28%) — отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте инъекции вакцины, у 6 (4%) — субфебрилитет. Эпизодов обострения РЗ или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечали.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о достаточной иммуногенности и хорошей переносимости 23-валентной пневмококковой вакцины у больных РЗ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; аутоиммунные заболевания; пневмония; бронхиты; пневмококковая вакцина; вакцинация; коморбидные инфекции; коморбидность; иммуногенность; эффективность; переносимость.

Для ссылки: Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕН и др. Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):586–90.

ASSESSMENT OF THE IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF 23-VALENT POLYSACCHARIDE PNEUMOCOCCAL VACCINE IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Naumtseva M.S., Belov B.S., Aleksandrova E.N., Tarasova G.M., Novikov A.A., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Volkov A.V., Yudkina N.N., Antelava O.A., Khelkovskaya-Sergeeva A.N., Cherkasova M.V., Muravyev Yu.V.

Objective: to investigate the immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatic diseases (RD).

Subjects and methods. The prospective open-label comparative study enrolled 133 people (102 (76.7%) women and 31 (23.3%) men) aged 23 to 76 years, including 79 patients with rheumatoid arthritis (RA), 16 with systemic sclerosis, and 7 with dermatomyositis/polymyositis, as well as 31 subjects without systemic inflammatory RD (a control group), who had a recent history of at least two cases of lower respiratory tract infections (bronchitis, pneumonia). At their inclusion, all the patients with RD were receiving anti-inflammatory therapy, including 52 taking methotrexate (MT), 14 — leflunomide (LEF), and 13 — MT + tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors. The 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine Pneumo-23 (Sanofi Pasteur, France) was administered in a single dose of 0.5 ml subcutaneously during continuous MT or LEF therapy for the underlying disease or 3–4 weeks before the use of TNF- α inhibitors. Clinical examinations of the patients and conventional laboratory studies were performed during control visits (1, 3, and 12 months after vaccination). The serum levels of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies were measured in 102 patients by enzyme immunoassay using commercial VacciZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay kits (The Binding Site Group Ltd, United Kingdom).

Results and discussion. No clinical and radiological symptoms of pneumonia were recorded in any case during the follow-up period of 12 months. The patients with RD and the control group showed a significant, more than double increase in anti-pneumococcal antibodies 12 months following vaccination. Vaccination was well tolerated: 90 (68%)

patients displayed no adverse events; 37 (28%) had pain, cutaneous swelling and hyperemia up to 2 cm in diameter at the site of injection for vaccination; 6 (4%) had low-grade fever. There were no episodes of a RD exacerbation or any new autoimmune disorders during the follow-up period.

Conclusion. The findings were suggestive of the sufficient immunogenicity and good tolerability of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with RD.

Keywords: rheumatoid arthritis; autoimmune diseases; pneumonia; bronchitis; pneumococcal vaccine; vaccination; coinfections; comorbidity; immunogenicity; efficacy; tolerability.

For reference: Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, et al. Assessment of the immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):586–90 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-586-590>

В последние годы значимость проблемы коморбидных инфекций (КИ) в практической медицине, в частности, в ревматологии, существенно возросла. Это связано с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфичные звенья патогенеза ревматических заболеваний (РЗ). Данные препараты вошли в клиническую практику относительно недавно, в начале XXI в., и продемонстрировали высокую эффективность. Однако более широкое их применение сопровождалось повышением частоты инфекций. На сегодняшний день ведущее место в структуре КИ среди пациентов с РЗ занимают пневмонии. По данным ретроспективного когортного исследования, выполненного британскими учеными, риск инвазивной пневмококковой инфекции (включая пневмонии) значимо нарастал у госпитализированного контингента больных ревматоидным артритом (РА) [отношение шансов (ОШ) 2,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,41–2,52], системной красной волчанкой (СКВ; ОШ=5,0; 95% ДИ 4,6–5,4), узелковым полиартериитом (ОШ=5,0; 95% ДИ 4,0–6,0), системной склеродермией (ССД; ОШ=4,2; 95% ДИ 3,8–4,7), синдромом Шегрена (ОШ=3,2; 95% ДИ 2,9–3,5), анкилозирующим спондилитом (ОШ=1,96; 95% ДИ 1,07–3,3) [1]. В структуре КИ у больных РА частота пневмоний, по данным разных авторов, колеблется от 30 до 43% [2, 3]. Летальность при пневмонии при РЗ в целом составляет 11–22%, при РА – 8–22% [4].

В арсенале врачей имеется достаточное количество противоинфекционных препаратов, но только с их помощью решить все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии и других областях медицины, невозможно. Выходом из этой ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику вакцин. В течение последних 4 лет опубликованы рекомендации по применению различных вакцин при РЗ, изданные рядом научных международных и национальных организаций (включая

Европейскую антиревматическую лигу – EULAR, Американскую коллегию ревматологов – ACR) [5–7].

Однако многие практикующие врачи по-прежнему продолжают рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказание для вакцинации. Такая позиция, вероятно, обусловлена неверной и недостаточной информированностью последних в отношении эффективности и безопасности иммунизации, что является одной из причин низкого охвата вакцинацией больных ревматологического профиля [8–10].

Цель исследования – изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РЗ.

Материал и методы

В открытое проспективное сравнительное исследование включено 133 человека, из них женщин – 102 (76,7%), мужчин – 31 (23,3%), в возрасте от 23 до 76 лет, в том числе 79 больных РА, 16 – ССД, 7 – дерматомиозитом/полимиозитом (ДМ/ПМ), а также 31 испытуемый без системных воспалительных РЗ (контрольная группа). Во всех случаях диагноз РЗ был достоверным в соответствии с существующими критериями, а именно: EULAR/ACR 2010 г. – для РА [11], ACR/EULAR 2013 г. – для ССД [12], А. Bohan и J.B. Peter – для ДМ/ПМ [13, 14]. Дополнительным критерием включения было наличие в анамнезе двух и более случаев острых инфекций нижних дыхательных путей. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. От всех участников исследования было получено информированное согласие.

Критериями исключения являлись: непереносимость компонентов вакцины в анамнезе, симптоматика выраженной печеночной и/или почечной недостаточности, факт пневмококковой вакцинации в течение 3-летнего периода до момента включения в исследование, наличие признаков текущей инфекции дыхательных путей, а также беременность и кормление грудью.

Таблица 1. Характеристика больных РА

Параметры	В целом (n=79)	Группы лечения		
		МТ (n=52)	ЛЕФ (n=14)	иФНОα+МТ (n=13)
Пол: ж./м., n (%)	58 (73) / 21 (27)	35 (67) / 17 (33)	12 (85) / 2 (15)	11 (85) / 2 (15)
Возраст, годы, М±σ	51,07±13,44	50±12,43	55,28±16,7	49,53±13,67
Длительность заболевания, мес, М±σ	80,89±87,92	78,23±93,6	106,5±89,2	63,92±7,24
РФ (+), n (%)	66 (83)	43 (83)	14 (100)	9 (69)
Дозы препаратов, М±σ	–	17±4,56 мг/нед	20 мг/сут	Инфликсимаб – 200 мг 1 раз в 8 нед (n=1); цертолизумаб пэггол – 200 мг 1 раз в 2 нед (n=2); адалимумаб – 40 мг 1 раз в 2 нед (n=9); этанерцепт – 50 мг 1 раз в 2 нед (n=1)
Прием ГК, n (%)	20 (25)	17 (33)	3 (21)	0
Доза ГК в пересчете на преднизолон, мг/сут, М±σ	9,01±3,27	8±3,2	0,8±3,8	–

Примечание. МТ – метотрексат, ЛЕФ – лефлуномид, иФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли α, ГК – глюкокортикоиды.

Таблица 2. Характеристика пациентов с ССД и ДМ/ПМ

Параметры	ССД (n=16)	ДМ/ПМ (n=7)
Пол: ж./м., n (%)	15 (94) / 1 (6)	6 (86) / 1 (14)
Возраст, годы, М±σ	49,87±12,38	55±10
Длительность заболевания, мес, М±σ	158,5±119,20	65,8±50,67
Прием ГК, n (%)	9 (56)	6 (86)
Доза ГК в пересчете на преднизолон, мг/сут, М±σ	8±2,44	7,3±4,32

Характеристика пациентов представлена в табл. 1 и 2.

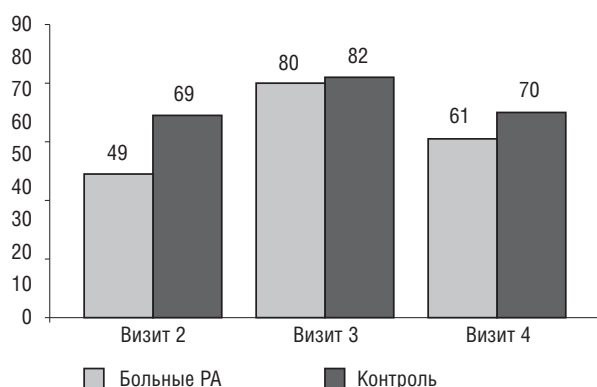
Вакцинацию 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной «Пневмо-23» (Sanofi Pasteur, Франция) проводили однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне продолжения терапии основного заболевания

Таблица 3. Концентрации АТ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Группы	Визит			
	1-й (исходно)	2-й (1 мес)	3-й (3 мес)	4-й (12 мес)
Больные РА (n=72)	82,2 ^{а,б,с} [46; 133,5]	245,71 ^а [145,2; 317,71]	325,5 ^а [265; 450,4]	250,62 ^а [187,7; 316,9]
Контроль (n=30)	100,5 ^{д,е,г} [78; 127,5]	227,01 [135,5; 301]	355,44 ^а [276; 684]	294,87 ^а [202,7; 350,6]

Примечание. ^{а, б, с, д, е, г} — $p < 0,05$ (парное сравнение сывороток).

МТ или ЛЕФ либо за 3–4 нед до назначения иФНОα. При выявлении отягощенного аллергологического анамнеза назначали антигистаминные препараты за 2 дня до и через 2 дня после введения вакцины. Во время контрольных визитов (через 1 мес, 3 мес и 1 год после введения вакцины) проводили клинический осмотр больного, общепринятые клинические и лабораторные исследования. Иммуногенность и безопасность оценивали у всех лиц, включенных в исследование. Уровни антител (АТ) к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Великобритания). Иммунный ответ на вакцину расценивали как достаточный, если уровни пневмококковых антител как минимум в 2 раза превышали исходные на протяжении периода наблюдения. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft, США) с использованием параметрических и непараметрических методов (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона).

**Рис. 1.** Частота более чем двукратного повышения уровня АТ к пневмококковому полисахариду на протяжении периода наблюдения, %

Результаты

В течение периода наблюдения (12 мес) клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае.

У больных РА концентрации пневмококковых антител, по сравнению с исходными показателями, значительно повышались ко второму визиту, достигали максимума к тре-

тьему визиту и несколько снижались к годовичному сроку наблюдения (табл. 3). В группе контроля прослеживалась аналогичная закономерность. В целом при РА уровни иммунного ответа были несколько ниже, чем в контроле, но значительно превышали исходные — более чем в

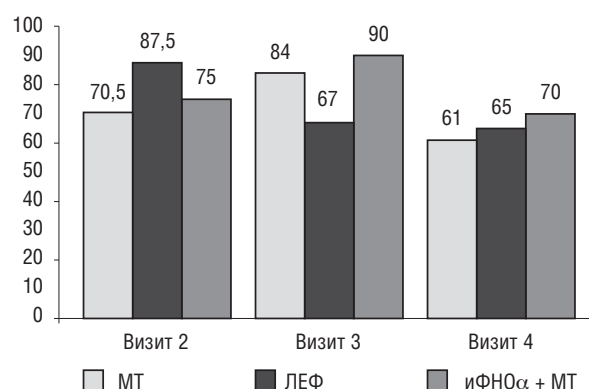
2,5 раза (рис. 1). Аналогичные закономерности наблюдали среди пациентов, получающих различную противовоспалительную терапию (рис. 2).

Переносимость вакцинации была хорошей. У 90 (68%) человек неблагоприятных реакций не было. У 37 (28%) — отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте инъекции вакцины, у 6 (4%) — субфебрилитет. Указанные реакции не имели связи с проводимой терапией, не требовали изменения схем лечения РЗ и полностью регрессировали в течение суток без дополнительных мер.

Индекс активности болезни DAS28 (рис. 3) претерпел значимое снижение у больных РА (в среднем 4,3 и 3,34 во время первого и четвертого визитов соответственно; $p < 0,001$). Эпизодов обострения РА либо ССД, ДМ/ПМ или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения мы не отмечали.

Обсуждение

В соответствии с рекомендациями экспертов EULAR, иммунизация противогриппозной и пневмококковой вакцинами настоятельно рекомендуется всем боль-

**Рис. 2.** Частота достаточного ответа на вакцинацию в зависимости от лечения, %

ным аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку среди них, как упоминалось выше, риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей достаточно высок. На сегодняшний день в ряде исследований подтверждены эффективность и безопасность различных (в том числе вышеупомянутых) вакцин при некоторых РЗ [15, 16]. По мнению шведских авторов [17], указанные данные необходимо распространить среди работников здравоохранения с целью поддержки вакцинации при РЗ (в частности, у больных РА) в соответствии с национальными программами по иммунизации. При этом требуются определенные усилия для лучшей информированности пациентов и врачей относительно необходимости вакцинации [18]. В отечественных публикациях эта проблема освещена явно недостаточно [19].

Результаты нашего исследования позволяют предположить, что 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина может быть эффективным средством предотвращения пневмококковых инфекций у больных РЗ. За время наблюдения у наших больных не было клинически и рентгенологически манифестных инфекций нижних дыхательных путей, одним из наиболее частых возбудителей которых является пневмококк. При опросе пациентов многие отмечали более легкое течение респираторных инфекций за период наблюдения.

В пользу достаточной иммуногенности вакцины говорят стойко высокие уровни иммунного ответа даже на фоне проводимой активной противовоспалительной терапии, включающей цитотоксические препараты и ГИБП. Больные РА, находящиеся на терапии МТ в течение первого года после вакцинации, имели несколько более низкий уровень антител по сравнению с теми, кто получал ЛЕФ и иФНО α + МТ. Также представляются интересными данные, свидетельствующие о более высоком уровне антител у пациентов, находящихся на терапии иФНО α + МТ, что может быть обусловлено механизмом действия иФНО α . Эти результаты соответствуют данным других исследований [20, 21] и требуют дальнейшего накопления материала с целью более детального анализа.

Абсолютное большинство исследований по оценке иммуногенности различных вакцин при РЗ являются краткосрочными (1–3 мес). Однако представляется несомненно важным оценить продолжительность протективного поствакцинального ответа на протяжении более длительного времени. Как свидетельствуют результаты нашего исследования, в течение годовичного срока наблюдения у 61% больных РА сохранялись титры АТ к пневмококковому полисахариду, повышенные более чем в 2 раза от исходного уровня.

В то же время имеются отдельные публикации о том, что у данной категории пациентов не всегда обеспечивается достаточная концентрация антипневмококковых антител в отдаленные сроки [22], в связи с чем высказываются предположения о целесообразности ревакцинации каждые три года, тогда как в инструкции по применению вакцины фигурирует 5-летний срок.

Мы не наблюдали какого-либо негативного влияния вакцинации на течение основного заболевания. Данное обстоятельство позволяет вести речь о возможности вакцинации как в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), так и на фоне активного воспалительного процесса. В идеале больных аутоиммунными воспалительными РЗ было бы желательно

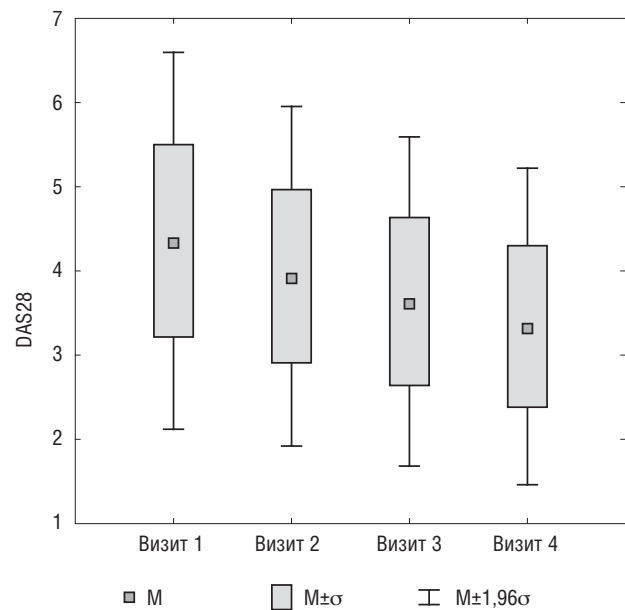


Рис. 3. Динамика индекса DAS28 у больных РА (n=72)

вакцинировать до начала терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Однако в реальной клинической практике это условие в абсолютном большинстве случаев не соблюдается по ряду причин (трудности подбора терапии на начальном этапе, плохая переносимость БПВП, вышеупомянутое негативное отношение врачей к вакцинации и др.). Поэтому возможность иммунизации, в частности пневмококковой вакциной, в активной фазе РЗ при наличии адекватного лечения БПВП и без значимой потери иммунного ответа представляется несомненно важной.

Безопасность исследуемой вакцины также подтверждена значимой положительной динамикой индекса DAS28. Последнее свидетельствует о возможности лучшего контроля за течением болезни, поскольку отсутствие пневмококковых инфекций способствует осуществлению противовоспалительной терапии в непрерывном режиме.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о достаточной иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА. Эффективность и безопасность данной вакцины также продемонстрированы у больных ССД и ПМ/ДМ. «Повышает вакцинация частоту аутоиммунных заболеваний или нет, каково влияние нарастающего числа схем вакцинации, иммунизация в различных возрастных группах, риски совпадающих во времени ассоциаций — это по-прежнему вопросы для обсуждения. В настоящее же время с целью устранения разногласий в медицинском обществе и средствах массовой информации необходимо придерживаться рекомендаций, обеспечивая строгий надзор за их выполнением и сообщая о возможных побочных эффектах» [23]. Несомненно, что в целях определения временных интервалов для ревакцинации, более детальной оценки эффективности и безопасности данной вакцины в зависимости от времени иммунизации, вида лечения РЗ, а также на отдаленных сроках наблюдения необходимы дальнейшие клинические исследования. При этом существует постоянная потреб-

ность в проведении подобных крупномасштабных работ в российской популяции пациентов.

Прозрачность исследования

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

ЛИТЕРАТУРА

- Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(12):1177–81. doi: 10.1136/jech-2011-200168
- Curtis JR, Yang S, Patkar NM, et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among U.S. veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2014;66(7):990–7. doi: 10.1002/acr.22281
- Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2013;65(3):353–61. doi: 10.1002/acr.21812
- Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M, Suomalainen R, et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:273–6. doi: 10.1080/03009740600556258
- Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414–22. doi: 10.1136/ard.2010.137216
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625–39. doi: 10.1002/acr.21641
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):e44–100. doi: 10.1093/cid/cit684
- Lanternier F, Henegar C, Mouthon L, et al. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1047. doi: 10.1136/ard.2007.081703
- Pradeep J, Watts R, Clunie G. Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):837–8. doi: 10.1136/ard.2006.060285
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569–81. doi: 10.1002/art.27584
- Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):476–81. doi: 10.1136/ard.2010.136929
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:344–7. doi: 10.1056/NEJM197502132920706
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:403. doi: 10.1056/NEJM197502292920807
- Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1362–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658
- Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015 May; 74(5):818–22. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427
- Bengtsson C, Kapetanovich MC, Kallberg H, et al. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1831–3. doi: 10.1136/ard.2010.129908
- Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, et al. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine*. 2015 Mar 17;33(12):1446–52. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.065
- Костин МП, Тарасова АА. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. Москва: МДВ; 2009. 252 с. [Kostin MP, Tarasova AA. *Vaksino profilaktika pnevmokokkovoi infektsii i grippa pri autoimunnykh zabolevaniyakh* [Vaccine influenza and pneumococcal infection in autoimmune diseases]. Moscow: MDV; 2009. 252 p.].
- Kapetanovich MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexat, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jan;45:106–11. doi: 10.1093/rheumatology/kei193
- Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1362–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices: Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR*. 2010;59:1102–6.
- Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer JM, et al. Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. *Autoimmun Rev*. 2012;11(8):572–6. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.015

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.

Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита

Новиков А.А.¹, Александрова Е.Н.¹, Герасимов А.Н.², Каратеев Д.Е.¹, Попкова Т.В.¹, Лучихина Е.Л.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии

им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

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

¹V.A. Nasonova

Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov

First Moscow State Medical University, Ministry of Health of

Russia, Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoe

Shosse, Moscow 115522;

²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow

119991

Контакты: Александр Александрович

Новиков;

irramnlab@yandex.ru

Contact: Aleksandr

Novikov;

irramnlab@yandex.ru

Поступила 20.07.15

Регулярный контроль активности заболевания является ключевым компонентом ведения больных ревматоидным артритом (РА). Количественная оценка статуса пациента дает возможность разрабатывать стандартизованные показания для применения противоревматической терапии. **Целью** данной работы стало выявление лабораторных биомаркеров, способных отражать активность РА.

Материал и методы. Обследовано 58 пациентов с РА и 30 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Больные РА были разделены на группы с высокой/умеренной и низкой активностью заболевания по DAS28. Концентрации 30 биомаркеров в сыворотке крови измеряли с использованием иммунонефелометрического метода, иммуноферментного анализа и технологии xMAP.

Результаты и обсуждение. Проведение многофакторного анализа позволило выделить факторы, наиболее связанные с высокой/умеренной активностью РА по DAS28: фактор роста фибробластов 2, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, интерлейкины (ИЛ) 1 α , 6 и 15, фактор некроза опухоли α – и создать прогностическую модель оценки активности РА. По данным ROC-анализа, данная модель обладает отличной диагностической эффективностью при дифференциации высокой/средней активности РА от низкой.

Таким образом, создание независимого от субъективной оценки иммунологического многопараметрического индекса, обладающего более высокой диагностической точностью по сравнению с рутинно используемыми в клинической практике лабораторными показателями, может являться качественно новым этапом в оценке и контроле активности РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; биомаркеры; многопараметрический анализ.

Для ссылки: Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН и др. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):591–5.

USE OF MULTIPARAMETER ANALYSIS OF LABORATORY BIOMARKERS TO ASSESS RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY

Novikov A.A.¹, Aleksandrova E.N.¹, Gerasimov A.N.², Karateev D.E.¹, Popkova T.V.¹, Luchikhina E.L.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

The key component in the management of patients with rheumatoid arthritis (RA) is regular control of RA activity.

The quantitative assessment of a patient's status allows the development of standardized indications for anti-rheumatic therapy. **Objective:** to identify the laboratory biomarkers able to reflect RA activity.

Subjects and methods. Fifty-eight patients with RA and 30 age- and sex-matched healthy donors were examined. The patients were divided into high/moderate and mild disease activity groups according to DAS28. The serum concentrations of 30 biomarkers were measured using immunonephelometric assay, enzyme immunoassay, and xMAP technology.

Results and discussion. Multivariate analysis could identify the factors mostly related to high/moderate RA activity according to DAS28, such as fibroblast growth factor-2, monocyte chemoattractant protein-1, interleukins (IL) 1 α , 6, and 15, and tumor necrosis factor- α and could create a prognostic model for RA activity assessment. ROC analysis has shown that this model has excellent diagnostic efficiency in differentiating high/moderate versus low RA activity.

Conclusion. To create a subjective assessment-independent immunological multiparameter index of greater diagnostic accuracy than the laboratory parameters routinely used in clinical practice may be a qualitatively new step in assessing and monitoring RA activity.

Keywords: rheumatoid arthritis; biomarkers, multiparameter analysis.

For reference: Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, et al. Use of multiparameter analysis of laboratory biomarkers to assess rheumatoid arthritis activity. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):591–5 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-591-595>

Ревматоидный артрит (РА) — гетерогенное заболевание, в основе патогенеза которого лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные и нередко физиологические стимулы [1]. Этим определяется чрезвычайное разнообразие клинических, патологических и иммунологических проявлений, сочетание которых делает

РА похожим на клинко-иммунологический синдром. Современные противоревматические препараты позволяют эффективно подавлять воспалительный процесс и в значительной мере сдерживать прогрессирование болезни, однако их потенциал может быть реализован в полной мере лишь при использовании соответствующей тактики лечения. Регулярный контроль активности заболевания является ключевым компонентом ведения больных РА. Количественная оценка статуса па-

пациента дает возможность разрабатывать стандартизованные показания для применения противоревматической терапии [2]. По мере развития болезни выраженность и удельная значимость ее проявлений могут существенно меняться. Среди них нет единственного параметра, который мог бы дать адекватное представление о степени активности заболевания в целом. Поэтому для ее определения используется сочетание нескольких признаков, характеризующих разные стороны патологического процесса. Большой интерес представляет выделение различных степеней активности РА, которые могли бы стать реальными ориентирами при определении состояния пациента и решении вопроса о тактике лечения. Данный подход был реализован при создании индекса DAS28, который вычисляется по результатам оценки нескольких признаков воспалительной активности:

$$\text{DAS28} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70\ln \text{СОЭ} + 0,014 \text{ОСЗБ},$$

где ЧБС — число болезненных при пальпации суставов (из 28), ЧПС — число припухших суставов (из 28), ОСЗБ — общая оценка состояния здоровья больным в миллиметрах по визуальной аналоговой шкале, СОЭ — скорость оседания эритроцитов по Вестергрену [3, 4]. Высокой активности соответствуют значения DAS28, превышающие 5,1. Низкая активность регистрируется при DAS28 ниже 3,2. Диапазон DAS28 от 3,2 до 5,1 соответствует умеренной активности. Однако эта методика достаточно сложна и требует специальных вычислений [2]. Предполагается, что изменение концентраций лабораторных биомаркеров способно отражать течение патофизиологических процессов при РА. Так, СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ) являются частью таких индексов для оценки активности РА, как DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ и упрощенный индекс активности болезни (Simplified Disease Activity Index — SDAI). Однако данные лабораторные показатели не являются специфичными маркерами воспаления [5–7]. В связи с этим ведется поиск новых протеомных биомаркеров, способных отражать активность данного заболевания. Накопленная информация об особенностях белкового профиля при РА позволила создать для определения активности болезни полученные путем многопараметрического анализа диагностические индексы (МДИ), которые основаны на измерении концентраций биомаркеров, ассоциирующихся с определенной степенью активности заболевания или коррелирующих с компонентами DAS28 [8, 9].

Целью данной работы стало выявление лабораторных биомаркеров, способных отражать активность РА.

Материал и методы

Обследовано 58 пациентов с РА: 46 женщин и 12 мужчин; медиана [25-й; 75-й перцентили]: возраста — 49 [47; 58] лет, длительности РА — 48 [28; 120] мес, DAS28 — 4,8 [3,85; 5,8], — а также 30 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Больные РА были разделены на группы с высокой/умеренной и низкой активностью заболевания по DAS28. Все образцы исследуемого биологического материала хранили при -70 °С. Интервал между процедурой взятия крови и замораживанием образцов сывороток составлял <30 мин. Концентрация 30 биомаркеров в сыворотке крови измеряли с использованием: иммунонефелометрического метода (СРБ), иммуноферментного анализа (анти-

тела к циклическому цитруллинированному пептиду — АЦЦП, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину — АМЦВ) и технологии xMAP (антагонист рецептора интерлейкина 1 — ИЛ1ра, интерлейкины — ИЛ: 1β, 1α, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 17, фактор роста фибробластов 2 — ФРФ2, зотаксин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — Г-КСФ, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор — ГМ-КСФ, интерферон γ — ИФНγ, ИФНγ-индукцибельный белок — ИБ10), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 — МХБ1, макрофагальный белок воспаления 1α — МБВ1α, МБВ1β, тромбоцитарный фактор роста ВВ — ТФР-ВВ, фактор некроза опухоли α — ФНОα, васкулоэндотелиальный фактор роста — ВЭФР.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программного комплекса EpiInfo 7.0, рекомендованного для использования в медико-биологических приложениях (www.cdc.gov). Обработка результатов включала общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для проверки корректности использования методов параметрической статистики анализировали формы распределения переменных. В случае их некомпактности использовали аналогичные методы непараметрической статистики [10]. Результаты представлены в виде медианы (Me) и [25-го; 75-го перцентилей]. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Прогноз значений одной переменной по другим проводили при помощи многофакторного анализа, при котором прогноз показателя ϵ по показателям $\eta_1, \dots, \eta_n$ осуществляется в виде:

$$\epsilon_{\text{прогноз}} = c + \sum_{k=1}^n b_k \cdot \eta_k.$$

Коэффициенты b_k в приведенных таблицах называются нестандартизованными коэффициентами. Для сравнительного анализа вклада факторов в прогностическую модель приведены таблицы стандартизованных коэффициентов k , определяемых как:

$$\beta_k = b_k \cdot \frac{\sigma(\epsilon)}{\sigma(\eta_k)},$$

а также статистическая достоверность (p) их отличия от нуля. Оценка диагностической точности определения биомаркеров РА осуществлялась путем расчета операционных характеристик теста: диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), предсказательной ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результатов (ПЦОР) оценки площади под ROC-кривой (ППК) [11]. Для измерения степени согласованности результатов определения активности РА различными методами использовался коэффициент каппа (κ) Коэна [12].

Результаты

В сыворотках больных РА концентрации большинства биомаркеров достоверно превышали таковые в группе здоровых доноров, исключение составили ФРФ, Г-КСФ, МХБ1β, ТФР-ВВ. Группа пациентов с высокой/умеренной активностью заболевания достоверно отличалась более высокими уровнями ФРФ2, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ13, ИЛ15, ИБ10, ФНОα от больных с низкой активностью (табл. 1).

Проведение многофакторного анализа позволило выделить факторы, наиболее «связанные» с высокой/умеренной активностью РА по DAS28: ФРФ2, МХБ1, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ15, ФНОα. Полученные данные позволили соз-

Таблица 1 Концентрации биомаркеров при РА в зависимости от степени активности заболевания и у здоровых доноров, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	РА	Активность РА		Контроль (n=30)
	все пациенты (n=58)	высокая / умеренная (n=48)	низкая (n=10)	
DAS28	4,8 [3,85; 5,8]	5,1 [4,5; 5,9]	2,9 [2,8; 3,1]	–
IgM PФ ¹	36,5 [1,3; 142,5]*	34,7 [0,1; 194,9]*	36,5 [12,9; 127,5]*	0,1 [0,1; 0,1]
АЦЦП ²	27,1 [0,5; 100,0]*	27,1 [0,5; 100,0]*	21,95 [0,3; 100,0]*	0,1 [0,1; 0,1]
АМЦВ ³	39,6 [3,2; 243,5]*	36,2 [2,5; 219,9]*	98,0 [38,6; 243,5]*	0,2 [0,2; 0,2]
СРБ ¹	10,2 [4,9; 33,5]*	15,1 [6,2; 36,4]*	8,8 [3,8; 13,3]*	0,9 [0,5; 1,2]
ИЛ1β ⁴	4,6 [3,4; 8,9]*	4,9 [3,7; 13,9]***	3,3 [2,5; 4,3]	4,07 [2,61; 7,57]
ИЛ1ра ⁴	220,9 [148,3; 3761,6]*	244,7 [152,4; 4891,9]*	166,6 [90,5; 668,7]	150,6 [111,2; 1082,8]
ИЛ2 ⁴	25,1 [10,3; 221,9]*	36,7 [11,3; 521,1]*	14,75 [10,05; 49,3]	10,8 [5,5; 37,5]
ИЛ4 ⁴	6,1 [0,8; 9,6]*	6,3 [0,8; 12,1]*	3,75 [0,3; 6,7]	3,3 [0,2; 8,9]
ИЛ5 ⁴	5,2 [3,5; 11,1]*	5,4 [3,6; 13,2]*	4,5 [1,2; 5,25]	2,9 [0,2; 9,5]
ИЛ6 ⁴	44,0 [21,7; 257,6]*	55,3 [25,2; 317,4]***	24,8 [9,1; 54,7]*	7,8 [4,5; 33,5]
ИЛ7 ⁴	22,0 [4,4; 52,5]*	25,5 [6,3; 60,3]*	17,4 [1,6; 21,5]	8,15 [0,5; 76,5]
ИЛ8 ⁴	14,8 [6,7; 19,1]*	15,3 [7,1; 19,1]*	10,6 [2,4; 15,6]	12,5 [4,8; 28,15]
ИЛ9 ⁴	102,1 [51,8; 509,6]*	102,1 [42,9; 425,1]*	122,65 [72,7; 600,6]*	34,2 [26,3; 186,2]
ИЛ10 ⁴	48,2 [14,0; 130,4]*	61,8 [17,5; 189,0]***	28,32 [6,9; 74,9]	13,2 [5,8; 411,3]
ИЛ12 ⁴	12,3 [6,1; 74,0]*	14,6 [6,5; 136,5]*	10,05 [4,2; 17,9]	5,8 [2,2; 27,6]
ИЛ13 ⁴	27,1 [17,0; 64,3]*	29,6 [17,7; 82,5]*	17,5 [8,7; 28,5]	16,7 [9,9; 63,3]
ИЛ15 ⁴	19,3 [5,8; 57,8]*	24,7 [8,7; 86,8]***	7,06 [3,9; 19,4]	6,7 [3,9; 40,8]
ИЛ17 ⁴	83,3 [21,9; 120,5]*	88,0 [22,5; 126,9]*	74,3 [10,5; 103,8]	22,87 [5,23; 385,67]
Эотаксин ⁴	384,9 [80,4; 1260,8]*	469,8 [78,1; 1590,2]*	163,5 [118,1; 192,5]	102,41 [19,39; 1247,91]
ФРФ2 ⁴	34,4 [23,2; 54,6]	37,0 [28,3; 62,6]***	15,8 [7,3; 21,6]	27,25 [19,3; 70,1]
Г-КСФ ⁴	12,4 [2,7; 31,9]	14,0 [2,7; 33,9]**	2,5 [0,3; 16,3]	10,9 [2,4; 31,5]
ГМ-КСФ ⁴	94,3 [48,6; 920,1]*	14,0 [2,7; 33,9]	79,2 [55,2; 171,6]*	39,9 [21,6; 182,1]
ИФНγ ⁴	1369,3 [197,8; 10 155,7]*	1521,9 [197,8; 10 896,4]*	989,6 [149,5; 3563,7]	285,35 [112,2; 2342,6]
ИБ10 ⁴	7733,1 [754,2; 13 252,8]*	8302,6 [770,0; 16 721,7]***	4922,6 [364,9; 10 115,25]	717,8 [188,7; 17 831,0]
МХБ1	84,6 [28,4; 249,2]	108,0 [42,5; 294,1]*	28,1 [13,3; 60,0]	48,6 [22,3; 248,5]
МБВ1α ⁴	20,2 [10,4; 24,2]*	20,9 [10,2; 28,1]*	17,5 [11,3; 20,5]	10,8 [8,8; 37,2]
МБВ1β ⁴	76,1 [46,9; 133,1]	80,4 [52,9; 135,0]	59,4 [28,5; 81,7]	66,0 [49,4; 153,3]
ТФР-ВВ	31 266,5 [8029,9; 65 112,0]	31 594,5 [8974,0; 65 322,2]	26 274,3 [7207,7; 44 078,4]	26 024,5 [5854,8; 93 646,9]
ФНОα ⁴	76,5 [47,4; 144,7]*	80,7 [48,9; 211,5]***	53,9 [27,4; 64,3]	38,9 [17,2; 98,0]
ВЭФР ⁴	494,6 [131,8; 1477,5]*	616,1 [194,7; 1914,8]*	318,6 [30,8; 524,0]	205,6 [63,85; 2887,4]

Примечание. * – $p < 0,05$ по отношению к здоровым донорам, ** – по отношению к больным с низкой активностью РА. Методы определения: ¹ – ИММ (Siemens, ФРГ); ² – ИФА (Axis-Shield, Великобритания); ³ – ИФА (ORGENTEC Diagnostika, ФРГ), ⁴ – xMAP (Bio-Rad, США).

дать прогностическую модель оценки активности РА, рассчитываемую по следующей формуле:

$$-0,0413 + 0,006 \cdot (\text{ФРФ2}) + 0,006 \cdot (\text{ИЛ1}\beta) + 0,005 \cdot (\text{МХБ1}) - \\ - 0,004 \cdot (\text{ФНО}\alpha) + 0,002 \cdot (\text{ИЛ6}) - 0,007 \cdot (\text{ИЛ15}).$$

Концентрации цитокинов выражаются в значениях рангов их концентраций, результат расчета – в условных единицах. Коэффициент корреляции значений полученной прогностической модели и DAS28 составил 0,38 ($p < 0,05$). По данным ROC-анализа, данная модель обладает «отличной» диагностической эффективностью при дифференциации высокой/средней активности РА от низкой [ППК=0,94; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,88–1,0]. В качестве точки отсечения (cut off) выбрано значение 0,652 (табл. 2).

Обсуждение

В ходе прогрессирования РА в периферической крови происходит достоверное изменение уровней аутоантител, острофазовых белков и цитокинов, принадле-

жащих ко всем основным функциональным классам [13, 14]. Развитие протеомных технологий, позволяющих одновременно определять множество биомаркеров в одном образце биоматериала, позволило перейти к созданию МДИ. Теоретически МДИ должен являться объективным критерием, основанным только на лабораторных биомаркерах, и, отражая развитие иммунопатологических процессов при РА, служить важным дополнением к клинической оценке активности заболевания [9]. В зарубежной литературе описано два МДИ, созданных для оценки активности РА и способных определить наличие высокой/умеренной и низкой активности РА. Первый основан на связи изменения плазменных концентраций ИЛ6, МБВ3, трансформирующего ростового фактора α (ТРФα), хемокина CXCL13, макрофагального колоние-стимулирующего фактора (М-КСФ) и 4-1ВВ лиганда со степенями активности РА (ППК=0,89) [8]. При создании второго (Vectra DA) учитывалась ассоциация сывороточных концентраций: молекулы адгезии сосудистого эндо-

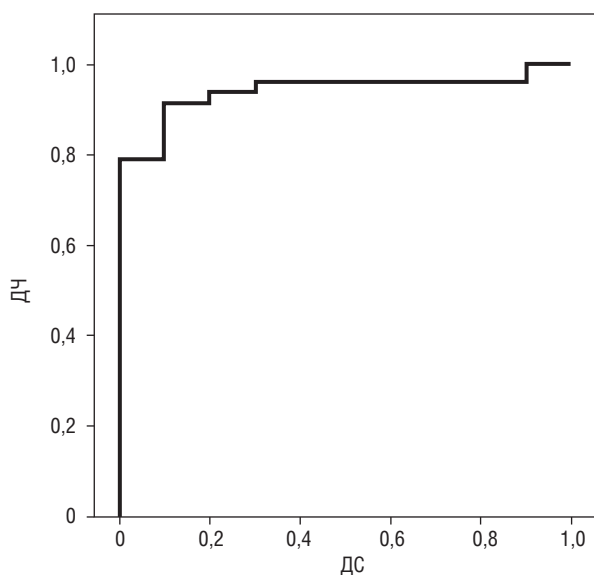
Таблица 2 Диагностическая точность МДИ для определения активности РА

Показатель	ППК (95% ДИ)	ДЧ, %	ДС, %	ПЦПР	ПЦОР	κDAS28
Прогностическая модель	0,93 (0,87–1,00)	91,7	90,0	97,7	64,3	0,68
ФРФ2	0,82 (0,66–0,97)	87,5	80,0	97,7	64,3	0,20
МХБ1	0,75 (0,60–0,89)	68,8	70,0	89,2	28,6	0,32
ИЛ1β	0,77 (0,62–0,93)	77,1	70,0	92,3	36,8	0,33
ИЛ6	0,71 (0,55–0,87)	60,0	60,0	88,2	25,0	0,14
ИЛ15	0,71 (0,56–0,86)	72,9	70,0	92,1	35,0	0,31
ФНОα	0,73 (0,58–0,88)	62,5	80,0	93,8	30,8	0,26

теля первого типа (VCAM1), эпидермального фактора роста (ЭФР), ВЭФР, ИЛ6, рецептора ФНО 1-го типа, матричных металлопротеиназ 1, 3, хрящевого гликопротеина 39, лептина, резистина, сывороточного амилоидного белка А и СРБ с компонентами DAS28 (ППК=0,71) [9]. Величина коэффициента корреляционной связи с DAS28 ни у одного из МДИ, включая описанный в настоящей работе, не поднималась выше средней [15]. Однако все МДИ обладают диагностической точностью, лежащей в границах «хорошая–отличная», и она превышает таковую для каждого маркера, включенного в соответствующий индекс, что свидетельствует в пользу эффективности применения для оценки активности РА многопараметрических прогностических моделей (см. рисунок).

Вошедшие в МДИ биомаркеры отражают основные звенья иммунопатогенеза РА. Среди провоспалительных цитокинов центральное место в развитии синовиального воспаления, прогрессирующей костной деструкции и системных проявлений при РА занимают ФНОα, ИЛ6 и ИЛ1β [16]. ФНОα продуцируется макрофагами синовиальной ткани, и его максимальная концентрация достигается в активную стадию заболевания. Основными патогенетическими эффектами ФНОα являются увеличение продукции фактора дифференцировки остеокластов – лиганда рецептора активатора ядерного фактора κВ (RANKL), отвечающего за резорбцию костной ткани, а также индукция гиперэкспрессии молекул адгезии, металлопротеиназ, коллагеназ, хемокинов и простагландин [17]. ИЛ1β – один из важнейших медиаторов воспа-

ления при РА. Отмечается значительное увеличение его продукции в синовиальной ткани, с последующим ростом концентрации в синовиальной жидкости и сыворотке крови, коррелирующей с активностью заболевания [18, 19]. ИЛ1β стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга, рост и дифференцировку лимфоцитов, участвует в запуске ассоциированного с синовитом неоваскуляризации, активирует макрофаги. ИЛ1β способен индуцировать синтез многих других цитокинов, хемокинов, матричных металлопротеиназ и ферментов, способствующих разрушению хряща и костной ткани. Участие ИЛ1β в патогенезе РА подтверждено его способностью усиливать тяжесть коллаген-индуцированного артрита и при интраартикулярном введении вызывать артритоподобные изменения [20]. Патологическое действие ИЛ6 при РА состоит в стимуляции пролиферации В-клеток, секреции иммуноглобулинов, синтеза СРБ, дифференцировке плазматических клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. Повышение уровня ИЛ6 коррелирует с активностью РА, титрами ревматоидного фактора, лейкоцитарной инфильтрацией синовиальной ткани и тяжестью деструктивного поражения суставов [21]. ИЛ6 принимает участие в развитии окколосуставного остеопороза и суставной деструкции через влияние на дифференцировку остеокластов, увеличение активности протеолитического фермента агреканазы и ускорения деградации протеогликанов [22]. ИЛ15 при РА способен напрямую стимулировать продукцию ФНОα синовиальными Т-клетками и опосредованно участвовать в усилении синтеза ФНОα макрофагами [23]. ФРФ2 является членом семейства гепарин-связывающих ростовых факторов. При РА наблюдается значительное увеличение его концентрации в синовиальной жидкости, ассоциирующееся с тяжестью течения заболевания [24]. ФРФ2 усиливает пролиферацию синовиальных фибробластов и, обладая способностью увеличивать синтез ВЭФР, стимулирует ангиогенез. Кроме этого, связываясь с рецептором (ФРФР1) на синовиальных фибробластах и активируя ERK-киназу, он ускоряет созревание остеокластов, опосредованное RANKL и молекулой межклеточной адгезии 1, приводящее к развитию костной резорбции [25]. МХБ1 синтезируется макрофагами, фибробластами, эндотелиальными и опухолевыми клетками в ответ на стимуляцию ИЛ6, ФНОα и ИЛ1β. МХБ1 участвует в патогенезе заболеваний, характеризующихся мононуклеарной инфильтрацией, включая РА [26]. Кроме этого, существуют данные, позволяющие считать МХБ1 одним из основных провоспалительных медиаторов при РА [27]. Следует отметить, что во всех МДИ используется оценка содержания в периферической крови провоспалительных цитокинов, хемокинов и ростовых факторов, отражающего в свою очередь про-



ROC-кривая для МДИ при определении степени активности РА

цессы рекрутинга, активации и реализации клетками эффекторных функций, без которых невозможно развитие аутоиммунного воспалительного процесса при РА. Эти данные позволяют предположить, что измерение концентраций представителей именно этих функциональных классов цитокинов дает возможность наиболее точно оценивать активность заболевания.

Таким образом, создание независимого от субъективной оценки иммунологического МДИ, обладающего более высокой диагностической точностью, по сравнению с рутинно используемыми в клинической практике индексами, может являться качественно новым этапом в оценке и контроле активности РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331].
2. Олюнин ЮА. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):9–13 [Olyunin YuA. Assessment of the status of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):9–13 (In Russ.)].
3. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44–8. doi: 10.1002/art.1780380107
4. Van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1845–50. doi: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1845::AID-ART17>3.0.CO;2-K
5. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%–45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol*. 2009;36:1387–90. doi: 10.3899/jrheum.080770
6. Rhodes B, Merriman ME, Harrison A, et al. A genetic association study of serum acute-phase C-reactive protein levels in rheumatoid arthritis: implications for clinical interpretation. *PLoS Med*. 2010 Sep;7(9):e1000341. doi: 10.1371/journal.pmed.1000341
7. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:814–9.
8. Rioja I, Hughes FJ, Sharp CH, et al. Potential novel biomarkers of disease activity in rheumatoid arthritis patients: CXCL13, CCL23, transforming growth factor alpha, tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, and macrophage colony-stimulating factor. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2257–67. doi: 10.1002/art.23667
9. Centola M, Cavet G, Shen Y, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2013;8(4):e60635. Published online 2013 Apr 9. doi: 10.1371/journal.pone.0060635
10. Герасимов АН. Медицинская статистика (учебное пособие). Москва: Медицинское информационное агентство; 2007. 475 с. [Gerasimov AN. *Meditsinskaya statistika (uchebnoe posobie)* [Medical Statistics (Tutorial)]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2007. 475 p.].
11. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Москва; 2012. С. 6–9 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. *Sovremennyye standarty laboratornoi diagnostiki revmaticheskikh zabolevaniy* [Modern standards of laboratory diagnosis of rheumatic diseases]. Moscow; 2012. P. 6–9].
12. Cohen JA. Coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Measurement*. 1960;20:37–46. doi: 10.1177/001316446002000104
13. Doherty NS, Littman BH, Reilly K, et al. Analysis of changes in acute-phase plasma proteins in an acute inflammatory response and in rheumatoid arthritis using two-dimensional gel electrophoresis. *Electrophoresis*. 1998;19(2):355–63. doi: 10.1002/elps.1150190234
14. Hueber W, Tomooka BH, 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
15. Eastman PS, Manning WC, Qureshi F, et al. Characterization of a multiplex, 12-biomarker test for rheumatoid arthritis. *J Pharm Biomed Anal*. 2012 Nov;70:415–24. doi: 10.1016/j.jpba.2012.06.003
16. Choy EH. 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.
17. 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
18. Dinarello CA. Interleukin-1 beta, interleukin-18, and the interleukin-1 beta converting enzyme. *Ann NY Acad Sci*. 1998;29(856):1–11. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb08307.x
19. Hom JT, Bendele AM, Carlson DG. In vivo administration with IL-1 accelerates the development of collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol*. 1988;141(3):834–41.
20. Vinuesa CG, Cook MC. The molecular basis of lymphoid architecture and B cell responses: implications for immunodeficiency and immunopathology. *Curr Mol Med*. 2001;1(6):689–725. doi: 10.2174/1566524013363276
21. Kotake S, Sato K, Kim KJ, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res*. 1996;11:88–95. doi: 10.1002/jbmr.5650110113
22. Dasgupta B, Corkill M, Kirkham B, et al. Serial estimation of interleukin 6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1992;19(1):22–5.
23. McInnes IB, Leung BP, Sturrock RD, et al. Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor- α production in rheumatoid arthritis. *Nat Med*. 1997;3(2):189–95. doi: 10.1038/nm0297-189
24. Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, et al. Fibroblast growth factor-2 determines severity of joint disease in adjuvant-induced arthritis in rats. *J Immunol*. 2002;168(1):450–7. doi: 10.4049/jimmunol.168.1.450
25. Nakano K, Okada Y, Saito K, Tanaka Y. Induction of RANKL expression and osteoclast maturation by the binding of fibroblast growth factor 2 to heparan sulfate proteoglycan on rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2004;50(8):2450–8. doi: 10.1002/art.20367
26. Koch AE, Kunkel SL, Harlow LA, et al. Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1992;90(3):772–9. doi: 10.1172/JCI115950
27. Cho ML, Yoon BY, Ju JH, et al. Expression of CCR2A, an isoform of MCP-1 receptor, is increased by MCP-1, CD40 ligand and TGF- β in fibroblast like synoviocytes of patients with RA. *Exp Mol Med*. 2007;39(4):499–507. doi: 10.1038/emmm.2007.55

Связь клинических проявлений и ультразвуковых признаков воспаления у пациентов с ревматоидным артритом

Алексеева О.Г.¹, Северинова М.В.¹, Демидова Н.В.¹, Александрова Е.Н.¹, Новиков А.А.¹, Лучихина Е.Л.¹, Каратеев Д.Е.¹, Волков А.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии

им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

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

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

Контакты: Александр Витальевич Волков; sandyvilk@yahoo.com

Contact: Aleksandr Volkov; sandyvilk@yahoo.com

Поступила 06.10.15

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных (системных) проявлений. Основная цель терапии РА — достижение низкой активности заболевания или клинической ремиссии. Ультразвуковое исследование (УЗИ) с применением энергетического доплера (ЭД) позволяет достоверно отличать «активный» синовит (гиперваскуляризация синовиальной оболочки) от «неактивной» пролиферации синовиоцитов. **Целью** исследования было изучение связи между ультразвуковыми признаками «активного» воспаления и клинико-лабораторными показателями активности у пациентов с РА.

Материал и методы. В исследование включены больные с РА, наблюдавшиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках первого российского стратегического исследования фармакотерапии РА — РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексаАта и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите). Обследовано 105 больных РА (средний возраст 51 год), среди которых 80% были позитивны по ревматоидному фактору (РФ), а 75% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Всем больным в качестве первого БПВП была назначена подкожная форма метотрексата (метод-жект, MEDAC, Германия) в начальной дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 20–25 мг/нед. В дальнейшем к терапии при необходимости присоединяли генно-инженерные биологические препараты. Клинические и лабораторные показатели анализировали непосредственно перед началом терапии, а затем через 12, 24, 36 и 48 нед лечения. Эффективность терапии оценивали с использованием критериев Европейской антиревматической лиги (EULAR) и индексов активности DAS28, CDAI и SDAI. УЗИ кистей и стоп 8 суставных зон (запястья, II, III пястно-фаланговых, II, III проксимальных межфаланговых, II, V плюснефаланговых суставов) клинически доминирующей стороны проводилось всем пациентам перед началом лечения, а также на 12, 24, 36, 48-й неделях от начала терапии. Проводилась полуколичественная оценка в режиме серой шкалы (СШ) и ЭД согласно критериям OMERACT.

Результаты и обсуждение. Обнаружены слабые корреляционные связи между параметрами УЗИ и индексами DAS28, SDAI, CDAI. Через 48 нед терапии признаки «активного» синовита по данным ЭД отсутствовали у 54 больных, сохранялись — у 51. Были проанализированы различия клинических, лабораторных и ультразвуковых показателей в зависимости от выявления по данным УЗИ «активного» воспаления через 48 нед лечения. Для показателей СШ и ЭД достоверные различия прослеживались в течение всего периода наблюдения; на 12-й и 48-й неделях терапии выявлялись различия и для уровня СРБ. Различий по клиническим индексам активности обнаружено не было.

Заключение. Исследование подтверждает важную роль УЗИ для оценки активности синовита при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; индексы активности; ультразвуковое исследование; энергетический доплер; ремиссия.

Для ссылки: Алексеева ОГ, Северинова МВ, Демидова НВ и др. Связь клинических проявлений и ультразвуковых признаков воспаления у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):596–602.

ASSOCIATION BETWEEN CLINICAL MANIFESTATIONS AND ULTRASONIC SIGNS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Alekseeva O.G.¹, Severinova M.V.¹, Demidova N.V.¹, Aleksandrova E.N.¹, Novikov A.A.¹, Luchikhina E.L.¹, Karateev D.E.¹, Volkov A.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune rheumatic disease characterized by chronic inflammation of the synovial membrane and a wide range of extra-articular (systemic) manifestations. The main goal of RA therapy is to achieve low disease activity or clinical remission. Power Doppler (PD) ultrasonography (USG) can significantly distinguish between active synovitis (hypervascularization of the synovial membrane) and inactive synovial proliferation. Objective: to investigate the association between the ultrasonic signs of active inflammation and the clinical and laboratory parameters of disease activity in patients with RA.

Subjects and methods. The investigation included RA patients followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology within the first Russian strategic study of pharmacotherapy for RA — REMARCA (Russian investigation of Methotrexate and biologicals for early active Arthritis). A total of 105 RA patients (mean age 51 years), among whom 80% were rheumatoid factor (RF)-positive and 75% were anti-cyclic citrullinated peptide (ACCP)-positive, were examined. In all the patients, methotrexate (metoject, MEDAC, Germany) as the first disease-modifying anti-rheumatic drug was subcutaneously injected in an initial dose of 10 mg/week with its rapid escalation up to 20–25 mg/week. Then the therapy was added by biologicals as the need arose. The clinical and laboratory parameters were analyzed immediately before and then 12, 24, 36, and 48 weeks following treatment. Therapeutic efficacy was evaluated using the European League Against Rheumatism (EULAR) criteria and activity indices (DAS28, CDAI, and SDAI). USG of eight articular areas (the wrist, second and third metacarpophalangeal, second and third proximal interphalangeal, second and fifth metatarsophalangeal articulations) in the hand and foot of the clinically dominant side was carried out in all the patients prior to treatment and at 12, 24, 36, and 48 weeks after its

initiation. Semiquantitative gray-scale (GS) assessment and PD USG were performed according to the OMERACT criteria.

Results and discussion. Weak correlations were found between USG parameters and DAS28, SDAI, and CDAI. After 48-week therapy, the signs of active synovitis were absent in 54 patients and persisted in 51, as evidenced by PD USG. The differences in clinical, laboratory, and ultrasonic parameters were analyzed in relation to USG evidence for active inflammation following 48 weeks of treatment. There were significant differences in GS and PD scores throughout the follow-up period; there were also differences in C-reactive protein levels at 12 and 48 weeks of therapy. No differences were found in clinical activity indices.

Conclusion. The investigation provides support for the important role of USG in assessing the activity of synovitis in RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; activity indices; ultrasound study; power Doppler; remission.

For reference: Alekseeva OG, Severinova MV, Demidova NV, et al. Association between clinical manifestations and ultrasonic signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):596–602 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-596-602>

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных (системных) проявлений [1]. Основная цель терапии РА — достижение низкой активности заболевания или клинической ремиссии [2, 3].

Для оценки выраженности воспаления и эффективности проводимой терапии у пациентов с РА наряду с клинико-лабораторными индексами широко применяется ультразвуковое исследование (УЗИ) с использованием энергетического доплера (ЭД), позволяющее достоверно отличать «активный» синовит (гиперваскуляризацию синовиальной оболочки) от «неактивной» пролиферации синовиоцитов [4–6]. Однако значение УЗИ суставов в качестве «инструмента» ранней диагностики, оценки активности, прогрессирования деструкции суставов и эффективности терапии является предметом интенсивного изучения, а полученные результаты нередко противоречивы. Установлено, что у пациентов с РА клиническая ремиссия по стандартизованным клинико-лабораторным индексам не всегда соответствует критериям ультразвуковой ремиссии и у многих больных отмечаются признаки субклинического синовита [7]. В другом исследовании выявлено наличие васкуляризации синовиальной оболочки суставов, несмотря на клиническую ремиссию по DAS28 [8]. По данным ряда авторов, отмечена связь между «субклиническим» синовитом, выявляемым с использованием УЗИ, и прогрессированием деструкции суставов [9, 10]. Использование ультразвуковых режимов «серой» шкалы (СШ) и ЭД значительно увеличивает возможность обнаружения субклинического «активного» синовита у пациентов с РА, находящихся в клинической ремиссии [7, 9–12]. Материалы нашего предыдущего исследования свидетельствуют о связи между «активностью» синовита по данным УЗИ с ЭД и лабораторными биомаркерами воспаления, такими как интерлейкин 6 (ИЛ6) и фактор некроза опухоли α (ФНО α) [13], играющими фундаментальную роль в развитии воспаления суставов при РА.

Целью настоящего исследования была характеристика синовита по данным УЗИ в зависимости от клинико-лабораторных проявлений активности РА, определяемых с использованием стандартизованных индексов на фоне терапии.

Материал и методы

В исследование включено 105 больных РА, достоверным по критериям Американской коллегии ревма-

тологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках программы РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите) [14, 15]. Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в табл. 1. Всем больным в качестве первого базисного противовоспалительного препарата (БПВП) была назначена подкожная форма метотрексата (МТ) — методжект (MEDAC, Германия) в начальной дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 20–25 мг/нед. В случае отсутствия ремиссии через 3 мес назначались генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в большинстве случаев — ингибитор ФНО α адалимумаб, реже — цертолизумаб пэгол. Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка), а затем через 12, 24, 36 и 48 нед лечения. Для оценки эффективности терапии использовали критерии EULAR [16] и индексы активности DAS28, CDAI и SDAI [17]. Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч), сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Количественное определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (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).

УЗИ кистей и стоп 8 суставных зон (запястья, II, III

поястно-фаланговых, II, III проксимальных межфаланговых, II, V плюснефаланговых суставов) клинически доминирующей стороны проводили на аппаратах Logiq 9 (GE, США) и MyLabTwice (ESAOTE, Италия) с использованием мультисекторного линейного датчика (10–18 МГц) с техникой ЭД, параметры которого были адаптированы для регистрации низкоскоростных потоков (PRF 300–600 Гц, низкий фильтр, динамический диапазон — 20–40 дБ). Ультразвуковыми признаками синовита являлись внутрисуставной выпот и пролиферация синовиальной оболочки по данным СШ (В-режим), а также гиперваскуляризация синовиоцитов в режиме ЭД согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с РА (n=105)

Параметры	Показатели
Возраст, годы	51 [23; 73]
ЧПС	9 [0; 23]
ЧБС	10 [0; 26]
DAS28	5,65 [3,23; 8,53]
SDAI	33,7 [2,95; 72,1]
CDAI	29,95 [2; 62]
СОЭ, мм/ч	31,9 [0; 100]
СРБ, мг/л	27,9 [6,7; 48,5]
Счет СШ	8,13 [0; 26]
Счет ЭД	4,32 [0; 23]

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4, 5 данные представлены в формате: медиана [25-й; 75-й перцентили]. ЧПС — число припухших суставов, ЧБС — число болезненных суставов.

Таблица 2. Динамика клинических, лабораторных и ультразвуковых параметров в процессе динамического 12-месячного наблюдения

Показатель	Базальный	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
DAS28	5,63 [4,9; 6,49]	4,35 [3,39; 5,06]	3,19 [2,41; 4,13]	2,9 [2,25; 3,99]	2,76 [1,98; 4,09]
SDAI	32,3 [20,9; 43,97]	14,76 [9,1; 28,19]	7,33 [3,56; 17,42]	6,5 [2,47; 12,42]	5,39 [1,83; 12,95]
CDAI	28,65 [19,75; 39,5]	13,55 [7,8; 26]	7,00 [3,25; 16,5]	6 [2,0; 11,9]	4,05 [1,5; 11,8]
ЧБС	10 [6; 16]	4 [2; 10]	2 [0; 5]	1,5 [0; 4]	1 [0; 3,5]
ЧПС	8 [5; 12]	3,5 [2; 7]	1,5 [0; 3]	1 [0; 2]	1 [0; 2]
СОЭ, мм/ч	30 [8; 51,5]	14 [4; 27]	12 [0; 26]	14,5 [2; 28]	13 [5,5; 29,5]
СРБ, мг/л	17 [0,25; 39,6]	3,5 [0,4; 9,6]	1,75 [0; 5,25]	1,85 [0; 6,75]	2,9 [0,2; 8,25]
СШ, баллы	7 [4,5; 10]	6 [3; 8]	4 [2,0; 7]	5 [2,0; 7,0]	4 [2,0; 7,0]
ЭД, баллы	2 [1,0; 6,0]	2 [1,0; 4,0]	1 [0,0; 3,0]	1 [0,0; 2,0]	0 [0,0; 2,0]

Таблица 3. Взаимосвязь ультразвуковых признаков воспаления с клиническими и лабораторными показателями активности РА

Счет по УЗИ	DAS28	SDAI	CDAI	ЧБС	ЧПС	СРБ	СОЭ
ЭД исходно	0,28 (p=0,006)	0,28 (p=0,007)	0,24 (p=0,007)	0,18 (p=0,08)	0,29 (p=0,007)	0,36 (p=0,000)	0,27 (p=0,009)
СШ исходно	0,1 (p=0,34)	0,19 (p=0,07)	0,17 (p=0,1)	0,16 (p=0,12)	0,28 (p=0,007)	0,27 (p=0,008)	0,14 (p=0,18)
ЭД 12 нед	0,19 (p=0,07)	0,19 (p=0,07)	0,18 (p=0,09)	0,19 (p=0,07)	0,24 (p=0,02)	0,22 (p=0,03)	0,25 (p=0,02)
СШ 12 нед	0,2 (p=0,054)	0,2 (p=0,054)	0,19 (p=0,07)	0,22 (p=0,035)	0,27 (p=0,01)	0,12 (p=0,25)	0,12 (p=0,25)
ЭД 24 нед	0,11 (p=0,31)	0,11 (p=0,28)	0,15 (p=0,16)	0,06 (p=0,56)	0,14 (p=0,19)	0,32 (p=0,002)	0,2 (p=0,06)
СШ 24 нед	0,15 (p=0,15)	0,2 (p=0,06)	0,23 (p=0,04)	0,07 (p=0,5)	0,25 (p=0,01)	0,11 (p=0,31)	-0,02 (p=0,85)
ЭД 36 нед	0,24 (p=0,03)	0,09 (p=0,42)	0,24 (p=0,02)	0,21 (p=0,05)	0,23 (p=0,03)	0,19 (p=0,08)	0,37 (p=0,000)
СШ 36 нед	0,27 (p=0,01)	0,32 (p=0,02)	0,32 (p=0,002)	0,38 (p=0,000)	0,3 (p=0,004)	0,16 (p=0,13)	0,34 (p=0,000)
ЭД 48 нед	0,22 (p=0,04)	0,26 (p=0,01)	0,25 (p=0,01)	0,12 (p=0,23)	0,19 (p=0,06)	0,34 (p=0,000)	0,11 (p=0,3)
СШ 48 нед	0,37 (p=0,000)	0,41 (p=0,000)	0,39 (p=0,000)	0,36 (p=0,000)	0,32 (p=0,02)	0,37 (p=0,000)	0,16 (p=0,13)

Clinical Trials) [18, 19]. В режиме ЭД регистрация синовита осуществлялась на основании полуколичественной оценки гиперваскулярных потоков синовии, которая также выражалась в баллах от 0 до 3. УЗИ проводилось всем пациентам перед началом лечения, а также на 12, 24, 36, 48-й неделях от начала терапии.

Статистическую обработку результатов проводили 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) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. С целью оценки чувствительности и специфичности использовали ROC-анализ. При построении характеристических кривых выявляли точки разделения, рассчитывали площадь под кривой и уровень значимости. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии, по результатам УЗИ, у 83% пациентов имел место «активный» синовит по данным ЭД, а по данным СШ признаки синовита выявлены у 91% пациентов. Как видно из табл. 2, через 48 нед отмечена достоверная положительная динамика клинических и лабораторных показателей активности ($p < 0,001$ во всех случаях). У 48 (46%) больных достигнута клиническая ремиссия по индексу DAS28, у 47 (45%) – по индексу SDAI и у 45 (43%) – по индексу CDAI. Положительная динамика была также отмечена и по результатам УЗИ. Так, по данным СШ выраженность синовита снизились с 7 до 4 баллов, а по данным ЭД – с 2 до 0 (см. табл. 2). При этом отмечена корреляция между динамикой пока-

зателей УЗИ и ЭД и клинико-лабораторными параметрами активности РА (табл. 3) как до начала терапии, так и в динамике, через 24, 36 и 48 нед. В то же время признаки ультразвуковой «ремиссии» выявлены только у 7 (5%) больных с клинической ремиссией по всем используемым индексам активности.

В зависимости от наличия активного синовита все пациенты были разделены на две группы (табл. 4). Как видно из таблицы, различия в группах больных с активным ультразвуковым синовитом и без него к 48-й неделе терапии для показателей СШ и ЭД прослеживаются в течение всего периода наблюдения и в большей степени коррелируют с динамикой СРБ, чем клиническими индексами активности и СОЭ.

Как видно из табл. 5, у пациентов, достигших клинической ремиссии, исходные значения индексов активности были достоверно ниже, чем у пациентов, не достигших ремиссии. Через 12 нед в группах больных с ремиссией по DAS28 и без нее различия выявлены только в отношении лабораторных биомаркеров воспаления (уровень СРБ и СОЭ), а в группах с ремиссией по CDAI и без нее сохранялись различия по индексам активности на всем протяжении периода наблюдения. Различия по индексу DAS28 в группах с ремиссией по SDAI и без нее появляются на 12-й неделе лечения, а в группах с ремиссией по DAS28 и без нее – к 24-й неделе. С 36-й недели наблюдения отмечались различия между группами по всем исследуемым клиническим параметрам. Следует отметить, что достоверные различия в группах пациентов, достигших и не достигших ремиссии по разным клиническим индексам активности, выявляются по данным СШ только на 36-й и 48-й неделях. При использовании ЭД на 48-й неделе отмечались различия только между группами с ремиссией и без нее по CDAI.

Обсуждение

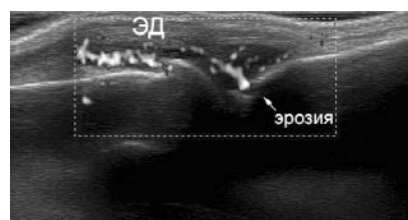
Применение для лечения РА широкого спектра противовоспалительных препаратов диктует необходимость разработки объективных методов оценки эффективности лечения и «предикторов» клинической ремиссии, достижение которой является основной целью терапии согласно концепции «Лечение до достижения цели» [3]. Однако отсутствие воспалительной активности по данным клинических индексов не всегда означает отсутствие воспаления суставов. Полагают, что УЗИ суставов имеет серьезный потенциал в отношении обнаружения «субклинического» синовита [20]. В связи с этим в последнее время проведено большое количество исследований, где помимо клинико-лабораторной оценки активности РА, в том числе в динамике на фоне противовоспалительной терапии, использовано УЗИ [9, 10, 21–28].

В нашей работе при сопоставлении динамики клинико-лабораторных признаков активности воспаления с данными УЗИ обнаружена умеренная связь этих показателей. Сходные результаты представили С.А. Scire и соавт. [23], которые выявили умеренную корреляцию показателей ЭД и СШ и уровня СРБ и СОЭ у пациентов с ранним активным РА. При достижении клинической ремиссии клинико-лабораторные индексы коррелировали только со значениями ЭД. Однако в других исследованиях выявлена корреляция параметров ЭД с DAS28 и СРБ на протяжении всего исследования в динамике на фоне терапии [24, 25]. В то же время, по результатам исследования Н. Harman и соавт. [26], не было выявлено связи между активностью синовита по данным УЗИ, уровнем СРБ и СОЭ. Е. Filippucci и соавт. [27] отметили тенденцию к ассоциации параметров ЭД и DAS28 только на 2-й неделе наблюдения. Сходные данные об отсутствии достоверной корреляции между динамикой клинико-лабораторных признаков и показателей УЗИ получены М. Нама и соавт. [28].

Поиск маркеров прогноза и исходов РА способствовал включению УЗИ в программы оценки эффективности противовоспалительных препаратов при РА. Например, по данным Р.С. Taylor и соавт. [29], у пациентов с РА, получающих комбинированную терапию МТ и ингибитором ФНО α инфликсимабом, обнаружены

Таблица 4. Динамика показателей воспалительной активности в группах больных с активным ультразвуковым синовитом и без него через 48 нед

Показатель	Группа 1 (синовит есть; n=51)	Группа 2 (синовита нет; n=54)	p
Исходно			
Счет СШ	7 [5; 13]	6 [4; 9]	0,038
Счет ЭД	4 [1; 8]	2 [1; 5]	0,011
DAS28	5,88 [4,8; 6,48]	5,31 [5,0; 6,5]	0,43
SDAI	34,26 [22,5; 45,3]	29,49 [20,1; 41,96]	0,31
CDAI	30,0 [20,6; 40,0]	28,3 [18,7; 39,0]	0,59
СОЭ, мм/ч	30,0 [17,0; 55,0]	25,0 [7,0; 41,0]	0,23
СРБ, мг/л	21,0 [2,8; 41,6]	10,5 [0; 38,8]	0,28
12 нед			
Счет СШ	7 [4; 9,5]	4 [2; 7]	0,000
Счет ЭД	4 [1; 6]	1 [0; 2]	0,000
DAS28	4,22 [3,39; 5,32]	3,98 [3,39; 5,04]	0,47
SDAI	17,87 [9,8; 29,35]	12,97 [8,4; 27,16]	0,45
CDAI	16,0 [7,8; 26,0]	12,0 [7,8; 26,0]	0,82
СОЭ, мм/ч	16,0 [10,00; 24,00]	10,0 [0; 30,0]	0,39
СРБ, мг/л	5,0 [1,5; 11,5]	1,9 [0; 8,5]	0,03
24 нед			
Счет СШ	5 [3; 9]	3 [2; 6]	0,000
Счет ЭД	2 [0; 5]	1 [0; 2]	0,000
DAS28	3,28 [2,3; 4,29]	3,17 [2,76; 4,1]	0,7
SDAI	8,45 [3,04; 17,57]	6,85 [3,99; 15,01]	0,96
CDAI	8,0 [2,5; 16,5]	6,5 [3,7; 14,6]	0,74
СОЭ, мм/ч	15,0 [5,0; 26,0]	12,0 [0; 26,0]	0,23
СРБ, мг/л	2,2 [0,3; 8,0]	1,5 [0; 3,7]	0,19
36 нед			
Счет СШ	6 [4; 9]	3 [2; 5]	0,000
Счет ЭД	2 [1; 6]	0 [0; 1]	0,000
DAS28	2,93 [2,22; 4,51]	2,89 [2,1; 3,7]	0,47
SDAI	6,07 [3,6; 13,2]	6,1 [1,89; 12,3]	0,45
CDAI	6,5 [3,3; 12,0]	5,0 [1,8; 11,0]	0,31
СОЭ, мм/ч	16,0 [2,00; 28,0]	14,0 [0; 28,0]	0,81
СРБ, мг/л	4,4 [0,3; 16,4]	1,2 [0; 5,0]	0,052
48 нед			
Счет СШ	6 [3; 8]	3 [1; 5]	0,000
Счет ЭД	2 [1; 4]	0 [0; 0]	0,000
DAS28	2,88 [2,48; 4,16]	2,56 [1,68; 4,02]	0,13
SDAI	6,1 [3,6; 13,1]	2,58 [1,57; 12,8]	0,058
CDAI	5,7 [3,0; 11,0]	2,5 [1,1; 12,0]	0,07
СОЭ, мм/ч	12,0 [6,0; 36,0]	14,0 [0; 28,0]	0,5
СРБ, мг/л	6,0 [0,3; 16,4]	1,7 [0; 4,9]	0,007



Активный синовит II пястно-фалангового сустава с развитием поверхностной эрозии у пациентки с РА

слабая обратная корреляция между показателями СШ, ЭД и счетом Шарпа – ван дер Хейде, а в группе монотерапии МТ – сильная прямая корреляция между исходной толщиной синовии, гиперваскуляризацией и рентгенологическими признаками прогрессирования. Связь активного ультразвукового синовита и прогрессирования деструкции суставов по данным рентгенологического исследования, продемонстрирована в исследованиях других авторов [30, 31].

Таблица 5. Клинические, лабораторные и ультразвуковые показатели у больных, достигших и не достигших ремиссии через 48 нед

Показатель	DAS28>2,6 (n=57)	DAS28<2,6 (n=48)	p	SDAI>3,3 (n=58)	SDAI≤3,3 (n=47)	p	CDAI>2,8 (n=60)	CDAI≤2,8 (n=45)	p
Исходно									
Счет СШ	6 [4; 10]	7 [5; 9]	0,89	7 [4; 12]	6,5 [5; 9]	0,5	7 [4; 11,5]	6,5 [5; 9]	0,62
Счет ЭД	3 [1; 5]	2 [1; 7]	0,77	3,5 [1; 6]	2 [1; 7]	0,87	3 [1; 5,5]	2 [1; 7,5]	0,68
DAS28	5,88 [5,2; 6,7]	5,1 [4,3; 5,98]	0,004	5,83 [4,93; 6,67]	5,27 [4,79; 6,32]	0,12	5,83 [4,91; 6,67]	5,26 [4,9; 6,17]	0,12
SDAI	36,81 [26,34; 47]	22,27 [16,98; 38,58]	0,000	34,74 [24,5; 47]	25,68 [18,79; 38,58]	0,01	34,74 [24,4; 48,98]	25,69 [18,96; 38,4]	0,01
CDAI	32,0 [23; 45,2]	21 [16; 34]	0,001	31,25 [22; 42,5]	23,1 [16,5; 37,5]	0,03	31,25 [22; 43]	23,1 [16,6; 37,25]	0,02
СОЗ, мм/ч	38 [20,0; 57,0]	17 [0; 35]	0,000	36,5 [17,0; 55,0]	18,5 [0; 35,0]	0,002	35,0 [17,0; 55,0]	18,5 [0; 36,0]	0,004
СРБ, мг/л	21,0 [5; 50,7]	8,8 [0; 28,8]	0,02	23,8 [6,5; 44,6]	6,9 [0; 26,9]	0,003	21,8 [4,95; 44,6]	7,95 [0; 21,7]	0,01
12 нед									
Счет СШ	6 [3; 9]	6 [4; 8]	0,66	7 [4; 12]	5 [3; 7]	0,09	7 [3; 9,5]	5 [3; 7]	0,11
Счет ЭД	2 [1; 5]	2 [0; 4]	0,36	2 [1; 5]	2 [0; 4]	0,29	2 [1; 4,5]	2 [0; 4]	0,42
DAS28	4,02 [3,39; 5,04]	3,96 [3,55; 5,08]	0,264	4,06 [3,56; 5,04]	3,85 [2,99; 5,08]	0,21	4,06 [3,57; 4,97]	3,85 [2,89; 5,15]	0,23
SDAI	16 [9,8; 31]	13,38 [5,51; 24,5]	0,15	17,74 [9,8; 33,49]	11,95 [5,51; 23,8]	0,03	17,28 [10,3; 32,25]	11,35 [5,35; 24,15]	0,03
CDAI	15,0 [8,8; 27,8]	12,0 [5; 22,8]	0,17	16,0 [8,8; 30,0]	11,2 [5; 22,8]	0,06	16,45 [8,9; 28,9]	10,75 [4,75; 23,75]	0,049
СОЗ, мм/ч	16,0 [8,00; 30,00]	9 [0; 24]	0,04	16,5 [10,00; 30,00]	7,5 [0; 22,0]	0,01	16,0 [7,5; 29,00]	8,5 [0; 24,0]	0,041
СРБ, мг/л	5,0 [1,2; 10]	1,6 [0; 7,3]	0,03	5,8 [1,3; 11,0]	1,2 [0; 5,4]	0,000	5,3 [1,2; 10,55]	1,25 [0; 5,8]	0,01
24 нед									
Счет СШ	5 [2; 8,5]	3 [2; 6]	0,23	5 [3; 8]	3 [2; 6,5]	0,12	5 [3; 8]	3 [2; 6]	0,1
Счет ЭД	1 [0; 4]	1 [0; 2]	0,39	1 [0; 4]	1 [0; 3]	0,67	1 [0; 4]	1,5 [0; 3]	0,99
DAS28	3,38 [2,71; 4,85]	3 [2,23; 3,63]	0,02	3,45 [2,69; 4,74]	3,02 [2,35; 3,6]	0,03	3,45 [2,7; 4,57]	2,99 [2,29; 3,56]	0,02
SDAI	8,01 [3,74; 21,79]	6,76 [3,25; 11,56]	0,13	9,27 [3,61; 20,3]	6,63 [3,19; 11,56]	0,09	9,91 [3,68; 19,41]	6,28 [3,08; 9,66]	0,042
CDAI	8,0 [3,5; 20]	6,5 [3; 11,08]	0,09	8,4 [3,5; 18]	5,85 [2,8; 11,08]	0,08	8,75 [3,5; 17,75]	5,25 [2,4; 8,9]	0,03
СОЗ, мм/ч	16,0 [6,0; 30,0]	17 [0; 35]	0,01	15,5 [7,0; 28,0]	10,0 [0; 18,0]	0,008	14,5 [6,5; 27,5]	10,0 [0; 20,0]	0,02
СРБ, мг/л	2,4 [0,4; 7,1]	0,9 [0; 3,5]	0,036	2,7 [0,4; 8,0]	0,5 [0; 2,1]	0,000	4,3 [0,95; 8,55]	0,6 [0; 2,3]	0,003
36 нед									
Счет СШ	5 [3; 8,5]	4 [2; 6]	0,037	5 [3; 9]	3 [2; 6]	0,006	5 [3; 9]	3 [2; 6]	0,012
Счет ЭД	1 [0; 2,5]	0 [0; 2]	0,14	1 [0; 3]	0 [0; 2]	0,22	1 [0; 3]	0,5 [0; 2]	0,39
DAS28	3,62 [2,7; 4,66]	2,41 [1,77; 2,79]	0,000	3,64 [2,41; 4,66]	2,44 [1,77; 2,78]	0,000	3,53 [2,44; 4,66]	2,42 [1,76; 2,79]	0,000
SDAI	9,63 [5,13; 15,8]	3,6 [1,78; 7,57]	0,000	10 [5,7; 17,76]	2,47 [1,3; 6,1]	0,000	9,82 [4,97; 16,78]	2,27 [1,26; 6,1]	0,000
CDAI	9,2 [4; 13,8]	3 [1,5; 6]	0,000	10 [5; 15,0]	2,0 [1,2; 5,0]	0,000	9,6 [4,35; 14,4]	2,0 [1,13; 5,25]	0,000
СОЗ, мм/ч	20,0 [9,00; 30,0]	10,0 [0; 18,0]	0,01	16,5 [8,00; 30,0]	10,5 [0; 22,0]	0,04	15,5 [8,00; 30,0]	11,5 [0; 22,0]	0,08
СРБ, мг/л	4,4 [0,9; 8,7]	0,8 [0; 1,9]	0,000	4,8 [1; 8,7]	0,25 [0; 1,8]	0,000	4,3 [0,95; 8,55]	0,25 [0; 1,85]	0,000
48 нед									
Счет СШ	5 [2; 8]	3 [1; 4,5]	0,000	5,5 [2; 8]	3 [1; 5]	0,000	5 [2,5; 8]	3 [1; 5]	0,000
Счет ЭД	1 [0; 3]	0 [0; 1]	0,22	1 [0; 3]	0 [0; 1]	0,06	1 [0; 3]	0 [0; 1]	0,049
DAS28	3,86 [2,9; 4,6]	1,78 [1,53; 2,2]	0,000	3,81 [2,86; 4,6]	1,88 [1,61; 2,4]	0,000	3,76 [2,77; 4,58]	1,83 [1,61; 2,31]	0,000
SDAI	10,8 [5,9; 18,85]	1,7 [1,1; 2,58]	0,000	10,4 [5,9; 18,85]	1,66 [1,1; 2,15]	0,000	9,95 [5,73; 18,73]	1,61 [1,09; 2,06]	0,000
CDAI	9,8 [5,4; 17,0]	1,5 [1; 12,5]	0,000	9,65 [5,0; 17,0]	1,35 [1,0; 2,0]	0,000	9,25 [5,0; 16,6]	1,15 [0,9; 1,85]	0,000
СОЗ, мм/ч	24,0 [12,0; 38,0]	6 [0; 12,0]	0,000	19,0 [8,0; 34,0]	9,0 [0; 22,0]	0,003	18,0 [6,0; 34,0]	10,0 [0; 22,0]	0,01
СРБ, мг/л	6,0 [1,7; 16,4]	0,3 [0; 2,9]	0,000	5,85 [1,7; 16,4]	0,3 [0; 2,7]	0,000	5,6 [1,6; 15,8]	0,5 [0; 2,8]	0,000

Е. Naredo и соавт. [24] отметили «прогностическое» значение синовита по данным ЭД в отношении клинической активности РА, выявляемой при последующем визите пациента. Сходные данные получены J. Freeston и соавт. [32], которые установили, что активное воспаление по данным ЭД предшествовало обострению РА в процессе динамического наблюдения. В исследовании V. Foltz и соавт. [33] показано, что у пациентов с РА, находящихся в клинической ремиссии (или имеющих низкую активность заболевания), обострение имело место чаще при наличии активного синовита по данным ЭД. В целом, необходимо подчеркнуть, что, по данным ряда авторов, УЗИ суставов потенциально может быть более чувствительным и специфичным методом оценки активности воспаления суставов, чем стандартные клинико-лабораторные индексы, поскольку позволяют исключить влияние «субъективных» компонентов, составляющих в эти индексы [34–37]. К ним могут относиться ЧБС в отсутствие их припухлости, более объективно отражающей воспаление, оценку состояния здоровья пациентом (по визуальной аналоговой шкале), которая может быть связана не с активностью заболевания, а с синдромом фибромиалгии [38, 39]. По нашим данным, у больных РА значение ЭД коррелировало с развитием ремиссии только по индексу CDAI, в то время как значения СШ (кошвенный эквивалент припухлости суставов) отчетливо различались у пациентов в ремиссии по всем использованным клиническим индексам. Сходные данные получены Е. Naredo и соавт. [40], которые обнаружили воспалительные изменения по данным СШ у большинства пациентов

(более 80%) в ремиссии по DAS28 и SDAI и значительно реже (около 40%) — по данным ЭД.

Оценка ЭД уже в начале терапии позволяет прогнозировать персистирующее течение синовита. Сохраняющаяся активность по данным УЗИ ассоциируется с обострением заболевания при снижении дозы или отмене ГИБП [23, 41]. По данным метаанализа, в который вошло 19 исследований, включавших 1618 больных РА, обнаружение «субклинического» (резидуального) воспаления с помощью УЗИ (см. рисунок) существенно увеличивает риск развития обострения (отношение шансов 3,2) и прогрессирование деструкции суставов (отношение шансов 9,13) [42].

Таким образом, наши результаты и данные других авторов подтверждают важное значение УЗИ как метода, позволяющего объективизировать выраженность воспаления суставов при РА, что создает предпосылки для разработки комбинированных индексов активности этого заболевания [20, 43].

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

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. 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].
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010].
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JW, et al., for the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- Naredo E, Rodriguez M, Campos C, et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:515–22. doi: 10.1002/art.23529
- Волков АВ, Осипянц РА. Ультрасонография в ревматологии: возможности применения и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2010;(4):36 [Volkov AV, Osipyants RA. Ultrasonography in traumatology: opportunities and prospects of application. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(4):36 (In Russ.)].
- Newman JS, Laing TJ, McCarthy CJ, et al. Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response: preliminary observations. *Radiology*. 1996;198:582–4. doi: 10.1148/radiology.198.2.8596870
- Geng Y, Han J, Deng X, Zhang Z. Presence of power Doppler synovitis in rheumatoid arthritis patients with synthetic and/or biological disease-modifying anti-rheumatic drug-induced clinical remission: experience from a Chinese cohort. *Clin Rheumatol*. 2014;33:1061–6. doi: 10.1007/s10067-014-2634-y
- Marks DJ, Holroyd DC, Dimitrov DB, et al. Does combined clinical and ultrasound assessment allow selection of individuals with rheumatoid arthritis for sustained reduction of anti-TNF therapy? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(6):746–53. doi: 10.1002/acr.22552
- Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, et al. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1433–7. doi: 10.1136/ard.2005.044628
- Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1107–16. doi: 10.1002/art.20123
- Fukae J, Isobe M, Kitano A, et al. Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint. *Rheumatology*. 2013;52:523–8. doi: 10.1093/rheumatology/kes310
- Hernandez Diaz C, Robles-San Roman M, Vargas A, et al. Subclinical inflammation in rheumatoid arthritis in clinical remission, lack of association between cytokines level and ultrasound-defined synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 Suppl 2: 655. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4855
- Алексеева ОГ, Новиков АА, Северинова МВ и др. Динамика уровня биомаркеров и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):485–92 [Alekseeva OG, Novikov AA, Severinova MV, et al. The time course of changes in biomarker levels and the ultrasonic signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):485–92 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-485-492
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии рев-

- матоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51:117–25 [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;51:117–25 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
15. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52:607–614 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607–614 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
 16. Fransen J, Stucki G, van Reil P. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum*. 2003;49:214–24. doi: 10.1002/art.11407
 17. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R796–806. doi: 10.1186/ar1740
 18. Wakefield R, Balint P, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32:2485–7.
 19. Scheel AK, Hermann K-GA, Kahler E, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:733–43. doi: 10.1002/art.20939
 20. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1327–39. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206971
 21. Iagnocco A, Finucci A, Ceccarelli F, et al. Power Doppler ultrasound monitoring of response to anti-tumour necrosis factor alpha treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1890–6. doi: 10.1093/rheumatology/kev211
 22. Ivanac G, Morovic-Vergles J, Brkljacic B. Gray-scale and color duplex Doppler ultrasound of hand joints in the evaluation of disease activity and treatment in rheumatoid arthritis. *Croat Med J*. 2015;56:280–9 doi: 10.3325/cmj.2015.56.280
 23. Scire CA, Montecucco C, Codullo V, et al. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology*. 2009;48:1092–7. doi: 10.1093/rheumatology/kep171
 24. Naredo E, Collado P, Cruz A, et al. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Care Res*. 2007;57:116–24. doi: 10.1002/art.22461
 25. Zufferey P, Brulhart L, Tamborrini G, et al. Ultrasound evaluation of synovitis in RA: correlation with clinical disease activity and sensitivity to change in an observational cohort study. *Joint Bone Spine*. 2014;8:222–7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.08.006
 26. Harman H, Tekeoglu I, Kaban N, Harman S. Factors influencing ultrasonographic remission in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35:485–91. doi: 10.1007/s00296-014-3177-x
 27. Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, et al. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1433–7. doi: 10.1136/ard.2005.044628
 28. Hama M, Uehara T, Takase K, et al. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab – preliminary data. *Rheumatol Int*. 2012;32:1327–33. doi: 10.1007/s00296-011-1802-5
 29. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1107–16. doi: 10.1002/art.20123
 30. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet JF, et al. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:665–71. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201469
 31. Ikeda K, Nakagomi D, Sanayama Y, et al. Correlation of radiographic progression with the cumulative activity of synovitis estimated by power Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis: difference between patients treated with methotrexate and those treated with biological agents. *J Rheumatol*. 2013;40:1967–76. doi: 10.3899/jrheum.130556
 32. Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, et al. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:417–9. doi: 10.1136/ard.2008.106658
 33. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, et al. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum*. 2012;64:67–76. doi: 10.1002/art.33312
 34. Gaertner M, Mandl P, Radner H, et al. Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis: associations with clinical joint assessment during a state of remission. *Arthritis Rheum*. 2003;65:2005–14. doi: 10.1002/art.38016
 35. Le Boedec M, Jousse-Joulin S, Ferlet JF, et al. Factors influencing concordance between clinical and ultrasound findings in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:244–52. doi: 10.3899/jrheum.120843
 36. Mandl P, Kurucz R, Niedermayer D, et al. Contributions of ultrasound beyond clinical data in assessing inflammatory disease activity in rheumatoid arthritis: current insights and future prospects. *Rheumatology*. 2014;53:2136–42. doi: 10.1093/rheumatology/keu211
 37. Jurgens MS, Overman CL, Jacobs JW, et al. Contribution of the subjective components of the disease activity score to the response to biologic treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2015;67:923–8. doi: 10.1002/acr.22532
 38. Da Silva Chakr RM, Brenol JC, Behar M, et al. Is ultrasound a better target than clinical disease activity scores in rheumatoid arthritis with fibromyalgia? A case-control study. *PLoS One*. 2015;10:e0118620. doi: 10.1371/journal.pone.0118620
 39. Ghib LJ, Tamas MM, Damian LO, et al. The role of ultrasonography in assessing disease activity in patients with rheumatoid arthritis and associated fibromyalgia. *Med Ultrason*. 2015;17:339–44. doi: 10.11152/mu.2013.2066.173.ljg
 40. Naredo E, Valor L, de la Torre I, et al. Ultrasound joint inflammation in rheumatoid arthritis in clinical remission: how many and which joints should be assessed? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:512–7. doi: 10.1002/acr.21869
 41. Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, et al. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation. *Arthritis Care Res*. 2014;66(10):1576–81. doi: 10.1002/acr.22303
 42. Nguyen H, Ruysen-Witrand A, Gandjbakhch F, et al. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2014;53:2110–8. doi: 10.1093/rheumatology/keu217
 43. Mandl P, Balint PV, Brault Y, et al. Clinical and ultrasound-based composite disease activity indices in rheumatoid arthritis: results from a multicenter, randomized study. *Arthritis Care Res*. 2013;65:879–87. doi: 10.1002/acr.21913

Клинико-сонографическая оценка активности синовита у больных остеоартрозом коленных суставов на фоне терапии

Петров А.В., Заяева А.А.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВПО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия 295006 Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина 5/7

S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea 295006

Контакты: Андрей Владимирович Петров; petroff14@yandex.ua

Contact: Andrey Petrov; petroff14@yandex.ua

Поступила 29.06.15

Одним из наиболее значимых элементов патогенеза остеоартроза (ОА) является воспалительный процесс в синовиальной оболочке (СО), который может быть основной причиной стойкой боли у многих больных. **Цель** исследования — изучение динамики клинических и сонографических показателей у больных ОА коленных суставов (КС), применявших разные медленно действующие симптоматические средства: хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), диацереин — в течение 18-месячного периода наблюдения в общей клинической практике.

Материал и методы. В исследование включено 86 больных ОА КС, которые в амбулаторно-поликлинических условиях в течение 12 мес принимали ХС и/или ГС в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или парацетамолом. Клиническое и ультразвуковое (УЗИ) исследование пораженных КС проводили на момент включения, через 12 и 18 мес после начала наблюдения. Признаками активного синовита считались увеличение толщины СО не менее чем до 3 мм и накопление выпота в полости сустава по данным УЗИ КС. Через 12 мес 36 больных, у которых сохранились клинические и сонографические признаки активного синовита, были разделены на две группы: первая группа (n=19) в течение следующих 6 мес вместо ХС/ГС получала диацереин; во второй (n=17) схема лечения не менялась.

Результаты и обсуждение. У 60,4% больных ОА КС наблюдались сонографические признаки активного синовита, которые слабо коррелировали с размерами остеофитов и толщиной гиалинового хряща ($r < 0,37$). На фоне лечения (ХС/ГС) частота синовита в течение 12 мес снизилась до 41,9%. Пациенты со стойким сонографически активным синовитом имели более высокие ($p < 0,05$) показатели боли по визуальной аналоговой шкале и по WOMAC, а также более высокий уровень С-реактивного белка. Они нуждались в более частом и длительном приеме НПВП и парацетамола. В течение следующих 6 мес уменьшение признаков активного синовита по УЗИ определялось у 78,9% больных 1-й группы и 6,7% больных 2-й группы.

Заключение. Среди больных ОА КС была выявлена подгруппа пациентов со стойким сонографически и клинически активным синовитом, в лечении которой была продемонстрирована эффективность антагониста интерлейкина 1 диацереина.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов; синовит; сонография; глюкозамина сульфат; хондроитина сульфат; диацереин.

Для ссылки: Петров АВ, Заяева АА. Клинико-сонографическая оценка активности синовита у больных остеоартрозом коленных суставов на фоне терапии. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):603–6.

CLINICAL AND SONOGRAPHIC ASSESSMENT OF SYNOVITIS ACTIVITY IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS DURING THERAPY

Petrov A.V., Zayeva A.A.

The inflammatory process in the synovial membrane (SM), which may be a main cause of chronic pain in many patients, is one of the most significant components in the pathogenesis of osteoarthritis (OA).

Objective: to study the time course of clinical and sonographic changes in patients with knee OA who used different symptomatic slow-acting agents, such as chondroitin sulfate (CS), glucosamine sulfate (GS), and diacerein, during an 18-month follow-up period in general clinical practice.

Subjects and methods. The investigation enrolled 86 knee OA patients who took CS and/or GS in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or paracetamol in an outpatient setting for 12 months. Clinical and ultrasound (US) studies of the affected knee joints (KJ) were performed at the study inclusion and 12 and 18 months after follow-up initiation. The signs of active synovitis were considered to be increased synovial thickness of up to at least 3 mm and articular fluid accumulation, as evidenced by KJ US study. After 12 months, 36 patients in whom the clinical and sonographic signs of active synovitis persisted were divided into two groups: 1) 19 patients took diacerein instead of CS/GS for the following 6 months; 2) 17 patients in whom the treatment regimen remained unchanged.

Results and discussion. 60.4% of the patients with knee OA were observed to have the sonographic signs of active synovitis, which were weakly correlated with the sizes of osteophytes and the thickness of the hyaline cartilage ($r < 0.37$). The rate of synovitis decreased to 41.9% during 12-month CS/GS therapy. The patients with persistent sonographically active synovitis had higher visual analogue scale and WOMAC pain scores ($p < 0.05$), as well as high C-reactive protein levels. They needed the more frequent and longer intake of NSAIDs and paracetamol. During the following 6 months, there was a reduction in the signs of active synovitis, as evidenced by US study, in 78.9 and 6.7% of the patients in Groups 1 and 2, respectively.

Conclusion. Among those with knee OA, there was a subgroup of patients with persistent sonographically and clinically active synovitis, whose treatment demonstrated the efficacy of the interleukin-1 antagonist diacerein.

Keywords: knee osteoarthritis; synovitis; sonography; glucosamine sulfate; chondroitin sulfate; diacerein.

For reference: Petrov AV, Zayeva AA. Clinical and sonographic assessment of synovitis activity in patients with knee osteoarthritis during therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):603–6 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-603-606>

В генезе клинических симптомов остеоартроза (ОА) принимает участие множество патогенетических факторов (деградация хряща, изменения субхондральной кости, синовит и др.), выраженность которых может быть различной у разных категорий больных [1, 2]. В связи с этим многие исследователи высказывают мысль о существовании клинических фенотипов ОА, возможно, требующих различных терапевтических подходов [3, 4]. Одним из наиболее значимых элементов патогенеза ОА является воспалительный процесс в синовиальной оболочке (СО), который может быть основной причиной стойкой боли у многих больных [3, 4]. Хотя всем медленно действующим симптоматическим средствам (МДСС) присущ противовоспалительный эффект, который реализуется посредством воздействия на рецепторы сигнальных молекул и синтез провоспалительных медиаторов, участвующих в патогенезе синовита при ОА [1, 5–7], в настоящее время нет убедительных данных о преимуществах того или иного препарата из группы МДСС в лечении синовита коленных суставов (КС) у больных ОА.

Целью нашего исследования было изучение динамики клинических и сонографических показателей у больных ОА КС, применявших разные МДСС: хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), диацереин — в течение 18-месячного периода наблюдения.

Материал и методы

В исследование включено 86 больных, соответствующих критериям ОА КС Американской коллегии ревматологов (ACR) 1986 г. [8], наблюдавшихся в городской поликлинике №1 г. Симферополя. Все больные подписали информированное согласие; исследование было одобрено комиссией по этике медицинской академии. Критериями включения являлись: длительность заболевания 1 год и более, выраженные боли в КС, а также возраст пациентов свыше 45 лет. В исследование не включали больных с другими воспалительными заболеваниями суставов, перенесших травмы и операции на КС, имеющих повышенный титр ревматоидного фактора в крови и IV рентгенологическую стадию ОА КС по классификации Kellgren—Lawrence, а также получавшие системную или локальную терапию глюкокортикоидами (ГК) в течение последних 3 мес перед исследованием.

Среди наблюдаемых больных были 27 мужчин и 59 женщин. Средний возраст составил 60,2 года, средняя масса тела — 84,8 кг, средний рост — 163,6 см. При рентгенографии суставов у 21 больного определялась I, у 42 — II, а у 23 — III стадия ОА КС по Kellgren—Lawrence. Интенсивность боли в КС по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) варьировала от 74 до 98 мм, по опроснику WOMAC значение боли колебалось от 174 до 256 мм, скованности — от 64 до 89 мм, функциональных нарушений — от 658 до 818 мм, индекса WOMAC — от 907 до 1220 мм. СОЭ не превышала 17 мм/ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) — 8,6 мг/л. Ишемическая болезнь сердца была у 16,3%, артериальная гипертензия — у 52,3%, хроническая сердечная недостаточность — у 14,0%, хроническая обструктивная болезнь легких — у 17,4%, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — у 8,1%, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе — у 7,0%, хроническая болезнь почек — у 4,7%, хроническая венозная недостаточность — у 11,6% больных. Пациенты обследовались на момент включения, через 12 и 18 мес.

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) КС линейным датчиком (частота — 12–18 МГц) с

использованием аппарата ESAOTE My Lab 50, а также исследование КС в режиме энергетического доплера с частотой импульсов 6,6 МГц (PRF 300–600 Гц, низкий фильтр). УЗИ проводилось после 72-часового воздержания от приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Основное внимание при УЗИ уделялось оценке толщины СО и распределения в ней доплеровского сигнала, а также наличия свободной жидкости в полости сустава. В исследовании применялись определения этих патологических состояний согласно OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials definitions): утолщением СО считалось обнаружение интраартикулярно расположенных несмещаемых и несжимаемых патологических гипоехогенных структур, в которых могут определяться доплеровские сигналы, а накоплением патологической жидкости в полости сустава — смещаемые и сжимаемые анэхогенные и гипоехогенные структуры, не экспрессирующие доплеровские сигналы [9]. В данном исследовании за сонографически активный синовит принималось локальное утолщение СО ≥ 3 мм в месте ее максимального утолщения [10]. Также при УЗИ КС изучались толщина гиалинового хряща (ГХ) по верхнему контуру надколенника (ВКН), контуру медиального мыщелка большеберцовой кости (ММББК), латерального мыщелка большеберцовой кости (ЛМББК) и заднему контуру медиального надмыщелка бедренной кости (МНБК), оценивались число и размеры остеофитов на суставных поверхностях бедренных и большеберцовых костей. Данные УЗИ больных ОА КС сопоставлялись с показателями 20 практически здоровых лиц без клинических и рентгенологических признаков заболеваний КС в возрасте от 50 до 70 лет.

Первое УЗИ проводилось в тот же день, что и клиническое исследование, заполнение опросника WOMAC, определение СОЭ и уровня СРБ. Повторные УЗИ — через 12 и 18 мес. В случае поражения обоих суставов включались данные о суставе с более выраженным синовитом.

В течение первых 12 мес все пациенты получали комплексное лечение, включавшее применение ХС в суточной дозе 750–1000 мг и/или ГС в суточной дозе 1500 мг (пациенты принимали их на протяжении как минимум 6 мес в течение года наблюдения), а также при необходимости парацетамола (в дозе до 3 г/сут) и/или НПВП (мелоксикам 7,5 мг/сут, нимесулид 100–200 мг/сут или ибупрофен 600–1800 мг/сут). Общая длительность приема НПВП не превышала 90 дней в течение 1 года. Через 3 мес от начала наблюдения некоторые больные получили одну или две интраартикулярные инъекции бетаметазона (по 1 мл в сустав с интервалом не менее 3 мес). Через 12 мес у 19 из 36 больных со стойким синовитом КС ХС и ГС были отменены, к лечению добавлен диацереин в суточной дозе 50–100 мг. У остальных терапию не меняли.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Достоверность различий оценивали по критерию Манна–Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Также проводился корреляционный анализ связи между определенными сонографическими и лабораторными показателями.

Результаты

При первичном УЗИ у обследованных больных ОА КС определялось значительное снижение толщины ГХ по сравнению с контрольной группой: соответственно по

Динамика клинико-лабораторных и сонографических показателей больных ОА КС со стойким синовитом на фоне лечения диацереином и ХС/ГС, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	1-я группа (n=19)		2-я группа (n=15)	
	12 мес	18 мес	12 мес	18 мес
Боль по ВАШ, мм	78,1 [66,0; 81,2]	43,0 [27,8; 53,1]***	76,7 [65,6; 80,5]	62,6 [43,5; 87,4]
Боль по WOMAC, мм	138,2 [110,1; 154,7]	70,7 [58,4; 89,8]*	135,7 [106,7; 153,2]	109,3 [82,8; 128,4]
Скованность по WOMAC, мм	51,4 [37,6; 68,2]	28,1 [20,6; 34,7]**	54,2 [36,5; 67,8]	51,7 [39,5; 69,3]
Функциональные нарушения по WOMAC, мм	438,7 [385,8; 502,6]	249,4 [202,7; 351,1]*	434,1 [377,2; 508,2]	359,5 [298,4; 495,8]
Индекс WOMAC, мм	626,2 [532,2; 725,1]	347,7 [281,0; 475,8]**	628,4 [530,8; 734,5]	541,5 [458,3; 658,3]
СОЭ, мм/ч	9,3 [3,4; 14,0]	5,1 [3,1; 7,6]	9,7 [3,3; 13,8]	6,7 [4,2; 9,8]
СРБ, мг/л	4,5 [3,0; 7,5]	2,2 [1,0; 3,2]*	4,4 [3,1; 7,8]	3,9 [2,5; 8,0]

Примечание. * – достоверные различия значений показателя до и после лечения, $p < 0,05$; ** – достоверные различия значений показателя между 1-й и 2-й группой, $p < 0,05$.

ВКН – 0,62 [0,38; 0,78] и 1,23 [0,64; 1,49] мм, $p < 0,05$; по ММББК – 0,47 [0,21; 0,67] и 0,71 [0,56; 0,89] мм, $p < 0,05$; по ЛМББК – 0,55 [0,34; 0,77] и 0,69 [0,55; 0,82] мм, $p < 0,05$; по МНБК – 1,56 [1,38; 2,07] и 2,14 [1,78; 2,42] мм, $p < 0,05$. У всех больных определялись краевые разрастания субхондральной кости (остеофиты). Размер наибольшего из них у 34 (39,5%) больных был < 2 мм, у 22 (25,6%) – от 2 до 5 мм и у 30 (34,9%) – свыше 5 мм.

Утолщение СО до 3 мм и более, которое расценивалось как признак активного синовита, при первичном УЗИ наблюдалось у 52 (60,4%) больных. Синовит обычно носил ограниченный характер, как правило, не занимая более 30–40% площади СО, и определялся в различных отделах сустава, чаще – в медиальном. У 28 (32,6%) больных в утолщенной СО обнаружены дискретные доплеровские сигналы. У 18 (20,9%) утолщение СО сопровождалось накоплением выпота в полости сустава. У 22 (25,6%) больных в некоторых участках суставной капсулы визуализировалась СО с максимальной толщиной, варьировавшей от 2 до 3 мм, что не сопровождалось появлением доплеровских сигналов и свободной жидкости в полости сустава и квалифицировалось как минимальное клинически не значимое утолщение СО. У остальных 12 (13,9%) пациентов толщина СО не превышала 2 мм во всех отделах КС.

Отмечалась обратная корреляция между размерами остеофитов и толщиной ГХ по ММББК ($r = -0,65$), ЛМББК ($r = -0,61$), ВКН ($r = -0,31$) и МНБК ($r = -0,23$), а также прямая корреляция между наличием активного синовита и размерами наибольшего остеофита ($r = +0,37$).

Через 12 мес наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение боли по ВАШ на 38,2 [22,9; 48,1] мм, суммарного индекса WOMAC на 318,7 [202,9; 675,9] мм, боли по WOMAC на 104,4 [54,3; 236,5] мм. При повторном УЗИ наблюдалось уменьшение выраженности синовита у большинства больных: максимальная толщина СО уменьшилась у 28 из 52 больных, доплеровские сигналы в проекции СО исчезли у 9 из 28 больных, накопление жидкости в полости суставов перестало определяться у 11 из 18 пациентов. В то же время у 36 больных признаки активного синовита по данным УЗИ сохранялись. Внутрисуставные инъекции ГК у них не выполнялись. В данной группе женщин было больше, чем среди остальных больных (90,5 и 59,7% соответственно; $p < 0,05$).

На момент включения эти 36 пациентов по основным клиническим показателям не отличались от остальных, но через 12 мес интенсивность боли по ВАШ, индекс WOMAC и уровень СРБ у них были достоверно выше (соответственно 78,5 [66,4; 84,8] мм; 616,2 [535,0; 741,6] мм;

4,1 [2,8; 7,9] мг/л и 49,8 [34,8; 65,2] мм; 580,4 [500,1; 660,4] мм; 1,7 [1,0; 3,1] мг/л; $p < 0,05$). Пациентам, имевшим через 12 мес активный синовит, дольше, чем остальным, приходилось принимать НПВП или парацетамол (49,4 [27,0; 63,2] и 17,8 [10,0; 31,3] дня соответственно; $p < 0,05$).

На втором этапе наблюдения больные со стойким активным синовитом были рандомизированы на две группы, которые не имели достоверных различий между собой по клиническому, демографическому и сонографическому параметрам. Больным 1-й группы ($n = 19$) был назначен диацереин, а 2-я группа ($n = 15$) продолжала терапию ХС/ГС. Лечение НПВП и парацетамолом было продолжено в обеих группах. Оценка клинико-лабораторных и сонографических показателей проводилась через 6 мес (см. таблицу).

Через 6 мес после назначения диацереина наблюдалось уменьшение боли по ВАШ, всех компонентов опросника WOMAC и уровня СРБ. При УЗИ утолщение СО до 3 мм и более сохранялось только у 4 из 19 больных (21,1%). В то же время у больных 2-й группы, которые продолжали принимать ХС и/или ГС, достоверных изменений клинических параметров не отмечалось, а у 14 из 15 (93,3%) пациентов сохранялось также утолщение СО до 3 мм и более по данным УЗИ.

Таким образом, применение диацереина в течение 6 мес привело к значительному уменьшению клинических и сонографических признаков синовита, резистентного к предшествующему лечению ХС и/или ГС.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании данные еще раз подтверждают тезис о гетерогенности ОА. Хотя все наблюдаемые в исследовании больные имели характерную боль и другие клинические признаки этого заболевания, по данным УЗИ КС они значительно различались между собой по размерам и числу остеофитов, толщине гиалинового хряща в разных отделах сустава и реакции СО. В зависимости от характера ее изменений всех наблюдаемых больных можно разделить на три группы: с признаками сонографически активного синовита (60,4%), с минимальным утолщением СО (25,6%) и с отсутствием реакции СО (13,9%). При этом наличие сонографически активного синовита не коррелировало с выраженностью истончения гиалинового хряща и минимально коррелировало с размерами остеофитов.

Также различалась динамика сонографических изменений СО под влиянием стандартного лечения с применением ХС и/или ГС, НПВП и парацетамола. У 36 из 52 больных с сонографически активным синовитом он сохранялся в течение 12 мес. Выявление активного синовита при УЗИ соответствовало и данным клинического ис-

следования, которое показало, что у этих пациентов, несмотря на 12-месячное лечение, сохранялись интенсивная боль и значительное повышение индекса WOMAC. Подобная стабильность сонографических признаков активного синовита у определенной группы наблюдавшихся больных позволяет предположить существование среди общей популяции больных ОАКС «воспалительного» фенотипа со стойким синовитом, резистентным к препаратам ХС/ГС и курсовому применению НПВП.

Особенностью данного исследования было проведение его в условиях общеклинической практики. Пациенты наблюдались преимущественно у участковых терапевтов и хирургов, которых координировал ревматолог после обследования с участием специалиста по УЗИ суставов. Следует отметить, что в рутинной клинической практике УЗИ является, пожалуй, единственным клинически и экономически оправданным методом изучения состояния СО в динамике на фоне лечения [11].

В нашем исследовании в течение первых 12 мес применялась обычно назначаемая в клинической практике терапия, которая в целом соответствовала рекомендациям ESCO 2014 г. [12]. При этом около 40% больных через

12 мес нуждались в коррекции терапии в связи с наличием стойкого синовита КС. Примерно у 30% из этих больных через 6 мес после добавления к терапии диацереина наблюдалось отчетливое уменьшение сонографических признаков синовита, которое сопровождалось значительным клиническим улучшением.

Эти результаты согласуются с данными других исследований, в которых наблюдался благоприятный эффект этого препарата у больных ОА с выраженной исходной клинической симптоматикой [13, 14]. Между тем продолжение терапии ХС и/или ГС сопровождалось купированием синовита лишь примерно у 7% 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 и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):247–50 [Alekseeva LI, Zaitseva EM. Perspective lines of therapy for osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):247–50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-247-250
- Дыдыкина ИС, Дыдыкина ПС. Комплексный подход к терапии боли с применением ксефокама (лорноксикама) при остеоартрозе. Фарматека. 2014;280(7):62–7 [Dydykina IS, Dydykina PS. An integrated approach to the treatment of pain using Xefocam (lornoxicam) in osteoarthritis. *Farmateka*. 2014;280(7):62–7 (In Russ.)].
- Haywood L, McWilliams DF, Pearson CI, et al. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2173–7. doi: 10.1002/art.11094
- Pessler F, Dai L, Diaz-Torne C, et al. The synovitis of “non-inflammatory” orthopaedic arthropathies: a quantitative histological and immunohistochemical analysis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1184–7. doi: 10.1136/ard.2008.087775
- Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):553–61 [Kashevarova NG, Alekseeva LI. Risk factors of the knee osteoarthritis progression. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):553–61 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-553-561
- Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):169–74 [Karateev AE, Alekseeva LI. Estimation of diacerein tolerability in real clinical practice: Results of the RACADA (Retrospective Assessment of Clinical Aspects of using Diaflex in osteoarthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):169–74 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-169-174
- Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ. Комбинированные симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартроза. Российский медицинский журнал. 2009;17(3):160–5 [Sharapova EP, Alekseeva LI. Combined symptomatic slow-acting drugs in the treatment of osteoarthritis. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2009;17(3):160–5 (In Russ.)].
- Altman R, Asch E, Bloch D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986;29:1039–49. doi: 10.1002/art.1780290816
- Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32:2485–7.
- Grassi W, Filippucci E, Farina A. Ultrasonography in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34 Suppl 2:19–23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.03.007
- Conaghan P, D’Agostino MA, Ravaud P, et al. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 2: Exploring decision rules for clinical utility *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1710–4. doi: 10.1136/ard.2005.038026
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier J-P, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253–63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
- Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2339–48. doi: 10.1002/1529-0131(200010)43:10<2339::AID-ANR23>3.0.CO;2-P
- Pavelka K, Tac T, Karpas K, et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum*. 2007;56:4055–64. doi: 10.1002/art.23056

Исследование центральной гемодинамики с использованием катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани

Николаева Е.В., Курмуков И.А., Юдкина Н.Н., Волков А.В.

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

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

Контакты: Александр
Витальевич Волков;
sandyvilk@yahoo.com

Contact:
Aleksandr Volkov;
sandyvilk@yahoo.com

Поступила 24.09.15

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани (СтЗСТ), является прогностически неблагоприятным проявлением последних, в отсутствие терапии приводящим к летальному исходу. Инвазивное определение параметров гемодинамики занимает главенствующее место в диагностике, определении тактики лечения и прогноза заболевания.

Цель исследования — обобщение результатов катетеризации больных с ЛАГ-СтЗСТ, поступающих в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Материал и методы. В исследование включено 59 пациентов, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с сентября 2009 г. по сентябрь 2014 г. Диагноз ЛАГ устанавливался в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Всем пациентам проводилась катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии на момент установления диагноза и в динамике на фоне лечения.

Результаты и обсуждение. Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали критериям прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ): среднее давление в легочной артерии (ДЛА_{ср}) ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) < 15 мм рт. ст. Исключение других причин ЛГ (легочный фиброз, патология левых отделов сердца и тромбоэмболия), а также высокий транспульмональный градиент (ТПГ) > 15 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 3 единиц Вуда позволили диагностировать ЛАГ у всех наших пациентов. Выявлена статистически высоко значимая связь между патологическим изменением гемодинамических параметров и функциональным классом (ФК). Выявлен наиболее тесный уровень связи ФК с величиной давления в правом предсердии (ДПП), сердечным выбросом (СВ), ЛСС и ударным индексом (УИ). Из наиболее часто встречающихся проявлений сердечной недостаточности только наличие периферических отеков было связано с ухудшением гемодинамических параметров под влиянием ЛАГ. Необходимо отметить, что из двух биомаркеров (N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида и мочевая кислота) первый в большей степени связан с величиной изменения гемодинамических факторов. Критические значения параметров гемодинамики были обусловлены крайней степенью выраженности задержки жидкости — анасаркой (ДПП > 17 мм рт. ст., ЛСС > 20 единиц Вуда, УИ < 14 мл/м²). Анализ клинико-инструментальных параметров в зависимости от ФК выявил линейную зависимость ДПП, СВ, ЛСС между уровнем этих показателей и ФК, причем наиболее высокие коэффициенты корреляции отмечались для гемодинамических показателей, характеризующих систолическую функцию правого желудочка. Примечательно, что изменений ДЛА_{ср} выявлено не было, лишь у пациентов с IV ФК отмечалось незначимое его повышение (с 51 ± 8 до 55 ± 8 мм рт. ст.; $p = 0,087$). Уровень ДЗЛА оставался неизменным вне зависимости от ФК.

Заключение. Таким образом, гемодинамические параметры, определяемые у пациентов с ЛАГ-СтЗСТ во время катетеризации правых отделов сердца и ЛА, тесным образом связаны с проявлениями дыхательной и сердечной недостаточностей, биомаркерами и ФК ЛАГ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия; катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии; центральная гемодинамика; системные заболевания соединительной ткани.

Для ссылки: Николаева ЕВ, Курмуков ИА, Юдкина НН, Волков АВ. Исследование центральной гемодинамики с использованием катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):607–13.

INVESTIGATION OF CENTRAL HEMODYNAMICS VIA RIGHT HEART AND PULMONARY ARTERY CATHETERIZATION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES

Nikolaeva E.V., Kurmukov I.A., Yudkina N.N., Volkov A.V.

Pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with systemic connective tissue diseases (SCTD) is a poor prognostic manifestation of the latter that result in death if untreated. The invasive determination of hemodynamic parameters is prominent in diagnosing the disease and determining its treatment policy and prognosis.

Objective: to analyze the results of catheterization in PAH-SCTD patients admitted to the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

Subjects and methods. The investigation included 59 patients admitted to the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from September 2009 to September 2014. PAH was diagnosed in accordance with the conventional guidelines. All the patients underwent right heart and pulmonary artery (PA) catheterization at the diagnosis and over time during treatment.

Results and discussion. All the patients included in the trial met the pre-capillary pulmonary hypertension (PH) criteria: mean pulmonary artery pressure (MPAP) ≥ 25 mm Hg; and PA wedge pressure (PAWP) < 15 mm Hg. The exclusion of other causes of PH (pulmonary fibrosis, left heart disease, and thromboembolism), as well as a high transpulmonary pressure gradient > 15 mm Hg and pulmonary vascular resistance (PVR) > 3 Wood units could diagnose PAH

in all our patients. There was a statistically highly significant association between pathological hemodynamic changes and functional class (FC). FC was found to be most closely correlated with right atrial pressure (RAP), cardiac output (CO), PVR, and cardiac index (CI). Among the most common manifestations of heart failure, only the presence of peripheral edemas was associated with worse hemodynamic parameters in PAH. It should be noted that out of two biomarkers (N-terminal pro-brain natriuretic peptide and uric acid), the former is largely related to the magnitude of changes in hemodynamic factors. The critical values of hemodynamic parameters were due to extreme edema – anasarca (RAP >17 mm Hg, PVR >20 Wood units, CI <14 ml/m²). Analysis of clinical and instrumental parameters in relation to FC revealed a linear relationship of RAP, CO, and PVR between the level of these parameters and FC; moreover, the highest correlation coefficients were observed for the hemodynamic parameters characterizing right ventricular systolic function. It is remarkable that no MPAP changes were found; only patients with FC IV showed its slight increase (from 51±8 to 55±8 mm Hg; $p = 0.087$). PAWP remained unchanged regardless of FC.

Conclusion. Thus, the hemodynamic parameters determined in patients with PAH-SCTD during right heart and LA catheterization are closely related to the manifestations of respiratory and heart failure, the biomarkers, and FC of PAH.

Key words: pulmonary arterial hypertension; right heart and pulmonary catheterization; central hemodynamics; systemic connective tissue diseases.

For reference: Nikolaeva EV, Kurmukov IA, Yudkina NN, Volkov AV. Investigation of central hemodynamics via right heart and pulmonary artery catheterization in patients with systemic connective tissue diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):607–13 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-607-613>

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани (СтЗСТ), – прогностически неблагоприятное проявление последних, в отсутствие терапии приводящее к летальному исходу [1–4]. Согласно современной классификации, ЛАГ, развивающаяся при СтЗСТ (ЛАГ-СтЗСТ), относится к ассоциированным формам ЛАГ, по частоте занимая, по данным различных регистров, первое место среди них. Распространенность ЛАГ при СтЗСТ варьирует от 2,8 до 12% [5, 6].

Особенностями ЛАГ-СтЗСТ, в частности при системной склеродермии (ССД), считаются торпидное к терапии течение и неблагоприятный прогноз даже на фоне активного лечения. По данным французского национального регистра, в современный период ЛАГ-специфической терапии одно-, двух- и трехлетняя выживаемость с момента постановки диагноза составляет соответственно 90; 78 и 56% [7]. ЛАГ является предиктором ухудшения прогноза СтЗСТ; даже у пациентов с благоприятно протекающими вариантами заболевания продолжительность жизни укорачивается, если развивается ЛАГ. При раннем назначении терапии продолжительность жизни пациентов с ЛАГ-ССД I–II функционального класса (ФК) увеличивается до 99,7; 86,1 и 86,1% соответственно [8]. Было показано, что риск смертельного исхода зависит от ФК ЛАГ. Продолжительность жизни больных с ЛАГ IV ФК в среднем на 1,1 года меньше, чем у пациентов с умеренной тяжестью ЛАГ [9].

Появление ЛАГ-специфической терапии, оптимизация клинического наблюдения, клинические задачи, направленные на улучшение прогноза у больных с ЛАГ, привели к необходимости проведения частого мониторинга гемодинамических параметров, оцениваемых при катетеризации и, косвенно, при эхокардиографии (ЭхоКГ) [10]. Обсуждается также необходимость периодического проведения ЭхоКГ у бессимптомных пациентов [11]. Для оценки надежности этого метода, позволяющего уменьшить количество инвазивных манипуляций, в сравнительных исследованиях изучалось соответствие значений систолического давления в легочной артерии (ДЛА_{сист}) по данным катетеризации правых отделов сердца и систолического давления в легочной артерии (СДЛА) по ЭхоКГ. Некоторые авторы подвергли сомнению точность расчетного СДЛА, в том числе у больных ССД [11–14]. Единственным методом диагностики ЛАГ, обеспечивающим признанные точность, аккуратность, воспроизводимость и минимальную зависимость от оператора, является катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии (ЛА), которая остается единственным стандартом измерения давления в

ЛА. Проведение катетеризации требуется для верификации диагноза ЛАГ, решения вопроса о назначении ЛАГ-специфической терапии, оценки ее эффективности и необходимости коррекции. Кроме того, катетеризация проводится для оценки прогноза заболевания [15, 16].

Целью настоящего исследования было обобщение результатов катетеризации правых отделов сердца и ЛА больных с ЛАГ-СтЗСТ, поступающих в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Материал и методы

В исследование включено 59 пациентов, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с сентября 2009 г. по сентябрь 2014 г. Диагноз ЛАГ устанавливался в соответствии с общепринятыми рекомендациями [17]. Протокол проведения катетеризации правых отделов сердца и ЛА, принятый в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, представлен в приложении.

Всем пациентам проводились общепринятая клиническая оценка сердечной недостаточности (СН), определение ФК по NYHA, проводился 6-минутный тест ходьбы (6-MTX), определялась концентрация биомаркеров [N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (N-проМНП) и мочевая кислота (МК)], оценивались диффузионная способность легких (ДСЛ). Счет риска неблагоприятного исхода рассчитывался по формуле регистра REVEAL. Длительность ЛАГ оценивалась с момента первых симптомов, а также с момента постановки диагноза (впервые проведенной катетеризации правых отделов сердца и ЛА).

Показания к проведению катетеризации:

- верификация диагноза ЛАГ;
- уточнение генеза легочной гипертензии (ЛГ);
- контроль эффективности ЛАГ-специфической терапии;
- выявление гемодинамических критериев стресс-индуцированной ЛГ;
- контроль изменений гемодинамических показателей в группе больных со стресс-индуцированной ЛГ;
- верификация клинического ухудшения.

Противопоказания к проведению катетеризации:

- тромбоз камер сердца или ЛА;
- выраженный стеноз клапана ЛА или трикуспидального клапана;
- полная блокада левой ножки пучка Гиса;
- наличие имплантированных кардиостимуляторов;
- тромбоцитопения (<75·10⁹/л);
- коагулопатия;
- наличие препятствий к пункции сосуда.

Таблица 1. Общая характеристика больных ЛАГ-СтЗСТ, включенных в исследование

Показатели	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	49,4 $\pm$ 13,9
Пол (женский / мужской), n	51/8
ССД/СКВ/СЗСТ, n	51/5/3
Длительность ЛАГ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	29 [13; 52]
Срок от начала заболевания до развития ЛАГ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	106 [48; 209]
6-МХТ, м, $M \pm \sigma$	332 $\pm$ 136
Одышка по Боргу, баллы, $M \pm \sigma$	4,2 $\pm$ 2,1
ФК [х], $M \pm \sigma$	2,7 $\pm$ 0,8
ФК I/II/III/IV, n	3/20/27/9
МК, мкмоль/л, $M \pm \sigma$	464 $\pm$ 163
N-проМНП, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1889 [313; 4811]

Примечание. СКВ – системная красная волчанка, СЗСТ – смешанные заболевания соединительной ткани.

Таблица 2. Гемодинамическая характеристика больных ЛАГ-СтЗСТ, включенных в исследование

Признак	Значение, $M \pm \sigma$
ДПП, мм рт. ст.	6,9 $\pm$ 5,0
ДПЖ _{ср} , мм рт. ст.	28,1 $\pm$ 12,4
ДЛА _{сист} , мм рт. ст.	74,8 $\pm$ 18,4
ДЛА _{диаст} , мм рт. ст.	32,6 $\pm$ 9,6
ДЛА _{ср} , мм рт. ст.	48,5 $\pm$ 11,4
ДЗЛА, мм рт. ст.	8,4 $\pm$ 3,2
СВ, л/мин	4,6 $\pm$ 1,7
ЛСС, единицы Вуда	10,4 $\pm$ 5,7
ТПГ, мм рт. ст.	40,0 $\pm$ 11,5
СИ, л/мин/м ²	2,6 $\pm$ 0,9
ОЛСС, мм рт. ст. · мин · л ⁻¹	12,3 $\pm$ 6,5
УИ, мл/м ²	33,5 $\pm$ 12,3

Таблица 3. Клинико-гемодинамические взаимосвязи у пациентов с ЛАГ-СтЗСТ

Параметры	ДПП		ДЛА _{ср}		СВ		ЛСС		УИ	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
ФК	0,59	<0,0001	0,42	0,001	-0,62	<0,0001	0,61	<0,0001	-0,60	<0,0001
Длительность ЛАГ от момента появления первых симптомов	0,13	0,360	0,05	0,703	-0,18	0,194	0,23	0,095	-0,15	0,298
Длительность ЛАГ от момента установления диагноза	0,01	0,682	0,06	0,652	0,59	<0,0001	0,10	0,464	0,10	0,476
Счет риска ЛАГ	0,47	<0,0001	0,35	0,008	-0,56	<0,0001	0,56	<0,0001	-0,51	<0,0001
Одышка по NYHA	0,55	<0,0001	0,36	0,007	-0,56	<0,0001	0,36	0,007	-0,53	<0,0001
Креатинин	0,4	0,003	0,26	0,050	-0,32	0,001	-0,34	0,014	-0,36	<0,0001
СКФ	-0,27	0,005	-0,13	0,338	0,37	0,006	0,48	<0,0001	0,36	0,009
МК	0,55	<0,0001	0,41	0,001	-0,39	0,003	0,74	<0,0001	-0,45	<0,0001
N-проМНП	0,46	0,018	0,67	<0,0001	-0,53	0,006	0,74	<0,0001	-0,59	0,002

Катетеризация правых отделов сердца проводилась плавающим катетером типа Свана–Ганца 7F, который обычно вводили через внутреннюю яремную вену под контролем ультразвука. Выполнялись измерения давления в правом предсердии (ДПП), систолического (ДПЖ_{сист}), диастолического (ДПЖ_{диаст}) и среднего давления в правом желудочке (ДПЖ_{ср}), систолического (ДЛА_{сист}), диастолического (ДЛА_{диаст}) и среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{ср}), давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА). Сердечный выброс (СВ), измеренный методом термодилуции, рассчитывался как среднее трех-пяти измерений в покое.

На основании прямых измерений рассчитывались следующие показатели: сердечный индекс (СИ), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), транспульмональный градиент (ТПГ), общее легочное сосудистое сопротивление (ОЛСС), ударный индекс (УИ).

Статистическая обработка данных. Различия между группами определялись с использованием критерия Манна – Уитни. Для анализа зависимости признаков использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона – r. Оценка выраженности взаимного влияния параметров выполнена на основании градации: $\leq 0,3$ – слабая; 0,31–0,5 – средняя; 0,51–0,7 – высокая; $\geq 0,71$ – очень высокая. В зависимости от характера распределения значений в исследуемых группах ре-

зультаты представлены в форматах: среднее $\pm$ среднее квадратическое отклонение или медиана [25-й; 75-й перцентили]. Различия определялись как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

В наше исследование включено 59 пациентов с ЛАГ-СтЗСТ (табл. 1), из которых подавляющее большинство составляли женщины с ССД (86%). Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил 49 лет, длительность ЛАГ – чуть меньше двух лет, до развития ЛАГ около 10 лет пациенты страдали СтЗСТ. Обращает на себя внимание высокий уровень N-проМНП, тогда как содержание МК было умеренно повышено. Больше половины (61%) пациентов имели развернутую картину ЛАГ на момент диагностики.

Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали дефиниции прекапиллярной ЛГ (ДЛА_{ср} ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА < 15 мм рт. ст.). Исключение других причин ЛГ (взаимосвязь с легочным фиброзом, патологией левых отделов сердца и тромбоэмболиями), а также высокий ТПГ (> 15 мм рт. ст.) и ЛСС (> 3 единиц Вуда) позволило диагностировать ЛАГ у всех наших пациентов (табл. 2).

Корреляционный анализ взаимосвязей (табл. 3) выявил ожидаемую статистически высоко значимую связь между патологическим изменением гемодинамических пара-

Таблица 4. Влияние показателей центральной гемодинамики на клинические проявления правожелудочковой СН у пациентов с ЛАГ-СтЗСТ, $M \pm \sigma$

Параметр	Отеки		Анасарка		Гидроторакс		Гидроперикард	
	есть	нет	есть	нет	есть	нет	есть	нет
ДПП	8,7±5,2	6,2±4,6 p=0,055	17,3±2,5	6,5±4,3 p=0,004	н/д		8,0±5,2	5,9±4,4 p=0,097
СрдЛА	54,5±9,6	45,5±11,7 p=0,001		н/д	н/д		51,5±11,0	45,1±11,1 p=0,049
СВ	4,0±1,4	4,8±1,8 p=0,072		н/д	н/д		2,4±0,3	4,7±1,7 p=0,013
ЛСС	13,3±6,2	9,9±4,9 p=0,004	20,0±2,1	10,4±5,7 p=0,004	н/д		н/д	
УИ	28±10	36±12 p=0,018	16±3	33±12 p=0,018	н/д		30±10	38±14 p=0,043

Примечание. н/д – недостоверно.

метров и ФК. Наиболее тесный уровень связи с ФК выявлен с величиной ДПП, СВ, ЛСС и УИ. Длительность ЛАГ не влияла на показатели гемодинамики, за исключением СВ.

Счет риска ЛАГ, включающий в себя некоторые параметры гемодинамики, как и предполагалось, значимо коррелировал со многими гемодинамическими параметрами (СВ, ЛСС и УИ), так же как выраженность одышки по NYHA и уровень N-проМНП.

Проявления застойной нефропатии слабо зависели от показателей гемодинамики.

Необходимо отметить, что из двух биомаркеров (N-проМНП и МК) первый в большей степени связан с величиной изменения гемодинамических факторов.

Из наиболее часто встречающихся проявлений СН только наличие периферических отеков было связано с ухудшением гемодинамических параметров под влиянием ЛАГ. Интересно, что наличие выпота в плевральных полостях у наших больных не сопровождалось изменением основных гемодинамических показателей.

Критические значения параметров гемодинамики были обусловлены крайней степенью выраженности задержки жидкости – анасаркой (ДПП >17 мм рт. ст., ЛСС >20 единиц Вуда, УИ <14 мл/м²; табл. 4).

При наличии правожелудочковой СН (отеки, анасарка и гидроперикард) величина УИ была существенно ниже, чем при ее отсутствии.

Нами также был проведен анализ клинико-инструментальных параметров у пациентов с ЛАГ-СтЗСТ в зависимости от ФК. Как видно из табл. 5, возраст пациентов с IV ФК не отличался от возраста больных с III ФК, в то время как пациенты со II ФК были более молодыми. Длительность ЛАГ с момента первых симптомов у пациентов с IV ФК была достоверно меньше, чем у пациентов с III ФК, а также имела тенденция к значимому различию с I–II ФК (см. табл. 5).

При оценке гемодинамики выраженные различия были в уровне ДПП, СВ, ЛСС и др. (см. табл. 5). Отмечалась линейная зависимость между уровнями этих показателей и ФК, причем наиболее высокие коэффициенты корреляции отмечались для гемодинамических показателей, характеризующих систолическую функцию правого желудочка (ПЖ). Примечательно, что изменений ДЛА_{ср} выявлено не было, лишь у пациентов с IV ФК отмечалось незначимое его повышение (с 51±8 до 55±8 мм рт. ст.; $p=0,087$; см. табл. 5). Уровень ДЗЛА оставался неизменным вне зависимости от ФК.

Также необходимо отметить зарегистрированные случаи осложнений катетеризации правых отделов сердца и ЛА (из 193 исследований):

- значимое нарушение сердечного ритма – 2 (1%);
- непреднамеренная пункция общей сонной артерии поисковой иглой – 3 (1,6%);
- постпункционная подкожная гематома – 6 (3%).

Обсуждение

Катетеризация правых отделов сердца по рекомендациям европейских Кардиологической и Пульмонологической ассоциаций применяется для подтверждения диагноза ЛАГ, для оценки тяжести гемодинамических изменений и для проведения вазореактивных тестов. Проводимые в экспертных центрах, эти процедуры имеют невысокую частоту осложнений (1,1%) и смертность (0,055%) [15, 16]. Интерпретация результатов инвазивной оценки гемодинамики должна осуществляться в контексте клинической картины и других методов визуализации, особенно ЭхоКГ. Катетеризация сердца должна быть проведена только после всех других исследований, поскольку может дать ответы на специфические вопросы, которые иногда возникают в процессе диагностики, а также может помочь избежать дополнительных процедур для установления диагноза. Катетеризация правых отделов сердца включает в себя проведение большого количества измерений, правильная трактовка которых может способствовать получению большого объема дополнительной информации (см. приложение). В связи с вышеизложенным проведение высококачественного и высокоинформативного инвазивного исследования ограничивается экспертными центрами.

При ССД у пациентов без клинических проявлений заболевания эхокардиографический скрининг для выявления ЛАГ рекомендуется европейскими Кардиологической и Пульмонологической ассоциациями [15]. Четкие показания для проведения катетеризации не разработаны. При подозрении на развитие ЛГ такие факторы, как выявление эхокардиографического повышения СДЛА и увеличение объема трикуспидальной регургитации, снижение ДСЛ по данным функциональных легочных тестов, повышение сывороточного уровня N-проМНП или необъяснимая другими причинами одышка, каждый в отдельности или в сочетании, являются показаниями для проведения катетеризации правых отделов сердца и ЛА [18–20]. Таким образом, определение индивидуальных показаний к катетеризации правых отделов сердца у больных ССД является до настоящего времени актуальной клинической задачей.

Таблица 5. Сравнительная характеристика больных ЛАГ в зависимости от ФК, М±σ

Параметр	I и II ФК	III ФК	IV ФК	p (1-2 и 3)	p (3 и 4)	p (1-2 и 4)
Возраст на момент исследования, годы	45,4±13,7	52,4±13,9	52,4±14,1	0,147	0,982	0,456
Длительность ЛАГ, мес	28,7±26,9	47,3±36,5	41,6±33,5	0,099	0,621	0,286
АД _{сист.} , мм рт. ст.	131±18	130±22	108±16	0,786	0,045	0,025
АД _{диаст.} , мм рт. ст.	82±11	84±15	81±13	0,851	0,652	0,294
ЧСС, удары в минуту	79±10	82±10	86±15	0,278	0,689	0,573
ДПП, мм рт. ст.	4,3±2,5	7,1±4,6	16,0±3,9	0,020	0,000	0,000
ДПЖ _{диаст.} , мм рт. ст.	4,5±4,5	6,9±4,6	15,3±8,1	0,061	0,012	0,004
ДПЖ _{сист.} , мм рт. ст.	66,8±20,7	77,7±15,1	77,8±10,0	0,078	0,669	0,167
ДПЖ _{ср.} , мм рт. ст.	23,5±13,1	31,2±11,1	32,5±13,7	0,034	0,512	0,001
ДЛА _{сист.} , мм рт. ст.	70,5±20,6	78,2±14,4	83,6±11,8	0,148	0,477	0,353
ДЛА _{диаст.} , мм рт. ст.	28,8±9,3	34,6±7,2	39,3±9,8	0,011	0,239	0,003
ДЛА _{ср.} , мм рт. ст.	45,0±12,9	51,0±8,9	55,4±8,1	0,086	0,275	0,087
ДЗЛА, мм рт. ст.	8,8±3,0	8,0±3,4	8,3±3,3	0,561	0,846	0,582
СВ, л/мин	5,6±1,9	4,2±1,1	3,3±1,5	0,004	0,423	0,007
СИ, л/мин/м ²	3,2±0,9	2,4±0,6	1,7±0,5	0,005	0,016	0,005
ЛСС, единицы Вуда	8,3±5,4	11,4±4,2	13,2±6,1	0,003	0,524	0,009

Это имеет особенную важность, поскольку тщательный и регулярный скрининг высоко вероятной ЛАГ улучшает раннюю диагностику, положительно влияя на прогноз и оптимизируя терапию. Такая активная тактика приводит к тому, что 64% пациентов, включенных в программы систематического контроля, имеют продолжительность жизни свыше 8 лет, в сравнении с 17% среди пациентов, наблюдавшихся рутинно [9].

В нашем исследовании выраженность практически всех гемодинамических параметров коррелировала с ФК, что в очередной раз доказывает значимость такой градации пациентов с ЛАГ, особенно в плане определения их прогноза.

Общеизвестно, что продолжительность заболевания влияет в первую очередь на параметры, определяющие исход. Выявление высоко значимой связи параметра, характеризующего систолическую функцию (СВ), связанного с длительностью заболевания, является одним из шагов, направленных на создание критериев неблагоприятного прогноза [21].

Степень выраженности одышки, характеризующей дисфункцию как дыхательной, так и сердечно-сосудистой систем, тесно связана со всеми основными гемодинамическими параметрами, тогда как различные клинические проявления правожелудочковой недостаточности отражаются патофизиологически связанными с ними показателями гемодинамики [22].

Кардиоренальные взаимодействия, являющиеся отражением правожелудочковой недостаточности, также проявляются во влиянии уровней креатинина и СКФ на гемодинамические параметры (причем в большей степени — СКФ) [22]. Исключение составляет величина среднего давления в ЛА. Эта особенность подчеркивает в большей степени диагностическое, а не прогностическое значение абсолютных величин ДЛА_{ср.}

Необходимо отметить связь биомаркеров (мочевой кислоты и N-проМНП) с гемодинамическими параметрами. При этом N-проМНП в большей степени связан с показателями гемодинамики, что определяет его главенствующее диагностическое и прогностическое значение среди известных биомаркеров [23].

При анализе различий гемодинамических показателей у пациентов с разными ФК прослеживались основополагающие особенности, характеризующие гемодинамику на разных стадиях заболевания. С нарастанием ФК увеличивались показатели, характеризующие увеличение преднагрузки, а также постепенное снижение систолической функции в первую очередь правого, а затем и левого желудочка [24]. Показатель ДЛА_{ср.} не зависел от выраженности ФК, что в очередной раз обуславливает его ограниченное значение у пациентов с ЛАГ.

Таким образом, гемодинамические параметры, определяемые у пациентов с ЛАГ-СтЗСТ во время катетеризации правых отделов сердца и ЛА, тесным образом связаны с проявлениями дыхательной и сердечной недостаточности, биомаркерами и ФК ЛАГ.

Приложение

Алгоритм катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии, принятый в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

1. Получение письменного информированного согласия пациента на проведение катетеризации правых отделов сердца и ЛА.
2. Подключение пациента к монитору: электрокардиография, частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхательных движений и сатурация O₂ регистрируются постоянно во время проведения исследования.
3. Ультразвуковая визуализация сосудистого доступа.
4. Калибровка нулевого уровня датчиков давления.
5. Трехкратная обработка места пункции 5% спиртовым раствором йода или 2% спиртовым раствором хлоргексидина, затем 70% спиртом.
6. Отграничение рабочего поля стерильным бельем.
7. Анестезия кожи и подкожной жировой клетчатки растворами местных анестетиков (новокаин 0,5%, ропивакаин 0,2%).
8. Пункция центральной вены (*v. jugularis int. dextra* либо *v. subclavia dextra*), имплантация гибкого проводника по методике Сельдингера.

9. Установка интродьюсера в просвет вены 7,5 или 8F (B. Braun, Edwards).

10. Введение плавающего баллонного катетера Сва-на—Ганца 7F (B. Braun, Edwards), тестовая регистрация давления в верхней полой вене.

11. Определение величины ДПП, регистрация кривой ДПП.

12. Проведение катетера через трикуспидальный клапан в полость ПЖ, измерение ДПЖ_{сист}, ДПЖ_{диаст}, ДПЖ_{ср}, регистрация кривой ДПЖ.

13. Проведение катетера в ЛА, измерение ДЛА_{сист}, ДЛА_{диаст}, ДЛА_{ср}, регистрация кривой ДЛА.

14. Достижение положения заклинивания одной из ветвей ЛА, измерение ДЗЛА и регистрация кривой ДЗЛА.

15. Реимплантация кончика катетера в ЛА, измерение СВ методом термодилуции путем вычисления среднего значения 3–5 последовательных воспроизводимых ($\Delta < 9\%$) измерений. Температура индикаторного и контрольного раствора (0,9% раствор натрия хлорида) 1–5 °С. Объем вводимого раствора 10 мл.

16. У части больных — проведение фармакологических и функциональных проб.

17. Удаление катетера с последовательной регистрацией ДПЖ и ДПП. Асептическая наклейка на место пункции. Прижатие места пункции.

18. Оценка полученных данных, расчет показателей:

– СИ = СВ / площадь поверхности тела (л/мин/м²);

– УО = СВ / ЧСС (мл);

– УИ = УО / площадь поверхности тела (мл/м²);

– общее периферическое сопротивление сосудов = $(\text{АД}_{\text{ср}} - \text{ДПП}) \cdot 80 / \text{СВ}$ (дин/с/см⁻⁵) или $(\text{АД}_{\text{ср}} - \text{ДПП}) / \text{СВ}$ (единицы Вуда);

– ЛСС = $(\text{ДЛА}_{\text{ср}} - \text{ДЗЛА}) \cdot 80 / \text{СВ}$ (дин/с/см⁻⁵) или $(\text{ДЛА}_{\text{ср}} - \text{ДЗЛА}) / \text{СВ}$ (единицы Вуда);

– ТПГ = ДЛА_{ср} – ДЗЛА (мм рт. ст.);

– ОЛСС = ДЛА_{ср} / СВ (мм рт. ст. · мин · л⁻¹);

– Δ – разность величины параметра в динамике и исходного значения.

19. Заполнение первичной документации, архивирование данных.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова ИЕ, Мартынюк ТВ, редакторы. Легочная гипертензия. Москва: Практика; 2015 [Chazova IE, Martynyuk TV, editors. *Legochnaya gipertenziya* [Pulmonary hypertension]. Moscow: Praktika; 2015].
2. Волков АВ. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):69–77 [Volkov AV. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):69–77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-69-77
3. Волков АВ, Мартынюк ТВ, Юдкина НН и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. Терапевтический архив. 2012;(5):24–8 [Volkov AV, Martynyuk TV, Yudkina NN, et al. The survival rate of patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;(5):24–8 (In Russ.)].
4. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol*. 1996;35:989–93. doi: 10.1093/rheumatology/35.10.989
5. Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002;45:225–34. doi: 10.1053/pcad.2002.129975
6. Yang X, Mardekian K, Sanders KN, et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1519–31. doi: 10.1007/s10067-013-2307-2
7. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1940–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202489
8. Simonneau G, Galie N, Jansa P, et al. Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Cardiol*. 2014 Mar 15;172(2):332–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.179
9. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3522–30. doi: 10.1002/art.30541
10. Campo A, Mathai SC, Le Pave J, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jul 15;182(2):252–60. doi: 10.1164/rccm.200912-1820OC
11. Berger M, Haimowitz A, van Tosh A, et al. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:359–65. doi: 10.1016/S0735-1097(85)80172-8
12. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;168:4058–62. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.005
13. Farber HW, Foreman AJ, Miller DP, McGoon MD. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail*. 2011;17:56–64. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00202.x
14. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:461–6. doi: 10.1093/rheumatology/keh067
15. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493–537. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297
16. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119:2250–94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230
17. Чазова ИЕ, Авдеев СН, Царева НА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014;(9):4–23 [Chazova IE, Avdeev SN,

- Tsareva NA, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;(9):4–23 (In Russ.)).
18. Schwaiger JP, Khanna D, Coghlan GJ. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations. *Eur Respir Rev*. 2013;22:515–25. doi: 10.1183/09059180.00006013
 19. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3792–800. doi: 10.1002/art.21433
 20. Coghlan JC, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1340–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203301
 21. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest*. 2003;123:344–50. doi: 10.1378/chest.123.2.344
 22. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):164–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122
 23. Mauritz GJ, Rizopoulos D, Groepenhoff H, et al. Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2011 Dec 1;108(11):1645–50. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.025
 24. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle R, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:78–92. doi: 10.1378/chest.126.1_suppl.78S

Диацереин как препарат выбора в терапии остеоартроза коленных суставов с вторичным рецидивирующим синовитом

Удовика М.И.

ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Ульяновской области», Ульяновск, Россия
432071 Ульяновск, ул. Орлова, 17

Medical Sanitary Unit,
Ministry of Internal
Affairs of Russia in the
Ulyanovsk Region,
Ulyanovsk, Russia
17, Orlov St., Ulyanovsk
432071

Контакты: Мая
Ивановна Удовика;
mayaud@rambler.ru

Contact: Maya Udovika;
mayaud@rambler.ru

Поступила 24.02.15

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости диацереина в терапии первичного остеоартроза (ОА) коленных суставов (КС) с вторичным рецидивирующим синовитом.

Материал и методы. В открытое рандомизированное контролируемое 3-месячное исследование вошли 133 пациента с ОА. Первую группу составили 68 человек (42 женщины и 26 мужчин, средний возраст $54,22 \pm 4,29$ года), получавшие диацереин 100 мг/сут в течение 3 мес. Во 2-ю группу (контроль) вошли 65 человек (45 женщин и 20 мужчин, средний возраст $53,50 \pm 3,27$ года), получавшие хондроитина сульфат 1000 мг/сут + глюкозамина сульфат 1000 мг/сут и мелоксикам 7,5 мг/сут также в течение 3 мес.

Результаты и обсуждение. У пациентов 1-й группы по окончании курса терапии было выявлено статистически значимое повышение функциональной активности по индексу Лекена: с $13,92 \pm 2,16$ до $5,95 \pm 0,92$ ($p=0,00005$), во 2-й группе индекс Лекена также достоверно уменьшился: с $16,72 \pm 1,78$ до $10,76 \pm 1,54$ ($p=0,001$). В обеих группах было отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале: с $70,88 \pm 7,06$ до $22,05 \pm 6,36$ мм ($p < 0,00001$) — в 1-й и с $72,46 \pm 7,02$ до $39,84 \pm 6,67$ мм ($p < 0,0004$) — во 2-й. Стойкий обезболивающий эффект был достигнут к 6-й неделе в 1-й группе и к 7-й неделе терапии у пациентов 2-й группы. 48% пациентов 1-й группы оценили эффект терапии как «очень хороший», 52% — как «хороший», во 2-й группе: в 43% случаев как «хороший» и в 57% — как «удовлетворительный». Через 3 мес после окончания курса терапии было выявлено существенное увеличение выпота в полости пораженного КС во 2-й группе (с $21,70 \pm 6,29$ до $29,16 \pm 3,63$ мл; $p < 0,001$) и незначительное в 1-й группе (с $5,86 \pm 3,10$ до $6,12 \pm 1,09$ мл; $p > 0,05$), что свидетельствует в пользу стойкого эффекта диацереина.

Результаты проведенного открытого рандомизированного клинического исследования свидетельствуют в пользу выраженного обезболивающего и противовоспалительного эффекта диацереина и позволяют рекомендовать его как препарат выбора в терапии ОА КС с вторичным рецидивирующим синовитом.

Ключевые слова: остеоартроз; диацереин; индекс Лекена; воспаление; боль; синовит.

Для ссылки: Удовика М.И. Диацереин как препарат выбора в терапии остеоартроза коленных суставов с вторичным рецидивирующим синовитом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):614–8.

DIACEREIN AS THE DRUG OF CHOICE IN THE THERAPY OF KNEE OSTEOARTHRITIS WITH SECONDARY RECURRENT SYNOVITIS

Udovika M.I.

Objective: to evaluate the efficacy and tolerability of diacerein in the therapy of primary knee osteoarthritis (OA) with secondary recurrent synovitis.

Subjects and methods. The 3-month open-label randomized controlled trial enrolled 133 patients with OA. Group 1 consisted of 68 subjects (42 women and 26 men; mean age 54.22 ± 4.29 years) who took diacerein 100 mg/day for 3 months. Group 2 (a control group) included 65 subjects (45 women and 20 men; mean age 53.50 ± 3.27 years) who received chondroitin sulfate 1000 mg/day + glucosamine sulfate 1000 mg/day and meloxicam 7.5 mg/day for 3 months too.

Results and discussion. After a therapy cycle, Group 1 patients displayed a statistically significant decrease in the Lequesne index from 13.92 ± 2.16 to 5.95 ± 0.92 ($p=0.00005$); in Group 2, this index significantly reduced from 16.72 ± 1.78 to 10.76 ± 1.54 ($p=0.001$). Pain intensity on the visual analogue scale decreased significantly from 70.88 ± 7.06 to 22.05 ± 6.36 mm ($p < 0.00001$) in Group 1 and from 72.46 ± 7.02 to 39.84 ± 6.67 mm ($p < 0.0004$) in Group 2. A persistent analgesic effect was achieved at weeks 6 and 7 in Groups 1 and 2, respectively. The therapeutic effect was estimated as very good and good by 48 and 52% of the patients, respectively, in Group 1 and as good and moderate by 43 and 57% in Group 2. Three months after a therapy cycle effusion in the affected knee substantially increased (from 21.70 ± 6.29 to 29.16 ± 3.63 ml; $p < 0.001$) in Group 2 and slightly increased (from 5.86 ± 3.10 to 6.12 ± 1.09 ml; $p > 0.05$) in Group 1, which confirms the steady-state effect of diacerein.

The results of the performed open-label randomized clinical trial showed marked analgesic and anti-inflammatory effect of diacerein and allow to recommend it as the drug of choice to treat knee OA with secondary recurrent synovitis.

Key words: osteoarthritis; diacerein; Lequesne index; inflammation; pain; synovitis.

For reference: Udovika M.I. Diacerein as the drug of choice in the therapy of knee osteoarthritis with secondary recurrent synovitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):614–8 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-614-618>

Согласно современному определению Американской коллегии ревматологов (ACR), остеоартроз (ОА) представляет собой гетерогенную группу заболеваний суставов различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками и исходом, приводящими к потере хряща и сопутствующему поражению других компонентов сустава — субхондральной

кости, синовиальной оболочки (СО), связок, капсулы и периапартулярных мышц [1].

Несмотря на то что ОА рассматривается как системная патология хрящевых структур синовиальных суставов, отдельные, преимущественно нагруженные, суставы привлекают к себе особое внимание. К ним в первую очередь относятся коленные суставы (КС). Наиболее частым ранним клиническим проявлением го-

нартроза является диффузная, непостоянная боль в КС, обычно возникающая после нагрузки. Боль при манифестном гонартрозе является не столь выраженной, как при других артропатиях, более локальной, однако по мере прогрессирования болезни она приобретает стойкий характер.

Нарушение биомеханики пораженного КС способствует развитию вторичных воспалительных изменений периартикулярных структур — бурситов, теносиновитов. Вовлечение в патологический процесс околосуставных тканей является частой причиной болей при гонартрозе на ранних стадиях патологического процесса. Синовит различной степени выраженности нередко сопровождается гонартрозом, способствует усилению болей [2, 3]. Боль, обусловленная воспалением, давно является предметом серьезного внимания. В настоящее время ее механизмы активно изучаются. Синовит при гонартрозе может быть субклиническим, слабым, умеренным, значительным. Существует предположение, что воспаление может играть инициирующую роль в развитии ОА [4–6]. Развитие генных и молекулярных технологий способствовало более глубокому пониманию патогенеза ОА, что позволило оптимизировать терапию, направленную на подавление основных медиаторов воспаления [7].

Важная роль в визуализации воспаленной СО отводится сонографическому исследованию, которое позволяет оценить толщину гиалинового хряща, толщину СО, определить наличие жидкости в полости сустава, а также увидеть краевые костные остеофиты, часто недоступные визуализации при использовании рентгенологического метода исследования. На основе анализа сонографических характеристик СО определены три типа течения ОА КС: с неактивным синовитом, с рецидивирующим легким и умеренно выраженным синовитом и с активным персистирующим синовитом [8]. Широкое применение в повседневной клинической практике ультразвукового исследования (УЗИ) позволяет установить диагноз ОА на ранних стадиях заболевания и точнее определить структурные изменения всех составляющих КС [9].

Синовит при ОА занимает важное место не только в патогенезе, но и в клинической картине заболевания, резко усугубляя ее и заставляя больного обращаться за врачебной помощью. Он может вызывать постоянную боль, которая сопровождается утренней скованностью, припухлостью сустава и обуславливает снижение качества жизни [10].

Важнейшее значение среди провоспалительных медиаторов имеет интерлейкин 1 (ИЛ1), который стимулирует выработку синовиоцитами и хондроцитами оксида азота, повреждающего матрикс хряща [11–13]. Оксид азота также участвует в процессах апоптоза хондроцитов, которые у больных ОА протекают в 2–4 раза интенсивнее, чем у здоровых.

Для уменьшения активности ИЛ1 при ОА используют диацереин, являющийся ацетилированной формой реина [14]. Фармакокинетика препарата хорошо изучена: при пероральном приеме он быстро абсорбируется с последующим деацетилированием и превращением в активный метаболит реин, пиковая концентрация которого в плазме достигается через 15–30 мин. Реин почти полно-

стью связывается с белками плазмы (>90%), выводится из организма преимущественно почками: 20% — в неизменном виде, 60% — в виде глюкуронида и 20% — в виде сульфатированной формы. Рекомендуются прием 50 мг диацереина дважды в день во время еды, что повышает его абсорбцию [15].

Основное патогенетическое действие диацереина при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ1, подавлении экспрессии рецепторов к ИЛ1 на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию этого цитокина. Препарат опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора ИЛ1, что приводит к блокаде «нисходящего сигнального пути» [16].

Диацереин также уменьшает содержание металлопротеиназ в хрящевой ткани, стимулирует синтез протеогликанов, гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты. Наиболее выраженный эффект диацереина отмечен у пациентов со II стадией гонартроза и реактивным синовитом. Часть из них через 2 мес после начала лечения уменьшают дозу диацереина вдвое. При этом достигнутый положительный эффект сохраняется, а стоимость лечения существенно снижается. В отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), диацереин характеризуется выраженным последствием, в среднем до 3 мес [17].

Клинических исследований, посвященных изучению динамики артросонографических изменений у пациентов, страдающих ОА КС с вторичным персистирующим синовитом на фоне терапии симптом-модифицирующими препаратами замедленного действия (в том числе диацереином), чрезвычайно мало. В исследовании, проведенном Н.К. Заигровой [18], было отмечено уменьшение выраженности синовита КС под влиянием приема диацереина по данным магнитно-резонансной томографии.

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости диацереина в терапии первичного ОА КС с вторичным рецидивирующим синовитом.

Материал и методы

Проведено открытое рандомизированное контролируемое 3-месячное исследование, в которое было включено 133 пациента с двусторонним первичным ОА КС I–III рентгенологической стадии по Kellgren–Lowrence [19] с вторичным умеренно выраженным и активным синовитом.

Пациенты были рандомизированы на две группы (использовались таблицы случайных чисел). В I-ю (основную) группу (табл. 1) вошли 42 женщины и 26 мужчин, средний возраст $54,22 \pm 4,29$ года, средняя давность заболевания

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	1-я группа (n=68)	2-я группа (n=65)
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$54,22 \pm 4,29$	$53,50 \pm 3,27$
Длительность заболевания, годы, $M \pm \sigma$	$8,34 \pm 3,21$	$7,42 \pm 4,25$
Стадия ОА КС, n (%):		
I	12 (17,6)	10 (15,4)
II	34 (50)	36 (55,4)
III	22 (32,4)	19 (29,2)
Индекс Лекена до начала терапии, баллы, $M \pm \sigma$	$13,92 \pm 2,16$	$16,72 \pm 1,78$
Боль по ВАШ до начала терапии, мм, $M \pm \sigma$	$70,88 \pm 7,06$	$72,46 \pm 7,02$
Объем СЖ до начала терапии, мл, $M \pm \sigma$	$36,88 \pm 8,73$	$37,66 \pm 8,21$
Толщина СО до начала терапии, мм, $M \pm \sigma$	$6,2 \pm 2,4$	$5,7 \pm 2,8$

Примечание. М — среднее, σ — стандартное отклонение, СЖ — синовиальная жидкость.

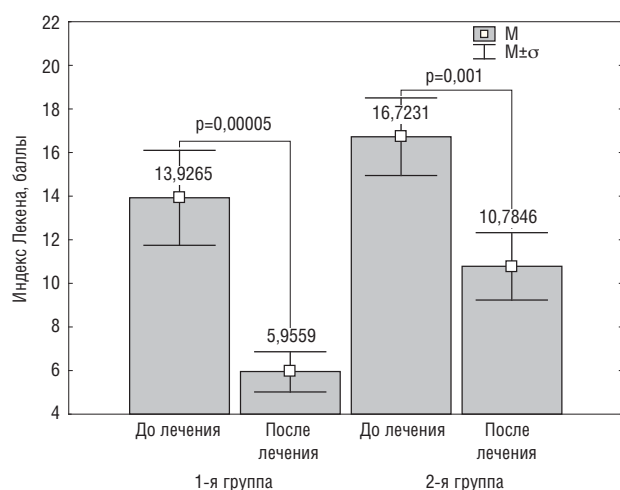


Рис. 1. Динамика индекса Лекена на фоне терапии. p – достоверность отличий от исходных значений (здесь и на рис. 2)

8,34±3,21 года, которым проводилась монотерапия диацереином в суточной дозе 100 мг в течение 3 мес. Группу контроля (2-я группа; см. табл. 1) составили 45 женщин и 20 мужчин, средний возраст 53,50±3,27 года, средняя давность заболевания 7,42±4,25 года, получавшие хондроитина сульфат 1000 мг/сут + глюкозамина сульфат 1000 мг/сут и мелоксикам в суточной дозе 7,5 мг также в течение 3 мес.

По возрасту, длительности заболевания, показателям индекса Лекена, боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), толщине СО и количеству синовиального выпота в полости пораженного КС по данным УЗИ до начала терапии и рентгенологической стадии ОА КС обе группы пациентов были полностью сопоставимы (см. табл. 1).

Критериями включения в исследование являлись подписанное пациентом информированное согласие, наличие первичного ОА КС I–III стадии по Kellgren–Lawrence [19], наличие боли в целевом суставе >40 мм по ВАШ, индекс Лекена от 4 до 12 баллов.

Критерии исключения из исследования: прием симптом-модифицирующих препаратов в течение последних 3 мес, IV рентгенологическая стадия ОА КС, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, наличие у пациента помимо первичного ОА воспалительной артропатии или системного заболевания соединительной ткани, отсутствие клинически значимых нарушений функции печени и почек, анамнестических указаний на непереносимость изучаемых препаратов, предшествующее внутрисуставное введение глюкокортикоидов, физиотерапевтическое лечение в течение предшествующего исследованию месяца.

У пациентов в обеих группах в процессе исследования в динамике (до лечения и через 3 мес после начала терапии) проводилась оценка суммарного индекса Лекена, боли по ВАШ, объема СЖ в полости пораженного КС и толщины СО по результатам УЗИ, терапевтического эффекта по мнению пациента и врача, неблагоприятных реакций (НР).

Диагноз первичного ОА КС был установлен согласно критериям ACR [20].

Рентгенографию КС выполняли по методике Buckland–Wright в условиях весовой нагрузки в прямой проекции, оценивали ширину суставной щели в самых уз-

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей на фоне терапии в 1-й и 2-й группах, $M \pm \sigma$

Показатель	1-я группа (n=68)	2-я группа (n=65)
Индекс Лекена, баллы:		
исходно	13,92±2,16	16,72±1,78
через 3 мес	5,95±0,92	10,76±1,54
p	0,00005	0,001
Боль по ВАШ, мм:		
исходно	70,88±7,06	72,46±7,02
через 3 мес	22,05±6,36	39,84±6,67
p	<0,00001	<0,0004
Объем СЖ, мл:		
исходно	36,88±8,73	37,66±8,21
через 3 мес	5,86±3,10	21,70±6,12
p	0,00006	0,001
Толщина СО, мм:		
исходно	6,2±2,4	5,7±2,8
через 3 мес	2,8±1,2	3,6±2,8
p	<0,001	≤0,05

ких участках медиального и латерального отделов тибio-фemorального сустава с помощью лупы с ценой деления 0,1 мм. Рентгенологическая стадия ОА КС устанавливалась согласно классификации Kellgren–Lawrence 1957 г. [19].

УЗИ КС (до и через 3 мес после начала лечения) в обеих группах проводили в один день с клиническим обследованием пациентов. Для оценки последствий диацереина через 3 мес после окончания курса терапии в обеих группах проведено контрольное УЗИ КС. При наличии двустороннего синовита в исследование включали данные о суставе с более выраженным синовитом.

Выделяли следующие степени утолщения СО: 0 – отсутствие гипоехогенных структур или их толщина <2 мм, I – толщина СО 2–4 мм, II – 4–6 мм, III – свыше 6 мм [8].

УЗИ КС проводилось на аппарате экспертного класса Toshiba Aplio MX с использованием линейных датчиков частотой 5–7,5 и 5–13 МГц для продольного и поперечного сканирования. Оценка состояния интра- и экстраартикулярных тканей проводилась в В-режиме, с помощью цветового доплеровского картирования (ЦДК) и энергетического доплеровского картирования (ЭДК). Оценивали утолщение СО (в миллиметрах), количество выпота в полости сустава (в миллилитрах).

Вычисления объема СЖ в полости КС проводили путем измерения трех сторон выпота в двух взаимно перпендикулярных плоскостях сканирования с применением функции «volume» из расчета $1 \text{ см}^3 = 1 \text{ мл}$ [21].

Статистическую обработку материала проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica Base 6.0. Применялись методы описательной статистики, непараметрические методы. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При описании признаков применялись среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (standard deviation – σ). Для сравнения диапазонов значений нескольких переменных использовалась диаграмма размаха [22] и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (сравнивались значения индекса Лекена и объем СЖ в 1-й и 2-й группах до лечения и через 3 мес после начала терапии). При сравнении зависимых групп по количественному признаку использовался t -критерий Стьюдента (t -критерий для зависимых выборок).

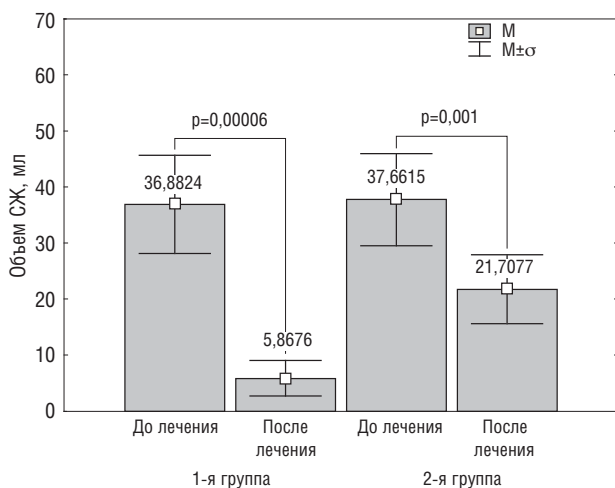


Рис. 2. Динамика объема СЖ на фоне терапии

Результаты и обсуждение

У пациентов 1-й группы, получавших диацереин, по окончании курса терапии было выявлено статистически значимое повышение функциональной активности по индексу Лекена, который уменьшился с $13,92 \pm 2,16$ до $5,95 \pm 0,92$; $p=0,00005$ (рис. 1; табл. 2).

Во 2-й группе также отмечалось достоверное уменьшение индекса Лекена с $16,72 \pm 1,78$ до $10,76 \pm 1,54$; $p=0,001$ (см. рис. 1; табл. 2).

У пациентов, получавших диацереин, было отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли по ВАШ: с $70,88 \pm 7,06$ до $22,05 \pm 6,36$ мм ($p<0,00001$; см табл. 2).

Во 2-й группе также отмечалось достоверное снижение интенсивности боли по ВАШ с $72,46 \pm 7,02$ до $39,84 \pm 6,67$ мм ($p<0,0004$; см. табл. 2).

Стойкий обезболивающий эффект был достигнут к 6-й неделе терапии диацереином и к 7-й неделе терапии у пациентов 2-й группы.

На сегодняшний день УЗИ суставов при воспалительных заболеваниях является одним из самых перспективных методов лучевой диагностики. Сама методика сканирования суставов конечностей и интерпретация полученных результатов постоянно совершенствуются. В ряде случаев УЗИ оказывается альтернативой магнитно-резонансной томографии.

УЗИ КС в обеих группах проводилось до, через 3 мес после начала и через 3 мес после окончания терапии.

Толщина СО пораженного КС по данным УЗИ до лечения в 1-й группе составила в среднем $6,2 \pm 2,4$ мм (III степень), во 2-й группе — $5,7 \pm 2,8$ мм (II степень). Через 3 мес

после начала терапии в 1-й группе было отмечено уменьшение толщины СО до $2,8 \pm 1,2$ мм ($p<0,001$) — I степень, во 2-й группе — до $3,6 \pm 2,8$ мм ($p \leq 0,05$) — I степень (см. табл. 2).

Отмечалось статистически значимое снижение объема синовиального выпота в полости пораженного КС на фоне лечения диацереином: с $36,88 \pm 8,73$ до $5,86 \pm 3,10$ мл ($p=0,00006$; рис. 2; см. табл. 2) и с $37,66 \pm 8,21$ до $21,70 \pm 6,12$ мл в контрольной группе ($p=0,001$; см. рис. 2 и табл. 2).

Исходный объем синовиального выпота существенно не различался. После лечения во 2-й группе он был значительно больше, чем в 1-й ($p=0,007$).

Почти половина (48%) пациентов 1-й группы оценили эффект диацереина как «очень хороший», 52% — как «хороший», пациенты во 2-й группе в 43% случаев — как «хороший» и в 57% — как «удовлетворительный».

Одной из наиболее частых НР диацереина, по данным литературы, является диарея [23–25].

В нашем исследовании частота и выраженность НР в 1-й группе были незначительными и не требовали отмены терапии: у 19 (28%) пациентов отмечалось учащение стула до двух раз в день, у 12 (18%) — окрашивание мочи в оранжевый цвет. Частота диареи в 1-й группе была сопоставима с результатами международных клинических исследований по эффективности и переносимости диацереина [25, 26].

Во 2-й группе у 18 (28%) пациентов была отмечена изжога, у 15 (23%) — запор, у 9 (15%) — вздутие живота.

Через 3 мес после окончания курса терапии было выявлено существенное увеличение объема выпота в полости пораженного КС во 2-й группе (с $21,70 \pm 6,29$ до $29,16 \pm 3,63$ мл; $p<0,001$) и незначительное в 1-й группе (с $5,86 \pm 3,10$ до $6,12 \pm 1,09$ мл; $p>0,05$), что свидетельствует в пользу стойкого эффекта диацереина.

По современным представлениям, в патогенезе ОА важную роль играет воспаление, затрагивающее все структуры сустава, что требует проведения активного противовоспалительного лечения. При ОА КС отмечены высокая эффективность и безопасность диацереина.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют в пользу выраженного противовоспалительного эффекта диацереина и позволяют рекомендовать его для лечения ОА КС с вторичным рецидивирующим синовитом.

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

- Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. Osteoarthritis. Oxford: Oxford University Press; 1998. Vol. 13. P. 22.
- Hill CL, Hunter DJ, Niu J, et al. Changes in synovitis are associated with changes in pain in knee osteoarthritis. Digest for ours. *Osteoarthritis*. 2006;(1):3.
- Цурко ВВ. Остеоартроз: гериатрическая проблема. Русский медицинский журнал. 2005;13(24):1627–31 [Tsurko VV. Osteoarthritis: geriatric problem. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;13(24):1627–31 (In Russ.)].
- Benito MJ. Sinovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(9):1263–7. doi: 10.1136/ard.2004.025270
- Маколкин ВИ. Остеоартроз коленного сустава. Терапевтический архив. 2005;77(5):83–6 [Makolkin VI. Osteoarthritis of the knee. *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;77(5):83–6 (In Russ.)].
- Haywood L, McWilliams DF. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2173–7. doi: 10.1002/art.11094
- Раскина ТА, Летаева МВ. Новый взгляд на проблему терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2012;6(4):86–9 [Raskina TA, Letaeva MV. A new view of the therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(4):86–9 (In Russ.)].
- Петров АВ, Романец ВН. Динамика сонографических изме-

- ний синовиальной оболочки коленных суставов у больных остеоартрозом. Украинский ревматологический журнал. 2011;(4):1–4 [Petrov AV, Romanets VN. Dynamics of sonographic changes in the synovial membrane of the knee in patients with osteoarthritis. *Ukrainskii revmatologicheskii zhurnal*. 2011;(4):1–4 (In Russ.)].
9. Абдуллаев РЯ, Дзяк ГВ, Дудник ТА, Федько АА. Ультрасонография коленного сустава. Учебное пособие. Харьков; 2010. С. 50. [Abdullaev RYa, Dzyak GV, Dudnik TA, Fed'ko AA. *Ul'trasonografiya kolennogo sustava. Uchebnoe posobie* [Ultrasonography knee. Textbook]. Khar'kov; 2010. P. 50.].
 10. Хитров НА. Остеоартроз – болезнь с воспалительными и катаболическими процессами в суставах. Трудный пациент. 2012;10(1):41–5 [Khitrov NA. Osteoarthritis – a disease with inflammatory and catabolic processes in the joints. *Trudnyi patient*. 2012;10(1):41–5 (In Russ.)].
 11. Балабанова РМ. Роль интерлейкина 1 при остеоартрозе и возможности его блокирования. Современная ревматология. 2011;5(1):58–62 [Balabanova RM. Role of interleukin-1 in osteoarthritis and possibilities of its arrest. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(1):58–62 (In Russ.)].
 12. Mastbergen SC, Bijlsman JW, Lafeber FP. Synthesis and release of human cartilage matrix proteoglycans are differently regulated by nitric oxide and prostaglandin E2. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:52–8. doi: 10.1136/ard.2006.065946
 13. Ren K, Torres R. Role of IL-1 beta during pain and inflammation. *Brain Res Rev*. 2009;60:57–64. doi: 10.1016/j.brainres-rev.2008.12.020
 14. Mendes A, Caramona MM, de Carvalho AP, et al. Diacerein and Rhein reduce the ICE-induced IL-1b-induced nuclear factor-kappa B activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappa B-alfa. *Pharmacol Toxicol*. 2002;91:22–8. doi: 10.1034/j.1600-0773.2002.910104.x
 15. Балабанова РМ. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания. Современная ревматология. 2013;7(2):95–8 [Balabanova RM. A novel approach to treating osteoarthritis as a chronic inflammatory disease. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(2):95–8 (In Russ.)].
 16. Балабанова РМ. Роль иммунного воспаления в патогенезе остеоартроза, возможности коррекции иммунных нарушений. Современная ревматология. 2011;5(4):74–8 [Balabanova RM. Role of immune inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis and possibilities of correction of immune impairments. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(4):74–8 (In Russ.)].
 17. Дадашева МН. Патогенетические предпосылки терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний. Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия. 2013;(1):22–4 [Dadasheva MN. Pathogenic background therapy of degenerative diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i Psikhatriya*. 2013;(1):22–4 (In Russ.)].
 18. Заигрова НК. Оценка эффективности препарата Артрокер® при остеоартрозе коленных суставов. Современная ревматология. 2013;7(4):23–5 [Zaigrova NK. Evaluation of the efficacy of Arthrocare® for knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(4):23–5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2434
 19. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiographic assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494–501. doi: 10.1136/ard.16.4.494
 20. Altman RD, Hochberg MC, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1541–6.
 21. Нуднов НВ, Николаева МВ. Ультразвуковые признаки воспалительного процесса в различных отделах коленного сустава. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2013;13(1):6 [Nudnov NV, Nikolaeva MV. Ultrasonic signs of inflammation in various parts of the knee joint. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*. 2013;13(1):6 (In Russ.)].
 22. Lang TA, Secic M, editors. How to report statistics in medicine. Annotated guidelines for authors, editors, and reviewers, 2nd ed. Philadelphia: American College of Physicians; 2006.
 23. Каратеев АЕ. Достоинства и недостатки диациреина. Современная ревматология. 2014;8(4):90–5 [Karateev AE. Diacerein: Advantages and disadvantages. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):90–5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-90-95
 24. PRAC recommends suspension of diacerein containing medicines. Committee cites concerns over gastro-intestinal side effects and liver toxicity. 6 December 2013 EMA/679264/2013/rev.2.
 25. Fidelix TSA, Macedo CR, Maxwell LJ, et al. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(2):CD 005117. doi: 10.1002/14651858.CD 005117. pub3.
 26. Panova E, Jones G. Benefit-risk assessment of diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Drug Safety*. 2015;38(3):245–52. doi: 10.1007/s40264-015-0266-z

Эффективность и переносимость геля «Кармолис» в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов (по результатам многоцентрового клинического исследования)

Денисов Л.Н.¹, Зборовская И.А.², Заводовский Б.В.², Алиханов Б.А.³, Карапетян Л.В.³, Шалыгина В.А.³, Будушкина В.Е.⁴, Вакуленко О.Ю.⁵, Насруллаева А.Д.⁵, Сороцкая В.Н.⁶, Леонова Е.А.⁷, Мирончева А.И.⁸, Горячев Д.В.¹

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

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии», Волгоград, Россия; ³ФГБОУ ВПО «Государственная классическая академия им. Маймонида», Москва, Россия; ⁴ГБУЗ «Городская поликлиника №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; ⁵ГБУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Тула, Россия; ⁷ГБУЗ «Тольяттинская городская больница №4», Тольятти, Россия; ⁸ГБУЗ «Городская клиническая больница №1», Оренбург, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

²400138 Волгоград, ул. им. Землячки, 76;

³115035 Москва, ул. Садовническая, 52/45;

⁴117546 Москва, ул. Медынская, 7, корп. 1;

⁵105120 Москва, ул. Земляной вал, 53;

Первичный остеоартроз (ОА) — одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний. Среди всех форм ОА особенно часто встречается ОА коленных суставов (КС), распространенность которого составляет около 25% в общей популяции. Несмотря на многочисленные рекомендации по лечению ОА КС, подготовленные Европейской антиревматической лигой (EULAR), Американской коллегией ревматологов (ACR), Международным обществом по изучению остеоартроза (OARSI), многие вопросы тактики терапии остаются нерешенными. Это касается не только оценки симптоматического и болезнь-модифицирующего действия хондропротекторов, но и применения методов локальной терапии.

Цель — оценить клиническую эффективность и переносимость геля «Кармолис» у больных ОА КС.

Материал и методы. В исследование включены 280 пациентов с ОА КС (190 составили основную, 90 — контрольную группу). Средний возраст 58,3±9,3 года в основной и 59±10,5 года в контрольной группе, продолжительность болезни 10,3±5,5 и 10,1±4,1 года соответственно.

Гель «Кармолис» наносили на область наиболее болезненного КС до 4–5 раз в сутки с последующим массажем данного участка кожи. Продолжительность курса лечения составляла 2 нед. Пациентам контрольной группы локальную терапию не проводили. Клиническую эффективность определяли по динамике суставных болей в покое, при движении и пальпации, по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в миллиметрах; опроснику WOMAC, степени выраженности синовита (по данным ультразвукового исследования), общей оценке активности заболевания по мнению пациента и врача (шкала Likert), а также возможности снижения суточной дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Учитывали время появления лечебного эффекта и продолжительность действия геля.

Результаты и обсуждение. На фоне локального применения геля «Кармолис» отмечено статистически достоверное уменьшение болей в суставе в покое в среднем с 57,7±6,8 до 12±1,8 мм (p<0,01), при движении — с 52±5,3 до 17±2,7 мм (p<0,01). Аналогичная динамика боли была выявлена и при оценке по WOMAC. До начала лечения в основной группе уровень боли по WOMAC составил в среднем 210±20,5 мм, после окончания курса лечения он снизился до 101±12,8 мм (p<0,01). В контрольной группе также отмечено уменьшение боли, но в значительно меньшей степени, чем в основной. Статистически достоверных различий динамики двигательной активности и повседневной деятельности между группами не наблюдалось. По окончании курса лечения у пациентов обеих групп зафиксировано выраженное уменьшение признаков синовита, однако различий между группами выявлено не было. Дозу НПВП в основной группе удалось снизить у 99 пациентов из 190 (52,1%), тогда как в контрольной — только у 15 из 90 (16,6%), p<0,05. Переносимость геля «Кармолис» была хорошей. У 184 больных неблагоприятных реакций не было. Местные кожные реакции и зуд отмечены у 6 (3,2%) пациентов, однако они были кратковременными и не потребовали отмены препарата.

Заключение. Согласно полученным результатам, включение геля «Кармолис» в комплексную терапию ОА обеспечивает значительное уменьшение выраженности артралгий и позволяет снижать дозу НПВП, делая лечение более безопасным.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов; гель «Кармолис».

Для ссылки: Денисов ЛН, Зборовская ИА, Заводовский БВ и др. Эффективность и переносимость геля «Кармолис» в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов (по результатам многоцентрового клинического исследования). Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):619–23.

THE EFFICACY AND SAFETY OF CARMOLIS GEL IN THE COMBINATION THERAPY OF KNEE OSTEOARTHRITIS: RESULTS OF A MULTICENTER CLINICAL TRIAL

Denisov L.N.¹, Zborovskaya I.A.², Zavadovsky B.V.², Alikhanov B.A.³, Karapetyan L.V.³, Shalygina V.A.³, Budushkina V.E.⁴, Vakulenko O.Yu.⁵, Nasrullaeva A.D.⁵, Sorotskaya V.N.⁶, Leonova E.A.⁷, Mironcheva A.I.⁸, Goryachev D.V.¹

Osteoarthritis (OA) is one of the most common rheumatic diseases. Knee OA is particularly frequently encountered among all forms of OA, the prevalence of knee OA being about 25% in the general population. Despite multiple guidelines for the management of knee OA, which have been prepared by the European League Against Rheumatism (EULAR), the American College of Rheumatology (ACR), and the Osteoarthritis Research Society International (OARSI), many problems of its treatment policy remain to be solved. The same holds true for not only the symptomatic and disease-modifying effects of chondroprotectors, but also topical therapy options.

Objective: to evaluate the clinical efficacy and safety of Carmolis gel in patients with knee OA.

Subjects and methods. The trial included 280 patients with knee OA (a study group consisted of 190 patients; a control

®300012 Тула, проспект
Ленина, 92; 7445046
Самарская область,
Тольятти, ул. Механи-
заторов, 37; 8460040
Оренбург, проспект
Гарина, 23

¹V.A. Nasonova
Research Institute of
Rheumatology, Moscow,
Russia; ²Research
Institute of Clinical and
Experimental
Rheumatology,
Volgograd, Russia;
³Maimonides State
Classical Academy,
Moscow, Russia; ⁴City
Polyclinic Fifty Two,
Moscow Healthcare
Department, Moscow,
Russia; ⁵Moscow
Scientific and Practical
Center for Medical
Rehabilitation,
Restorative and Sports
Medicine, Moscow
Healthcare Department,
Moscow, Russia; ⁶Tula
State University, Tula,
Russia; ⁷Tolyatti City
Hospital Four, Tolyatti,
Russia; ⁸City Clinical
Hospital One, Orenburg,
Russia
¹34A, Kashirskoe
Shosse, Moscow
115522; ⁷6,
Zemlyachka St.,
Volgograd 400138;
³52/45,
Sadovnicheskaya St.,
Moscow 115035; ⁷,
Medynskaya St., Build.
1, Moscow 117546; ⁵3,
Zemlyanoy Val, Moscow
105120; ⁶92, Lenin
Prospect, Tula 300012;
⁷37, Mekhanizatory St.,
Tolyatti, Samara Region
4450046; ⁸23, Gagarin
Prospect, Orenburg
460040

Контакты: Лев
Николаевич Денисов;
sokrat@mail.ru

Contact: Lev Denisov;
sokrat@mail.ru

Поступила 10.09.14

group comprised 90 patients). The mean age was 58.3 ± 9.3 years in the study group and 59 ± 10.5 years in the control group. The disease duration was 10.3 ± 5.5 and 10.1 ± 4.1 years, respectively.

Carmolis gel was applied to the region of the most painful knee joint up to 4–5 times daily, followed by massage of this skin area. The treatment cycle lasted for 2 weeks. No therapy was performed in the control patients. The clinical efficacy was determined by the changes in joint pains at rest or on movement and palpation, according to a visual analogue scale (VAS), WOMAC questionnaire, the synovitis intensity (assessed by ultrasonography), patient and physician global assessments of disease activity (Likert scale), and the possibility of reducing the daily dosage of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The onset the therapeutic effect of the gel and the duration of its action were recorded.

Results and discussion. The topical application of Carmolis gel caused a statistically significant reduction in joint pain at rest and on movement from 57.7 ± 6.8 to 12 ± 1.8 mm ($p < 0.01$) and from 52 ± 5.3 to 17 ± 2.7 mm, respectively ($p < 0.01$). The WOMAC showed similar pain changes. In the study group, the WOMAC pain level averaged 210 ± 20.5 mm at baseline and reduced to 101 ± 12.8 mm after the treatment ($p < 0.01$). The control group also exhibited pain relief, but to a much lesser degree than did the study group. There were no statistically significant differences between the groups in motor and day-to-day activity changes. After treatment, the patients of both groups had reduction in the signs of synovitis; however, no differences were found between the groups. The dose of NSAIDs could be decreased in 99 (52.1%) of the 190 patients in the study group and only in 15 (16.6%) of the 90 patients in the control group ($p < 0.05$). Carmolis gel was well tolerated. No adverse events were observed in 184 patients. Local cutaneous reactions and itch were noted in 6 (3.2%) patients; however, they were short-term and did not required drug discontinuation.

Conclusion. The findings suggest that the incorporation of Carmolis gel into the combination therapy of OA ensures a significant reduction in joint pain and allows the dose of NSAIDs to be decreased, making the treatment safer.

Keywords: knee osteoarthritis, Carmolis gel.

For reference: Denisov LN, Zborovskaya IA, Zavodovsky BV, et al. The efficacy and safety of Carmolis gel in the combination therapy of knee osteoarthritis: Results of a multicenter clinical trial. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):619–23 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-629-623>

Остеоартроз (ОА) является наиболее часто диагностируемым ревматическим заболеванием, а самая распространенная его форма — ОА коленных суставов (КС). Частота симптоматического ОА КС составляет $>25\%$ [1, 2]. Это хроническое прогрессирующее заболевание, поражающее все компоненты сустава — синовию, хрящ, подлежащую кость, связки, мышечные ткани — и сопровождающееся хроническим воспалением [3]. Основное проявление ОА — боль, которая обуславливает значительную функциональную недостаточность и существенное снижение качества жизни больных. В связи с этим лечение ОА направлено прежде всего на уменьшение боли. Несмотря на многочисленные рекомендации по лечению ОА КС, разработанные Международным обществом по изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International — OARSI), Европейской антиревматической лигой (EULAR) и Европейским обществом по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и ОА (ESCEO), многие проблемы терапии данной патологии остаются нерешенными [4–6]. Согласно последним рекомендациям ESCEO, на первом этапе при манифестном ОА КС рекомендуется использование парацетамола или симптоматических медленно действующих лекарств (глюкозамина сульфат и/или хондроитина сульфат). При незначительном эффекте проводимой терапии целесообразно дополнительное применение гелей, мазей и других лекарственных форм, содержащих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или капсаицин.

Если это лечение не дает желаемого улучшения, то больному показано системное лечение НПВП, при назначении которых не-

обходимо учитывать имеющиеся в каждом конкретном случае факторы риска неблагоприятных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [7].

При наличии стойких болей в КС возможно внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты или глюкокортикоидов. Короткие курсы опиоидов и дулоксетина — последний этап фармакологической терапии ОА КС. При недостаточной эффективности такого лечения и плохом качестве жизни показано эндопротезирование КС, а при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству назначаются опиоидные анальгетики [5].

Последние рекомендации OARSI и Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» по терапии ОА КС регламентируют применение различных групп лекарственных средств, в том числе локальных НПВП [8, 9]. Локальная терапия в виде мазевых, кремовых и гелевых форм НПВП при болезнях опорно-двигательного аппарата является дополнительным методом лечения, а в ряде случаев имеет преимущество перед пероральным применением соответствующих лекарственных средств. В клинической практике широко используются различные гели и мази: «Фастум гель», «Долгит», «Найз», «Диклофенак Плюс», «Диклоран Плюс», «Дип Рилиф», — содержащие диклофенак, ибупрофен, нимесулид и другие НПВП [10–14].

Относительно недавно в практике врача-ревматолога успешно используется так называемая трансдермальная терапия — применение пластырей с лидокаином, диклофенаком [15, 16]. Особый интерес вызвали лечебные пластыри, созданные на основе нанотехнологий, в частности «Нанопласт форте», со-

державший магнитный слой из редкоземельных металлов и нанопорошок — источник длинноволнового инфракрасного излучения, которые обладают анальгетическим и миорелаксирующим действием [16].

Несомненный интерес вызвали средства для локального применения, содержащие компоненты растительного происхождения.

Многоцентровое клиническое исследование по оценке эффективности и переносимости жидкости «Кармолис» у больных ОА КС показало, что препарат обладал выраженным анальгезирующим и местнораздражающим действием. Боль в покое и при движении на фоне локальной терапии уменьшилась в среднем с $50,17 \pm 27,4$ и $72,9 \pm 20,9$ до $16,3 \pm 17,1$ и $29,9 \pm 19,5$ мм соответственно. Отличный и хороший эффект отмечен у 83% пациентов. У 53% больных удалось снизить дозу НПВП. Жидкость обладала хорошей переносимостью и не вызывала серьезных неблагоприятных реакций [17].

Группа препаратов, обладающих местным обезболивающим и противовоспалительным действием, пополнилась новым эффективным средством — гелем «Кармолис».

Рецепт «Кармолиса» составили монахи-кармелиты, жившие в монастыре с XVI в. Они в течение 400 лет использовали экстракты альпийских трав для лечения разных болезней. Основу геля «Кармолис» составляют эфирные масла, полученные путем перегонки в водяном паре следующих лекарственных растений: аниса, гвоздики, лаванды, мускатного ореха, индийской мяты, шалфея, тимьяна, эвкалипта, альпийской сосны и розмарина.

Препарат «Кармолис», обладающий местнораздражающим действием, усиливает кровоток в тканях, вызывая гиперемии и гипертермию, оказывая анальгезирующий и согревающий эффект, способствуя снятию спазма мышц и увеличению подвижности суставов. Дополнительные компоненты метилсалицилата, камфоры и левоментола в виде липофильных и амфифильных молекул проникают через кожу в подлежащие ткани и также оказывают местное болеутоляющее и противовоспалительное действие [18–21].

Таким образом, благодаря разнообразному механизму действия и наличию многокомпонентной основы гель «Кармолис» представляет интерес для проведения клинического исследования и последующего внедрения в ревматологическую практику.

Клиническое исследование эффективности и переносимости геля «Кармолис» проведено в 7 ревматологических центрах, ревматологических отделениях областных и городских больниц Российской Федерации.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и переносимость геля «Кармолис» у больных ОА КС.

Материал и методы

В исследование были включены 280 пациентов с ОА КС: 190 вошли в основную, 90 — в контрольную группу, среди них было 79 лиц мужского и 201 — женского пола. Средний возраст составил $58,3 \pm 9,3$ года в основной группе

и $59 \pm 10,5$ года в контрольной, продолжительность болезни — $10,3 \pm 5,5$ и $10,1 \pm 4,1$ года соответственно.

В основной группе у 26% больных была I, у 58,5% — II и у 15,5% — III стадия ОА КС по Kellgren, в контрольной группе — у 28; 52,8 и 19,2% соответственно. У 25,6% больных основной группы был I, у 58,7% — II, у 15,7% — III функциональный класс по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), в контрольной группе — соответственно у 25,5; 52,9 и 21,6%.

Реактивный синовит диагностирован у 130 из 190 (68,8%) пациентов в основной и у 56 из 90 (64,4%) в контрольной группе.

Больные обеих групп получали стандартную терапию НПВП: 107 (38,2%) принимали диклофенак, 78 (27,8%) — нимесулид, 56 (20%) — мелоксикам, 12 (4,3%) — целекоксиб и 27 (9,7%) — ацеклофенак.

Гель «Кармолис» наносился на область наиболее болезненного сустава до 4–5 раз в сутки с последующим массажем данного участка кожи, длительность курса лечения — 14 дней. Пациенты обследовались до и через 14 дней после начала лечения.

Критерии включения являлись первичный ОА, возраст ≥ 40 лет, потребность в приеме НПВП (прием в течение как минимум 30 дней до начала исследования), подписанное информированное согласие.

Критерии оценки. Клиническая эффективность геля «Кармолис» оценивалась по динамике суставных болей в покое, при движении и при пальпации по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в миллиметрах; опроснику WOMAC, выраженности синовита (выраженный, умеренный, слабовыраженный, отсутствует), общей оценки активности заболевания по мнению пациента и врача (шкала Likert, включающая 6 категорий: очень хорошее состояние, хорошее, удовлетворительное, плохое, очень плохое, улучшение). Также учитывались время появления лечебного эффекта, продолжительность действия геля, возможность снижения суточной дозы НПВП. Проводилась регистрация неблагоприятных реакций.

В работе использовались методы описательной статистики, t-тест для зависимых группировок. Применялся метаанализ в соответствии с реализацией подхода в программе Med Calc (15.6).

Результаты и обсуждение

До начала исследования средний уровень боли в покое составил $57 \pm 6,8$ мм, при движении — $52 \pm 5,3$ мм, при пальпации — $34 \pm 9,7$ мм. На фоне применения геля «Кармолис» уже к 7-му дню отмечалась тенденция к снижению показателя, а к окончанию терапии наблюдалось статистически достоверное снижение боли в покое до $12 \pm 1,8$ мм ($p < 0,01$), при движении — до $17 \pm 2,7$ мм ($p < 0,01$). У пациентов контрольной группы за время наблюдения также отмечалось уменьшение боли в КС, однако при использовании геля «Кармолис» клиническое улучшение было более значительным (табл. 1).

Таблица 1. Динамика уровня боли по ВАШ у больных ОА на фоне терапии гелем «Кармолис», мм, $M \pm m$

Период наблюдения	Боль в покое		Боль при движении		Боль при пальпации	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
До лечения	$57 \pm 6,8$	$40 \pm 5,4$	$52 \pm 5,3$	$54 \pm 5,9$	$34 \pm 9,7$	$37 \pm 7,5$
После лечения	$12 \pm 1,8$	$21 \pm 1,9$	$17 \pm 2,7$	$32 \pm 3,5$	$15 \pm 4,8$	$17 \pm 1,2$
Достоверность различий между группами		$p < 0,01$		$p < 0,0$		$p > 0,05$

Таблица 2. Динамика показателей по WOMAC, мм, M±m

Период наблюдения	Боль		Ограничение подвижности		Затруднение в выполнении повседневной деятельности	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
До лечения	210±20,5	212±20,4	105±10,9	119±12,2	647±62,1	635±67,9
После лечения	101±12,8	143±15,2	42±4,2	55±6,3	417±44,3	424±11,5
Достоверность различий между группами		p<0,01		p>0,05		p>0,05

Аналогичная динамика выявлена и при оценке боли по WOMAC. До начала лечения в основной группе уровень боли составил в среднем 210±20,5 мм, после окончания курса лечения он снизился до 101±12,8 мм (p<0,01). В контрольной группе боль также уменьшалась, но в значительно меньшей степени, чем в основной. Статистически достоверных различий по динамике двигательной активности и повседневной деятельности между группами не наблюдалось (табл. 2).

В основной группе диагноз синовита по данным ультразвукового исследования (УЗИ) был установлен у 130 пациентов из 190 (68,8%), в контрольной группе — у 56 из 90 (62,2%). По окончании курса лечения при повторном УЗИ наблюдалось выраженное уменьшение признаков синовита, однако различий между группами по динамике этих показателей выявлено не было.

На фоне проводимой терапии удалось снизить дозу НПВП в основной группе у 99 пациентов из 190 (52,1%), тогда как в контрольной группе только у 15 из 90 (16,6%; p<0,05). В то же время в контрольной группе 2 (2,2%) пациента повысили дозу НПВП.

Время всасывания геля «Кармолис» с поверхности кожи варьировало от 42,5 с до 4 мин, время до появления лечебного эффекта — от 15 до 40 мин, а продолжительность действия — от 3,2 до 6 ч.

Переносимость геля «Кармолис» была хорошей. Местные кожные реакции и зуд отмечались у 6 (3,2%) боль-

ных. Они были кратковременными, и отмены препарата не потребовалось. У остальных пациентов неблагоприятных реакций не было.

В контрольной группе у одного пациента выявлено повышение уровней печеночных ферментов, в связи с чем был отменен НПВП.

При использовании геля «Кармолис» больные и врачи в конце наблюдения оценивали состояние по шкале Likert как хорошее и очень хорошее достоверно чаще, чем в контрольной группе (p<0,01).

Заключение

В настоящем исследовании был продемонстрирован выраженный анальгетический эффект геля «Кармолис», который позволял существенно снижать дозу НПВП у больных ОА КС. Высокая эффективность и хорошая переносимость геля «Кармолис» позволяют рекомендовать его для широкого применения в лечении ОА КС.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Brjmsma JW, Berenbaum F, Lefeber FR. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377(9783):2115–26. doi: 10.1016/S0140-6736(11) 60243-2
- Pereira D, Peleteiro B, Aromjo R, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence osteoarthritis estimates: a systemic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1270–85. doi: 10.1016/j.joca. 2011. 08.009
- Pincus N. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;3(6):524–34. doi: 10.1007/s11926-001-0068-4
- Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465–74 (Review). doi: 10.1002/acr.21596
- Bruyere O, Coopert C, Pelletier J-P, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):2523–63. doi: 10.1016/j.semarthrit. 2014.05.014
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for international clinical studies including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1145–55. doi: 10.1136/ard. 2003. 011742
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;(1):4–23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):4–23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
- Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systemic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;18(4):476–99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013
- Насонов ЕЛ. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: treatment guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
- Федина ТП, Гришаева ТП, Шекина ЕВ и др. Опыт клинического применения геля «Диклофенак Плюс» в комплексной терапии ревматических заболеваний. Русский медицинский журнал. 2004;12(20):1156–8 [Fedina TP, Grishaeva TP, Shchekina EV, et al. Experience of clinical application of the gel "Diclofenac Plus" in the treatment of rheumatic diseases. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;12(20):1156–8 (In Russ.)].
- Денисов ЛН. Современные подходы к локальной терапии ревматических заболеваний. Consilium Medicum. Прил. Неврология/ревматология. 2013;(2):32–5 [Denisov LN. Modern

- approaches to local treatment of rheumatic diseases. *Consilium Medicum. Suppl. Nevrologiya/revmatologiya*. 2013;(2):32–5 (In Russ.).
12. Денисов ЛН, Прозоровская ЗА, Иванова ОН и др. Повышает ли комбинация нестероидных противовоспалительных препаратов и ментола эффективность локальной терапии. Научно-практическая ревматология. 2006;(1):34–9 [Denisov LN, Prozorovskaya ZA, Ivanova ON, et al. Increases whether the combination of NSAIDs and menthol effectiveness of local therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;(1):34–9 (In Russ.)].
 13. Денисов ЛН, Прозоровская ЗА, Коган КМ и др. Опыт клинического применения геля «Дип Рилиф» и крема «Долгит» в локальной терапии ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2006;(2):82–4 [Denisov LN, Prozorovskaya ZA, Kogan KM, et al. Experience of clinical application of the gel "Deep Relief" and cream "duty" in the local treatment of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;(2):82–4 (In Russ.)].
 14. Цветкова ЕС, Денисов ЛН, Гукасян ДА, Шахраманова ЕЛ. Бальзам «Мерцана-Артровит согревающий»: эффективность и переносимость при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2007;(5):61–5 [Tsvetkova ES, Denisov LN, Gukasyan DA, Shahramanova EL. Balsam "Mercana-Artrovit warming" – efficacy and tolerability in knee osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;(5):61–5 (In Russ.)].
 15. Ананьева ЛП, Панасюк ЕЮ, Денисов ЛН и др. Боли в нижней части спины в практике ревматолога, локальная терапия Версатисом. Справочник поликлинического врача. 2007;(9):43–6 [Anan'eva LP, Panasyuk EYu, Denisov LN, et al. Pain in the lower back in the practice of a dermatologist, local therapy of Versatis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2007;(9):43–6 (In Russ.)].
 16. Цветкова ЕС, Денисов ЛН. Новые направления локального лечения остеоартроза коленных суставов. Клиницист. 2014;(2):50–4 [Tsvetkova ES, Denisov LN. New directions for the local treatment of osteoarthritis of the knee. *Klinitsist*. 2014;(2):50–4 (In Russ.)].
 17. Денисов ЛН, Насонова ВА, Тахтай АВ и др. Опыт применения жидкости «Кармолис» для локальной терапии ревматических заболеваний (по данным многоцентрового клинического исследования). Научно-практическая ревматология. 2005;(5):40–3 [Denisov LN, Nasonova VA, Tahtai AV, et al. Experience with Karmolis liquid administration for rheumatic diseases local therapy (data of multicenter clinical examination). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(5):40–3 (In Russ.)].
 18. Yano T, Kanetake T, Saita M, et al. Effect of L-menthol and dl-camphor on the penetration and hydrolysis of methylsalicylate in hairless mouse skin. *J Pharmacobiology*. 1991;14:663–9. doi: 10.1248/bpb1978.14.663
 19. Mutschler E. Arzneimittelwirkungen. 1996;(7):195–8.
 20. Bauer K, Fromming K, Fuhrer C. Pharmazeutische Technologie. 1997;(4):1913–4.
 21. Hansel R, Sticher O, Stemegeger E. Pharmakognosie-Phytopharmazie. 1999;(1):29–35.

Диагностика коксита при анкилозирующем спондилите

Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф.

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

V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow
115522

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина;
tatiana-dubinina@mail.ru

Contact: Tatiana Dubinina;
tatiana-dubinina@mail.ru

Поступила 14.08.15



Т.В. Дубинина – заведующая лабораторией научно-организационных проблем ревматологии отдела медико-социальных исследований ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



А.Б. Дёмина – научный сотрудник лаборатории научно-организационных проблем ревматологии отдела медико-социальных исследований ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



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



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

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Клиническая картина коксита при анкилозирующем спондилите.
2. Инструментальная диагностика коксита

(ультразвуковое исследование, рентгенография, магнитно-резонансная томография).

Коксит является одним из характерных клинических проявлений анкилозирующего спондилита (АС). Поражение тазобедренных суставов (ТБС) при АС рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза, и раннее выявление коксита имеет большое значение, так как при своевременно начатой адекватной терапии можно снизить риск развития необратимых изменений ТБС. Коксит может быть диагностирован клинически и с помощью разных методов визуализации, каждый из которых позволяет охарактеризовать различные аспекты поражения данных суставов. В лекции рассматриваются вопросы клинической и инструментальной диагностики коксита при АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; коксит; тазобедренные суставы.

Для ссылки: Дубинина ТВ, Дёмина АБ, Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Диагностика коксита при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):624–31.

DIAGNOSIS OF COXITIS IN ANKYLOSING SPONDYLOSIS

Dubinina T.V., Dyomina A.B., Smirnov A.V., Erdes Sh.F.

Coxitis is one of the characteristic clinical manifestations of ankylosing spondylitis (AS). Hip joint (HJ) damage in AS is regarded as a poor prognostic factor and the early detection of coxitis is of great importance, as timely adequate therapy may reduce the risk of irreversible HJ changes. Coxitis may be diagnosed clinically and using different imaging techniques, each of which can characterize different aspects of damage of these joints. The lecture considers the clinical and instrumental diagnosis of coxitis in AS.

Keywords: ankylosing spondylitis; coxitis; hip joints.

For reference: Dubinina TV, Dyomina AB, Smirnov AV, Erdes ShF. Diagnosis of coxitis in ankylosing spondylosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):624–31 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-624-631>

Коксит – воспаление тазобедренного сустава (ТБС). Он является одним из характерных клинических проявлений анкилозирующего спондилита (АС).

Поражение ТБС при АС приводит к инвалидизации пациентов чаще, чем изменения других суставов. В связи с этим коксит рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза [1, 2]. Проблема диагностики коксита является актуальной и не-

достаточно изученной, что не в последнюю очередь связано с отсутствием общепринятых дефиниций этого патологического состояния [3]. Раннее выявление коксита имеет большое значение и в перспективе при своевременно начатой адекватной терапии может снизить риск развития необратимых изменений ТБС.

Коксит может быть диагностирован клинически, а также с помощью ультразвуко-

вого исследования (УЗИ), рентгенографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ)). Каждый из этих методов позволяет охарактеризовать различные аспекты поражения ТБС.

Клиническая картина поражения тазобедренных суставов при анкилозирующем спондилите. Поражение ТБС выявляется у каждого второго-третьего больного АС, при этом в подавляющем большинстве случаев (90%) оно носит двусторонний характер [4]. Особенно часто коксит развивается у пациентов с ювенильным началом АС [5].

Характерными клиническими проявлениями коксита являются ингингальная боль (в паховой области) и ограничение движений в ТБС. Иногда боль иррадирует в коленный сустав, чем нередко бывают обусловлены диагностические ошибки. Поэтому у пациентов, которые активно предъявляют жалобы на боль в коленных суставах, при отсутствии объективных признаков патологии в данной области необходимо уточнять наличие болей и/или ограничений движений в ТБС. Боль в ТБС могут также имитировать энтезиты в области мест прикрепления сухожилий к костям таза и большого и малого вертелов бедренной кости. У таких больных при пальпации может быть обнаружена локальная болезненность в области передних верхних остей подвздошных костей, больших и малых вертелов бедренных костей. Со временем могут формироваться гипо- или атрофия ягодичных мышц и мышц бедра, контрактуры, нарушение походки. Объем движений в суставе обычно зависит от длительности воспалительного процесса. При длительном течении коксита, как правило, движения в суставе резко ограничиваются, иногда возникает костный или фиброзный анкилоз, так называемый оссифицирующий капсулит, характеризующийся значительным нарушением функции ТБС при минимальных рентгенологических изменениях в нем [6].

Клинические проявления коксита нередко носят волнообразный характер, т. е. спонтанно или под влиянием лечения боль и ограничение движений могут существенно уменьшаться или полностью исчезать, в некоторых случаях на срок до нескольких лет [7].

Поскольку изменения в ТБС накапливаются постепенно, пациентов с кокситом необходимо периодически подвергать контрольным осмотрам с регистрацией основных показателей, характеризующих функциональное состояние сустава. В настоящее время функция ТБС при АС оценивается путем измерения максимального межлодыжечного расстояния (рис. 1), а также угла наружной и внутренней ротации ТБС (рис. 2) [8].

Для объективной оценки изменений ТБС при АС используются различные методы визуализации.



Рис. 1. Техника измерения максимального межлодыжечного расстояния: а – в положении лежа, б – в положении стоя



Рис. 2. Техника измерения угла наружной (а) и внутренней (б) ротации ТБС



Рис. 3. Типы ультразвуковых датчиков: а – конвексный; б – линейный

Ультразвуковое исследование

С помощью УЗИ можно оценить состояние капсулы сустава, синовиальной оболочки, мышц, сухожилий и хряща, а также структуру субхондральной кости [9].

УЗИ следует проводить на аппаратах экспертного класса, которые обеспечивают высокое качество изображения и расширяют возможности обработки данных.

Для исследования поверхностно расположенных структур обычно используют линейные датчики с рабочей частотой 7–15 МГц, позволяющей визуализировать структуры на глубине от 2 до 7 см. Однако ТБС расположен глубже, чем другие суставы конечностей, и закрыт мощным мышечным слоем. В связи с этим в ряде случаев могут возникать сложности в диагностике при использовании линейного датчика, особенно у тучных пациентов. В таких ситуациях можно использовать конвексные датчики, работающие в диапазоне 3,5–5 МГц, которые позволяют визуализировать структуры на глубине 13–18 см (рис. 3).

Для оценки ТБС используются две основные проекции: продольная и поперечная. При проведении исследования в продольной проекции датчик устанавливается вдоль линии бедра под небольшим углом на середину паховой складки. Для сканирования в поперечной плоскости датчик разворачивают на 90°, практически параллельно паховой складке (рис. 4).



Рис. 4. Техника УЗИ ТБС: а – продольная проекция; б – поперечная проекция



Рис. 5. Ультразвуковая картина шейечно-капсулярного пространства в норме (≤ 7 мм)



Рис. 6. Ультразвуковая картина асимметрии шейечно-капсулярного пространства $>1,5$ мм: а – 4,1 мм; б – 6,2 мм



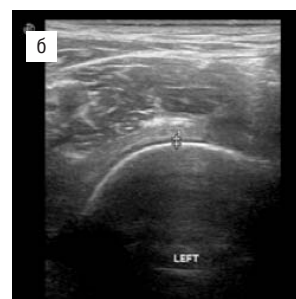
Рис. 7. Дефекты контура бедренной головки (а, б – эрозии)



Рис. 8. Измерение капсулы сустава: а – над головкой бедренной кости; б – над шейкой бедренной кости



Рис. 9. Измерение толщины суставного хряща бедренной головки в продольной (а) и поперечной (б) проекциях



Продольная проекция позволяет визуализировать следующие структуры:

- 1) контуры головки и шейки бедренной кости;
- 2) капсулу сустава;
- 3) гиалиновый хрящ, покрывающий головку бедренной кости;
- 4) расстояние от шейки бедренной кости до капсулы сустава (шейечно-капсулярное пространство).

Наиболее актуальным моментом, особенно для ранней диагностики поражения ТБС, является измерение шейечно-капсулярного пространства, так как воспалительный процесс в первую очередь характеризуется образованием повышенного количества жидкости в полости сустава, что приводит к растяжению капсулы и расширению шейечно-капсулярного пространства. Считается, что его размер не должен превышать 7 мм (рис. 5) [3].

Важным моментом при исследовании контралатеральных суставов является наличие асимметрии шейечно-капсулярного пространства. Разница значений с двух сторон $>1,5$ мм (даже если они не превышают 7 мм) рассматривается как патологический признак (рис. 6).

Контур головки бедренной кости в норме представлен гиперэхогенной ровной структурой. При оценке кон-

тура головки необходимо обращать внимание на его четкость и целостность, так как при длительном воспалении начинает страдать субхондральный отдел кости, что в свою очередь приводит к образованию кистовидных просветлений и эрозий, которые при УЗИ выглядят как дефект контура (рис. 7). Состояние контура головки следует оценивать не только в продольной, но и в поперечной проекции.

Во время исследования также необходимо обращать внимание на капсулу сустава, так как ее неравномерное утолщение и усиление эхоплотности могут говорить о развитии капсулита. Измерение капсулы сустава можно проводить над головкой бедренной кости (рис. 8, а), где ее толщина несколько больше, и над шейкой (рис. 8, б).

Состояние хряща оценивается в двух проекциях: продольной и поперечной. Хрящ в норме выглядит как тонкая гипоэхогенная равномерная полоска толщиной 1 мм. При наличии длительного воспаления в полости сустава происходит истончение хряща (рис. 9).

В общепринятую схему исследования ТБС входит латеральная позиция, с помощью которой оценивается состояние контура большого вертела и сухожилий наружной группы мышц бедра (большая, средняя и малая ягодичная). При исследовании в данной позиции датчик устанавли-



Рис. 10. УЗИ большого вертела бедренной кости в продольной (а) и поперечной (б) проекциях

ливается продольно по латеральной поверхности бедра на область большого вертела. Исследование в латеральной позиции следует проводить в продольной и поперечной плоскостях (рис. 10). В норме контур большого вертела четкий, ровный, прилежащие сухожилия не утолщены, однородной эхогенности.

Рентгенография

Артрит ТБС может быть ранним симптомом АС. На рентгенограммах уже в начале болезни могут быть обнаружены околоуставной остеопороз, сужение верхнелатерального отдела суставной щели, а также кистовидная перестройка костной структуры в субхондральных отделах бедренной головки и в крыше вертлужной впадины, чаще в месте наибольшего сужения суставной щели (рис. 11) [10].

В то же время артрит ТБС при АС может приводить к раннему появлению рентгенологических симптомов, характерных для дегенеративного поражения суставов, — субхондрального остеосклероза, остеофитов на краях суставных поверхностей и сужения суставных щелей без развития околоуставного остеопороза (рис. 12). Эти рентгенологические признаки хронического воспаления часто расцениваются как симптомы остеоартроза, но они связаны с хроническим артритом ТБС, который и является основной причиной развития ранних пролиферативных и дегенеративных изменений в суставе.

В настоящее время для количественной оценки динамики рентгенологических изменений в ТБС используется международный индекс BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Roengenological Index)-Hips (см. таблицу) [11]. Он предназначен для правильной интерпретации имеющихся нарушений и получения материала, пригодного для статистической обработки при проведении научных исследований.

Индекс BASRI-Hips, баллы

BASRI-Hips	Градация изменений	Описание рентгенологических симптомов
0	Норма	Изменений нет (рис. 13)
1*	Сомнительные	Локальное незначительное сужение суставной щели (рис. 14)
2*	Минимальные	Незначительное сужение суставной щели. Ширина суставной щели >2 мм в наиболее узкой части сустава или на всем протяжении (норма 4–5 мм; рис. 15)
3	Умеренные	Сужение суставной щели по всей окружности сустава ≤2 мм; соприкосновение сочленяющихся поверхностей на протяжении <2 см (рис. 16)
4	Выраженные	Резкое сужение суставной щели, деформация бедренной головки, соприкосновение сочленяющихся поверхностей костей на протяжении >2 см (рис. 17)

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

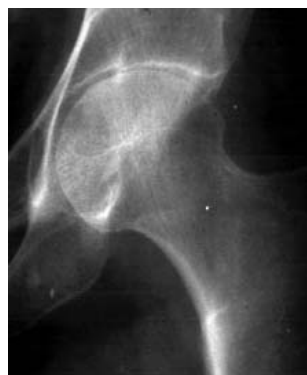


Рис. 11. Рентгенограмма левого ТБС (фрагмент обзорной рентгенограммы костей таза). Околосуставной остеопороз, сужение суставной щели менее 2 мм, неровность суставных поверхностей костей в верхнемедиальном отделе сустава. Индекс BASRI – 3 балла



Рис. 12. Рентгенограмма правого ТБС (фрагмент обзорной рентгенограммы костей таза). Незначительно сужена суставная щель (>2 мм) в верхнемедиальном отделе сустава. Субхондральный остеосклероз в крыше вертлужной впадины. Остеофит на верхнем крае суставной поверхности бедренной головки. Рентгенопрозрачность костной ткани не изменена. Индекс BASRI – 2 балла

Достаточно часто бедренные головки длительно не теряют свою нормальную шаровидную форму, но медленно нарастающие разрастания (пролиферация) костной ткани по краям их суставных поверхностей постепенно формируют типичную для АС «грибовидную деформацию» со своеобразными, присущими только этому заболеванию, закругленными снаружы остеофитами (рис. 18). Такой вид деформации бедренной головки формируется длительно, в течение многих лет. По мере увеличения размеров остеофитов ухудшается функциональная способность сустава, вплоть до резкого ограничения активных и пассивных движений. Наличие у пациента грибовидной деформации бедренной головки является показанием для направления его на консультацию к хирургу-ортопеду, чтобы решить вопрос об эндопротезировании сустава. Грибовидная деформация головки бедренной кости всегда сочетается со значительным сужением суставной щели, субхондральной перестройкой костной структуры в виде одиночных или множественных кистовидных просветлений, чередующихся с участками остеосклероза, неровностью суставных поверхностей бедренных головок и крыш вертлужных впадин и, в отдельных далеко зашедших случаях заболевания, уплощением суставных поверхностей и уменьшением в объеме бедренных головок.

Магнитно-резонансная томография

Для оценки внутрикостных изменений, изменений внутрисуставных фиброзно-хрящевых структур и периапартулярных мягких тканей при проведении МРТ используют следующие основные режимы: SE T1, FSE T2 без подавления жировой ткани (ЖТ), T2 FatSat/T2 STIR [с подавлением интенсивности магнитно-резонансного (МР) сигнала от ЖТ костного мозга] и SE T1 FatSat post gadolinium (с подавлением интенсивности МР-сигнала от ЖТ костного мозга и контрастированием гадолинием).

При МРТ ТБС в норме в SE T1-взвешенном режиме высокоинтенсивный МР-сигнал имеют внутрикостные структуры, в первую очередь ЖТ костного мозга, подкожная жировая клетчатка и ЖТ, находящаяся в межмышечных и межфасциальных пространствах (рис. 19). Мышечная ткань имеет среднеинтенсивный МР-сигнал (темно-серого цвета); сухожилия, связки и кортикальная костная ткань дают низкоинтенсивный МР-сигнал (черного цвета). В норме в режиме STIR T2 внутрикостные структуры, мышечная и ЖТ имеют низкоинтенсивный сигнал. Высокоинтенсивный МР-сигнал дают сосудистые тени (рис. 20).

Активные воспалительные внутрикостные, внутрисуставные и периапартулярные изменения выявляются в T2-взвешенном режиме (STIR; FatSat) и в T1-взвешенном режиме (FatSat с использованием контрастного вещества) в виде участков с высокой интенсивностью МР-сигнала в исследуемой ткани. Применение контрастного вещества приводит к значительному усилению интенсивности МР-сигнала в зонах воспаления и позволяет обнаруживать дополнительные воспалительные участки, которые могут не выявляться при использовании T2-взвешенных режимов (STIR/FatSat) без контрастирования.

Помимо активных воспалительных изменений в суставах, при МРТ в T1-взвешенном режиме можно оценивать последствия хронического воспаления — эрозии суставных поверхностей, субхондральный остеосклероз и жировую дистрофию костного мозга. Эрозии суставных поверхностей и субхондральный остеосклероз имеют низкоинтенсивный МР-сигнал как в T1-, так и в T2-взвешенных режимах. Исключением является жировая дистрофия костного мозга, которая характеризуется различными по площади участками в субхондральных отделах костей с высокоинтенсивным МР-сигналом в T1-взвешенном режиме и низкоинтенсивным МР-сигналом в режиме STIR T2.

Для выявления МР-симптомов активного и хронического воспаления в ТБС рекомендуется использовать, в первую очередь, коронарную проекцию и дополнительно, по показаниям, аксиальную и сагитальную проекции. При МРТ рекомендуется обследовать одномоментно оба ТБС.

Наиболее частыми признаками воспаления ТБС являются выпот в полость суставов и отек костного мозга (ОКМ). Хронические изменения ТБС нередко сопровождаются формированием кистовидных просветлений костной ткани в бедренных головках и в крышах вертлужных впадин. Редко выявляются инфаркты костного мозга и остеонекрозы (асептические некрозы) бедренных головок.

Увеличение количества жидкости в полости сустава визуализируется при МРТ в виде низкоинтенсивного сигнала (темно-серого цвета) в SE T1-взвешенном режиме и высокоинтенсивного сигнала (белого или светло-серого цвета) в режиме STIR T2 (рис. 21) [12] в пределах су-



Рис. 13. BASRI-Hips 0 баллов



Рис. 14. BASRI-Hips 1 балл (слева)



Рис. 15. BASRI-Hips 2 балла (с двух сторон)



Рис. 16. BASRI-Hips 3 балла



Рис. 17. BASRI-Hips 4 балла

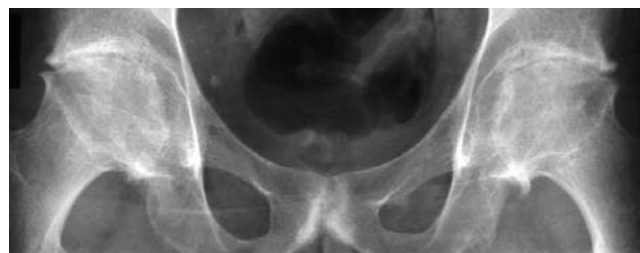


Рис. 18. Крупные остеофиты бедренных головок («грибовидная деформация»)



Рис. 19. МР-томограмма ТБС в коронарной проекции (SE T1-взвешенное изображение). Норма. Суставные щели не сужены. Суставные поверхности ровные. Равномерная высокая интенсивность МР-сигнала в проксимальных отделах бедренных костей, соответствующая нормальному распределению ЖТ костного мозга



Рис. 22. МР-томограмма ТБС в коронарной проекции (STIR T2-взвешенное изображение). ОКМ в верхних отделах бедренных головок в виде участков повышения интенсивности МР-сигнала без четких границ. Незначительное повышение количества свободной жидкости в полости левого ТБС. Суставные поверхности ровные. Бедренные головки нормальной шаровидной формы



Рис. 25. МР-томограмма ТБС в коронарной проекции (STIR T2-взвешенное изображение). Инфаркт костного мозга бедренных головок. В верхних отделах бедренных головок определяются участки инфаркта, ограниченные линейной тенью высокоинтенсивного МР-сигнала. Участок перестройки структуры костного мозга в центральном отделе левой бедренной головки. Выявляется ОКМ в шейках бедренных костей

ставной капсулы. Суставной выпот имеет гомогенную структуру, без дополнительных включений, с четкими и ровными границами, отделяющими его от неизмененных окружающих мягких и костных тканей. При хроническом, длительно существующем синовите на МР-томограммах можно выявить гипертрофию СО сустава. В этом случае гра-



Рис. 20. МР-томограмма ТБС в коронарной проекции (STIR T2-взвешенное изображение). Норма. Равномерная низкая интенсивность МР-сигнала в проксимальных отделах бедренных костей, соответствующая нормальному подавлению МР-сигнала ЖТ костного мозга



Рис. 23. МР-томограмма левого ТБС в коронарной проекции (STIR T2-взвешенное изображение). Киста бедренной головки в виде крупного округлого образования с четкими границами и высокоинтенсивным МР-сигналом в центральном отделе

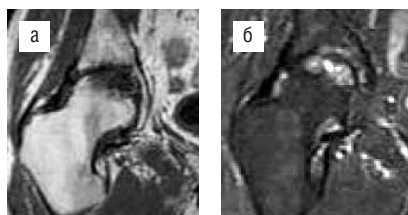


Рис. 26. МР-томограмма правого ТБС в коронарной проекции (асептический некроз): а – SE T1-взвешенное изображение. В субхондральном отделе бедренной головки определяется участок низкоинтенсивного МР-сигнала; б – STIR T2-взвешенное изображение. В субхондральном отделе бедренной головки определяется зона высокоинтенсивного МР-сигнала. Деформация суставной поверхности бедренной головки. Слабовыраженный синовит сустава

ницы выпота в суставе будут иметь четкий, но неровный контур.

ОКМ относится к наиболее ранним, но неспецифичным МР-симптомам активного воспаления, связанного с более глубокими, чем синовит, структурными внутрикостными изменениями в суставах. ОКМ в ТБС чаще всего обнаруживается в верхнемедиальных отделах бедрен-



Рис. 21. МР-томограмма ТБС в коронарной проекции (STIR T2-взвешенное изображение). Небольшой синовит правого ТБС. Незначительное повышение количества свободной жидкости в полости правого ТБС в виде участков высокоинтенсивного МР-сигнала в области шейки бедренной кости

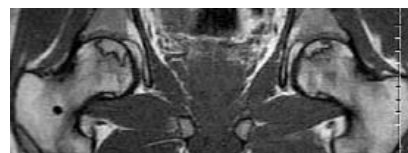


Рис. 24. МР-томограмма ТБС в коронарной проекции (SE T1-взвешенное изображение). Инфаркт костного мозга бедренных головок. В верхних отделах бедренных головок определяется неправильной формы линейная тень низкоинтенсивного МР-сигнала, ограничивающая зону инфаркта от нормального костного мозга в центральных отделах бедренных головок

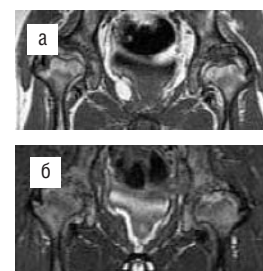


Рис. 27. МР-томограмма правого ТБС в коронарной проекции (асептический некроз, поздняя стадия): а – SE T1-взвешенное изображение. Выраженные вторичные деформации (уплощение и уменьшение в объеме) бедренных головок. Неровность суставных поверхностей. Подвывихи бедренных костей. Остеофиты на краях суставных поверхностей; б – STIR T2-взвешенное изображение. Выраженные вторичные деформации (уплощение и уменьшение в объеме) бедренных головок. Неровность суставных поверхностей. Локальный ОКМ в верхнем отделе левой бедренной головки. Подвывихи бедренных костей. Остеофиты на краях суставных поверхностей

ных головок и в субхондральных отделах крыши вертлужной впадины (рис. 22). На МР-томограммах ОКМ выявляется в виде низкоинтенсивного сигнала (темно-серого цвета) в SE T1-взвешенном режиме и высокоинтенсивного сигнала (светло-серого цвета) в режиме STIR T2 по отношению к нормальному сигналу, исходящему от ЖТ костного мозга, в аналогичных МР-режимах. ОКМ не имеет четких границ и может распространяться диффузно на всю бедренную головку и проксимальный отдел бедренной кости или быть локализованным в определенном, чаще субхондральном, отделе бедренной головки и тела подвздошной кости.

Кистовидные просветления костной ткани характеризуются локальными структурными изменениями костей, имеющими низкоинтенсивный сигнал (темно-серого цвета) в SE T1-взвешенном режиме и высокоинтенсивный сигнал (белого или светло-серого цвета) в режиме STIR T2 с четкими границами, в виде низкоинтенсивного как в T1, так и в T2-взвешенном режиме, остеосклеротического ободка, отделяющего кисту от неизменной губчатой костной ткани (рис. 23). Так же, как и ОКМ, кистовидные просветления чаще локализованы в верхней половине бедренной головки и в крыше вертлужной впадины. Структура кисты обычно однородна, без дополнительных включений.

Инфаркт костного мозга в ТБС характеризуется патологической перестройкой его структуры в метаэпифизарных отделах бедренных костей. В активной фазе развития инфаркта на МР-томограммах выявляется зона некроза костного мозга в виде неомогенного изменения интенсивности МР-сигнала. В режиме SE T1 определяется понижение интенсивности МР-сигнала до средних значений и в режиме STIR T2 — умеренное повышение интенсивности МР-сигнала. Зона инфаркта костного мозга обычно отграничена от неизменного костного мозга границей с неправильными и неровными контурами в виде полосы с низкоинтенсивным сигналом, выявляемым в SE T1-взвешенном режиме (рис. 24), и полосками низкоинтенсивного и высокоинтенсивного сигнала в режиме STIR T2 (рис. 25). Вокруг участка инфаркта костного мозга обычно не формируется зона перифокального воспаления в виде ОКМ, а за границами инфаркта определяются участки неизменного костного мозга.

Остеонекроз (асептический некроз) в ТБС во всех случаях выявляется в верхнемедиальных отделах бедренных головок и характеризуется формированием некротического участка с различной интенсивностью МР-сигнала в субхондральном отделе. Участок некроза ограничен полуовальной полоской с низкой интенсивностью МР-сигнала на T1-взвешенном изображении и двумя полосками (внутренней с высокоинтенсивным МР-сигналом, прилежащим к зоне некроза, и внешней с низкоинтенсивным МР-сигналом) в режиме STIR T2. Данная МР-картина является патогномоничной для остеонекроза и носит название симптома «двойной линии» (рис. 26, а, б).

МР-сигнал непосредственно зоны некроза имеет разную интенсивность в T1- и T2-взвешенных режимах, в зависимости от стадии развития некроза [13, 14]. В стадию активного развития участок остеонекроза имеет низкую интенсивность МР-сигнала в SE T1-взвешенном режиме и высокую интенсивность МР-сигнала в режиме STIR T2. В позднюю стадию, за счет того что зона некроза уплотняется и оссифицируется, она имеет низкоинтенсивный сигнал во всех режимах обследования сустава (рис. 27, а, б).

Заключение

Воспалительное поражение ТБС при АС (коксит) — это нередкое явление, свидетельствующее о более тяжелом течении заболевания в целом, включая клинические и рентгенологические проявления.

В настоящее время научных данных о динамике клинических и радиологических проявлений коксита при АС, в том числе на фоне противовоспалительной терапии, недостаточно, и требуются дальнейшие исследования в этой области.

Отсутствуют четкие рекомендации по мониторингу коксита, в том числе с использованием инструментальных методов диагностики.

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

- Boonen A, Cruyssen BV, de Vlam K, et al. Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome. *J Rheumatol*. 2009;36:1249–55. doi: 10.3899/jrheum.080831
- Amor B, Santos RS, Nahal R, et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994;21:1883–7.
- 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
- Joshi AB, Markovic L, Hardinge K, Murphy JC. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: An analysis of 181 hips. *J Arthroplasty*. 2002;17:427–33. doi: 10.1054/arth.2002.32170
- Burgos-Vargas R. Juvenile onset spondyloarthropathies: therapeutic aspects. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:33–9. doi: 10.1136/ard.61.suppl_3.iii33
- Forestier J, Jacqueline F, Rolesquero J, eds. Ankylosing spondylitis: clinical considerations, roentgenology, pathologic anatomy, treatment. Springfield (IL): Charles C Thomas; 1956.
- Бочкова АГ, Румянцева ОА, Северинова МВ и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления. Научно-практическая ревматология. 2005;(4):8–13 [Bochkova AG, Rummyantseva OA, Severinova MV, et al. Coxitis in patients with ankylosing spondylitis: clinicoradiologic comparisons. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(4):8–13 (In Russ.)].
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1–44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
- МакНелли Ю. Ультразвуковые исследования костно-мышечной системы. Практическое руководство. Москва: Видар-М;

2007. 400 с. [MakNelli Yu. *Ul'trazvukovye issledovaniya kostno-myshechnoi sistemy. Prakticheskoe rukovodstvo* [Ultrasound examinations of the musculoskeletal system. A Practical Guide]. Moscow: Vidar-M; 2007. 400 p.].
10. Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике — значимость обзорного снимка таза. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):175–81 [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):175–81 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181
11. BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Roengenological Index). *Clin J Rheumatol*. 1999;26:988–92.
12. Beltran J, Noto A, Hermann L. Joint effusions: MR imaging. *Radiology*. 1986;158:133–7. doi: 10.1148/radiology.158.1.3940370
13. Beltran J, Hermann L, Burk J. Femoral head avascular necrosis: MR imaging with clinical — pathologic and radionuclide correlation. *Radiology*. 1988;166:215–20. doi: 10.1148/radiology.166.1.3336682
14. Брюханов АВ, Васильев АЮ. Магнитно-резонансная томография в остеологии. Москва: Медицина; 2006. 200 с. [Bryukhanov AV, Vasil'ev AYU. *Magnitno-rezonansnaya tomografiya v osteologii* [Magnetic resonance imaging in osteology]. Moscow: Meditsina; 2006. 200 p.].

Вопросы для самоконтроля

1. **Ультразвуковыми признаками коксита являются:**
 - А. Шеечно-капсулярное расстояние >7 мм
 - Б. Асимметрия шеечно-капсулярного расстояния <1,5 мм
 - В. Шеечно-капсулярное расстояние <7 мм
 - Г. Сужение щели сустава
 - Д. Уплотнение суставной губы
2. **Какие проекции используются при УЗИ ТБС:**
 - А. Продольная
 - Б. Поперечная
 - В. Латеральная
 - Г. Ни одна из перечисленных
 - Д. Все перечисленные
3. **Рентгенологическими симптомами коксита являются:**
 - А. Субхондральный остеосклероз
 - Б. Остеофиты на краях суставных поверхностей
 - В. Сужение суставных щелей
 - Г. Ни один из перечисленных
 - Д. Все перечисленные
4. **Какие основные режимы используют при МРТ ТБС:**
 - А. T1
 - Б. T2
 - В. STIR
 - Г. Ни один из перечисленных
 - Д. Все перечисленные
5. **Как выглядит на МР-томограммах синовит ТБС?**
 - А. Низкоинтенсивный сигнал в SE T1-взвешенном режиме
 - Б. Высокоинтенсивный сигнал в режиме STIR T2
 - В. Гомогенная структура, с четкими и ровными границами, без дополнительных включений
 - Г. Ни один из перечисленных
 - Д. Все перечисленные

Ответы — на с. 656

Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии

Ананьева Л.П.



Ананьева Л.П. – заведующая лабораторией микроциркуляции и воспаления отдела сосудистой патологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук, профессор

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: Лидия Петровна Ананьева;
ananyeva@irramn.ru

Contact: Lidia Ananyeva;
ananyeva@irramn.ru

Поступила 23.09.15

Интерлейкин 6 (ИЛ6) — один из ключевых цитокинов, участвующих в процессе воспаления и обладающий плейотропными свойствами. Разнообразные эффекты ИЛ6 осуществляются в результате передачи внутриклеточного сигнала двумя путями — через прямое связывание с мембранным рецептором с молекулярной массой 80 кДа («классический» путь) или вследствие абсорбирования комплекса ИЛ6 с его растворимым рецептором на другом трансмембранном рецепторе — gp130 (транссигнализация). Разные пути сигнализации вызывают различные последствия. Классический путь передачи сигнала активирует преимущественно протективные и регенеративные процессы, транссигнализация несет провоспалительный потенциал. В обзоре приведены схемы реализации сигнальных стимулов и показано, что ИЛ6 и его рецепторы представляют собой динамическую систему со сложно организованной регуляцией, позволяющей адаптироваться к стрессовым изменениям гомеостаза. Детально рассмотрены данные, свидетельствующие о влиянии ИЛ6 на развитие и поддержание ряда характерных для системной склеродермии (ССД) патогенетических нарушений, таких как активация эндотелия, развитие и поддержание воспаления и избыточное отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса в тканях. Активация эндотелиальных клеток в процессе транссигнализации приводит к усилению экспрессии молекул адгезии, высвобождению хемокинов и последующему выделению ИЛ6. Избыточная секреция ИЛ6 может инициировать фиброзирующий процесс и способствовать дальнейшему развитию патологических нарушений. При ССД имеют место аутоиммунные нарушения, теоретически связанные с гиперпродукцией ИЛ6. Повышение концентрации ИЛ6 в крови при ССД ассоциируется с клиническими параметрами заболевания — активностью, тяжестью, ухудшением прогноза и снижением выживаемости. В совокупности приведенные данные свидетельствуют о том, что блокирование ИЛ6 может иметь терапевтический потенциал при ССД. Приведены первые клинические данные об успешном применении блокатора рецепторов ИЛ6 тоцилизумаба для лечения ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия; тоцилизумаб; цитокины; интерлейкин 6.

Для ссылки: Ананьева Л.П. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):632–40.

PROSPECTS FOR USING TOCILIZUMAB IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Ananyeva L.P.

Interleukin 6 (IL-6) is one of the key cytokines that are involved in inflammation and that has pleiotropic properties. Diverse effects of IL-6 result from the transmission of an intracellular signal in two ways: via direct binding to a membrane receptor having a molecular mass of 80 kDa (a classical way) or absorption of the IL-6 complex with its soluble receptor on another transmembrane receptor — gp-130 (trans-signaling). Different signaling pathways lead to various consequences. The classical way of signal transmission activates mainly protective and regenerative processes; trans-signaling has a proinflammatory potential. The review gives schemes of signal stimuli and shows that IL-6 and its receptors are a dynamic intricately organized regulatory system that can adapt to stress-induced homeostatic changes. It considers in detail evidence suggesting the effect of IL-6 on the development and maintenance of a number of systemic sclerosis (SS)-specific pathogenetic disorders, such as the activation of the endothelium, the development and maintenance of inflammation, and excessive deposition of extracellular matrix components in tissues. Endothelial cell activation during trans-signaling gives rise to an enhanced adhesion molecule expression, chemokine release, and further production of IL-6. Excessive secretion of the latter may initiate a fibrosing process and favor the further development of pathological conditions. Autoimmune disorders theoretically associated with IL-6 overproduction occur in SS. Elevated blood IL-6 concentrations in SS are related to disease clinical parameters, such as activity, severity, worse prognosis, and reduced survival. Taken together, the data presented suggest that IL-6 blocking may have a therapeutic potential in SS. The first clinical data on successfully using the IL-6 receptor antagonist tocilizumab to treat SS are given.

Keywords: scleroderma systematica; tocilizumab; cytokines; interleukin 6.

For reference: Ananyeva LP Prospects for using tocilizumab in systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):632–40 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-632-640>

Прогрессирующий системный склероз (системная склеродермия — ССД) — гетерогенное системное заболевание соединительной

ткани, патогенез которого включает каскад иммунологических и своеобразных микрова-
скулярных нарушений, приводящих к актива-

ции фибробластов и прогрессирующему фиброзу кожи и внутренних органов [1–4]. Последовательность изменений и взаимосвязь между иммунными нарушениями, васкулопатией и фиброобразованием при ССД остается нераскрытой. В одной из гипотез ключевая роль в патогенезе ССД отводится активации эндотелиальных клеток и их апоптозу, возникающим на фоне вазоспастических реакций при синдроме Рейно. Так, на модели ССД было показано, что апоптоз клеток эндотелия в коже и внутренних органах предшествует мононуклеарной инфильтрации и развитию фиброза [5, 6]. Другая гипотеза – иммунного фиброгенеза – основана на предположении, что на ранних стадиях болезни иммунные нарушения, вызванные неизвестным агентом, приводят к тканевому воспалению, инициирующему избыточное фиброобразование. Так, при ССД, особенно в ранней стадии, нередко наблюдается повышение уровней белков острой фазы воспаления – С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина 6 (ИЛ6) – в периферической крови [7]. Очевидно, что существует тесная взаимосвязь между воспалением и поражением сосудов. Так, выявлена положительная корреляция между содержанием СРБ и антигеном фактора фон Вилебранда в крови, и этот факт свидетельствует о том, что уровень СРБ может отражать выраженность поражения сосудов при ССД [8]. Примечательно, что при ССД умеренное повышение уровня СРБ в крови отмечено примерно у половины больных и это повышение ассоциируется как с артритами, так и с дистальными язвами, связанными с поражением сосудов [8].

В биоптатах кожи больных ССД на ранней стадии болезни – до развития морфологических проявлений фиброза – увеличено количество моноцитов и Т-клеток [9, 10]. Цитокины, вырабатываемые иммунными клетками в процессе воспаления, регулируют функциональную активность клеток соединительной ткани, в том числе пролиферацию, синтез белков матрикса, экспрессию молекул адгезии, важных в межклеточных взаимодействиях. Фиброгенные цитокины (ИЛ4, ИЛ6, фактор некроза опухоли α – ФНО α и ИЛ1) стимулируют рост и пролиферацию фибробластов, продукцию коллагена, а провоспалительные (ИЛ6, ИЛ1 и ФНО α) играют существенную роль в контроле сосудистого тонуса посредством стимуляции синтеза эндотелина и увеличения пролиферации гладкомышечных клеток. В результате иммунные нарушения могут привести к формированию генетически обусловленного патологического «склеродермического» фенотипа в фибробластах. В развитии основных звеньев патогенеза ССД – воспаления, эндотелиальной дисфункции и усиленного фиброгенеза – важную роль играет ИЛ6, поэтому полагают, что он является одним из центральных цитокинов в патогенезе ССД [11–13]. Известно, что этот цитокин играет важную роль в развитии многих болезней, например ревматоидного артрита (РА), болезни Кастельмана и др. [14].

ИЛ6 – провоспалительный цитокин, обладающий плеiotропными свойствами. Первоначально ИЛ6 рассматривался как фактор, способствующий дифференциации В-клеток в антителопродуцирующие клетки. Впоследствии оказалось, что спектр воздействий ИЛ6 очень широк и он влияет не только на В-клетки, но и на Т-клетки, гепатоциты, гемопоэтические прогениторные клетки и т. д. [15]. Одна из важных функций ИЛ6 – дифференциация CD4-позитивных наивных Т-клеток в эффекторные клетки. ИЛ6 в присутствии трансформирующего фактора роста фибробластов β (ТФРФ β) способствует дифференциации

«наивных» Т-клеток в Th17-клетки, в то же время ИЛ6 тормозит дифференциацию ТФРФ β -индуцированных регуляторных Т-клеток (T_{рег}) [16], что вызывает дисбаланс между Th17- и T_{рег}-клетками, играющий ключевую роль при многих аутоиммунных заболеваниях [17].

Целый ряд клеток синтезируют ИЛ6: моноциты, Т-клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки и др. В процессе воспаления или инфекции ИЛ6 также секретируется нейтрофилами, макрофагами, гладкомышечными клетками и др. В циркуляции цитокин оказывается после протеолитического высвобождения с мембраны клетки [18, 19]. Осуществление плеiotропных эффектов ИЛ6 происходит в результате передачи внутриклеточного сигнала двумя путями, детально описанными в литературе [12, 20, 21]. Схема основных сигнальных путей ИЛ6 приведена на рис. 1. Первый путь осуществляется за счет связывания с мембранным рецептором для ИЛ6 (мИЛ6Р), представляющим собой гликопротеин с молекулярной массой 80 кДа (gp80). Этот путь передачи сигнала внутрь клетки называют «классическим». У человека экспрессия рецепторов gp80 ограничена определенным кругом клеток, к которым относятся гепатоциты, нейтрофилы, моноциты и CD4+ Т-клетки. Резидентные тканевые клетки (например, эндотелиальные клетки и фибробласты) не экспрессируют мИЛ6Р, но они могут осуществить взаимодействие с ИЛ6 посредством другого пути – трансигнализации. Трансигнализация осуществляется с участием циркулирующих в сыворотке растворимых рецепторов к ИЛ6 (рИЛ6Р), которые, связываясь с ИЛ6, образуют растворимый комплекс рИЛ6Р/ИЛ6. Для контакта комплекса рИЛ6Р/ИЛ6 с клеточной поверхностью необходим другой трансмембранный рецептор – gp130, который присутствует практически на всех клетках тела. Циркулирующий в крови комплекс ИЛ6/ИЛ6Р соединяется с трансмембранным рецептором gp130, и только новообразованный комплекс ИЛ6 с двумя рецепторами на клеточной поверхности способен инициировать сигнал внутрь клетки. Такой путь передачи сигнала получил название трансигнализации. В результате активируются внутриклеточные сигнальные пути транскрипционного белка 3 (STAT3). Следует подчеркнуть, что ИЛ6 не может непосредственно соединиться с gp130 без предварительной связи с ИЛ6Р.

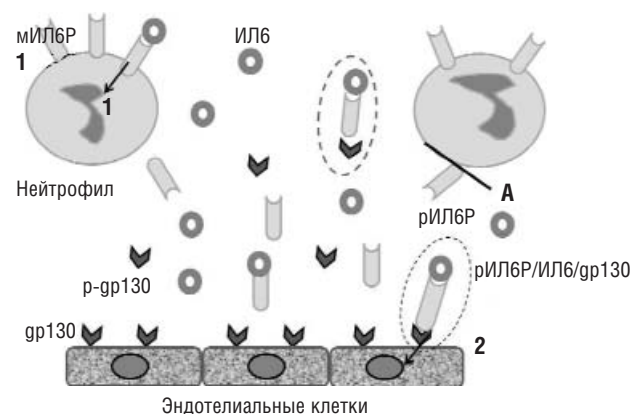


Рис. 1. Схема основных сигнальных путей ИЛ6 (модифицирована из [12]). Обозначения в тексте. А – протеолитическое отщепление рецептора gp80 с поверхности нейтрофила, 1 – передача активационного сигнала в клетку с поверхности нейтрофила по классическому пути, 2 – передача сигнала с поверхности эндотелиальной клетки путем трансигнализации

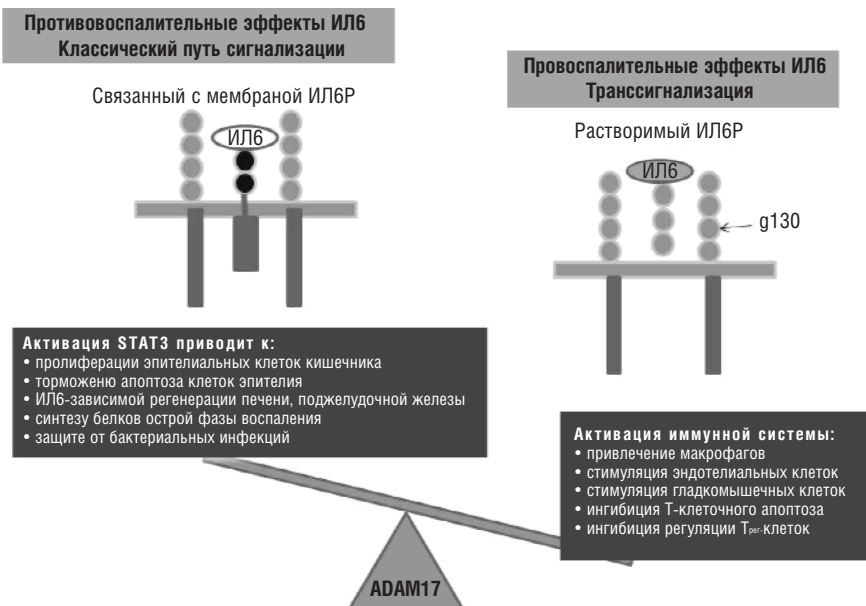


Рис. 2. Про- и противовоспалительные эффекты ИЛ6 (модифицировано из [21])

Растворимые рецепторы рИЛ6Р появляются в циркуляции в результате протеолитического отщепления рецептора с поверхности нейтрофила или секретируются нейтрофилами и моноцитами. Отщепление рИЛ6Р с поверхности нейтрофилов стимулируется СРБ, а также хемоаттрактантами (ИЛ8, С5а, лейкотриеном В4 и фактором, активирующим тромбоциты), а также может происходить с участием ФНО α .

В настоящее время стало очевидным, что разные эффекты ИЛ6 опосредуются разными сигнальными путями, представленными на рис. 2 [21]. ИЛ6, связываясь с рецептором, фиксированным на мембране клетки («классический» путь передачи активационного сигнала), оказывает преимущественно протективное, регенеративное и противовоспалительное действие. На мышиных моделях была продемонстрирована важная роль ИЛ6 в защите от бактериальных инфекций и показано, что это свойство ИЛ6 реализуется через классический сигнальный путь — посредством связывания мИЛ6Р [22, 23]. При трансигнализации индуцируются преимущественно провоспалительные эффекты ИЛ6 [24, 25]. В результате трансигнализации реализуются многие известные патологические эффекты ИЛ6: лихорадка, увеличение концентраций острофазовых белков, анемия, синтез аутоантител, активация различных эффекторных клеток и др. Многообразные эффекты ИЛ6 направлены на поддержание гомеостаза, и в обычном состоянии организма ИЛ6 действует, как полагают, на тканевом уровне по паракринному механизму. Системная активность ИЛ6 и механизм трансигнализации рассматриваются как ответ организма на стрессовые изменения внутреннего гомеостаза [24, 25]. Регуляция сигнальных путей ИЛ6 зависит также от пула растворимых рецепторов gp130 (p-gp130), которые связывают комплекс ИЛ6 с его растворимым рецептором рИЛ6Р в циркуляции (см. рис. 1). Растворимые рецепторы gp130, связывая комплекс ИЛ6/ИЛ6Р в циркуляции, тем самым исключают контакт комплекса непосредственно с поверхностью клетки, т. е. p-gp130 может специфически блокировать ИЛ6-сигнализацию. Таким образом, от локальной концентрации и имеющегося баланса между тремя составляющими — ИЛ6, рИЛ6Р и p-gp130 —

зависит, произойдет ли инициация сигнала ИЛ6 и каким путем. В крови уровень ИЛ6 находится в пределах 1 пг/мл, концентрация рИЛ6Р — в пределах 50–75 нг/мл, а p-gp130 — около 400 нг/мл. Так как уровень p-gp130 превышает уровень рИЛ6Р, последний оказывается важным фактором, лимитирующим активность ИЛ6 к рИЛ6Р в 100 раз слабее, чем комплекса ИЛ6/ИЛ6Р к gp130. Это означает, что при поступлении ИЛ6 в циркуляцию, когда он закономерно свяжется с рИЛ6Р, получившееся соединение ИЛ6/ИЛ6Р немедленно вступит во взаимодействие с p-gp130. Образовавшийся комплекс ИЛ6/ИЛ6Р/p-gp130 неактивен, так как уже не может абсорбироваться на трансмембранном gp130. Поэтому реализация системных эффектов ИЛ6 происходит лишь при значительном повышении его

концентрации в крови, превышающей уровень рИЛ6Р в циркуляции. Итак, ИЛ6 с его рецепторами представляют собой динамическую систему со сложно организованной регуляцией, позволяющей адаптироваться к стрессовым изменениям гомеостаза. Координацию между классическим путем активации и трансигнализацией, как полагают, осуществляет металлопротеиназа ADAM17. Очевидно, что для коррекции нарушений, связанных с эффектами ИЛ6, необходима не только блокада ИЛ6, но и целенаправленное подавление рецепторной сигнализации ИЛ6.

В настоящее время накоплено много данных, свидетельствующих о влиянии ИЛ6 на развитие и поддержание ряда характерных для ССД патогенетических нарушений — активации эндотелия, возникновения и поддержания воспаления и избыточного отложения компонентов экстрацеллюлярного матрикса в тканях.

Уже в первых работах, посвященных этому вопросу, были обнаружены гиперпродукция ИЛ6 при ССД по сравнению со здоровым контролем и корреляция уровня цитокина в крови с выраженностью кожного счета (используемого для оценки выраженности кожного фиброза) [11, 26], активностью болезни и органной патологией [27–30]. В частности, были показаны связь ИЛ6 с развитием легочного фиброза и обратная корреляция с показателями жизненной емкости легких; кроме того, обнаружен параллелизм уровня этого цитокина со значениями СОЭ, СРБ, IgG и IgA [31].

Иммунохимические исследования выявили повышение концентрации ИЛ6 в пораженной коже больных ССД, и это ассоциировалось с поздней стадией болезни [32]. Супернатанты мононуклеаров периферической крови и кожных биоптатов от больных ССД содержали более высокие концентрации ИЛ6, чем мононуклеары от здоровых лиц [32–34]. Избыточная экспрессия этого цитокина обнаружена в мононуклеарных клетках периферической крови [35–37], макрофагах легочной ткани [38] и в фибробластах кожи больных ССД [32, 33]. Позднее эти результаты были подтверждены другими авторами. Так, К. Khan и соавт. [39] отметили повышение экспрессии ИЛ6 при ССД, при этом повышение уровня ИЛ6 в сыворотке крови ассоциирова-

лось с тромбоцитозом и повышенными концентрациями острофазовых маркеров. В биоптатах кожи наблюдалась выраженная экспрессия ИЛ6 в фибробластах, мононуклеарах и эндотелиальных клетках у больных с диффузной формой болезни на ранней стадии. Высокая экспрессия ИЛ6 в этой подгруппе пациентов ассоциировалась с более тяжелым поражением кожи не только в дебюте, но и при дальнейшем наблюдении в течение 3 лет, а выживаемость у них была хуже, чем у больных без повышения уровня ИЛ6. Авторы расценивают гиперэкспрессию ИЛ6 как суррогатный маркер плохого прогноза [39].

Известно, что **ИЛ6 оказывает ряд важных эффектов на фибробласты при ССД**, соединяясь с рецепторами на поверхности склеродермических фибробластов и приводя к увеличению функциональной активности. ИЛ6 является мощным стимулятором собственной продукции, и избыточная его продукция в культуре фибробластов от больных ССД почти в 30 раз превышала его продукцию нормальными фибробластами [40]. Этот феномен может лежать в основе формирования и поддержания «склеродермического фенотипа» фибробластов. Наряду с увеличением синтеза ИЛ6 склеродермическими фибробластами отмечена и патологически высокая чувствительность последних к этому цитокину. ИЛ6 стимулирует продукцию коллагена фибробластами, выделенными из пораженной кожи [11, 33, 41]. В экспериментах *in vitro* доказано стимулирующее влияние ИЛ6 на пролиферацию фибробластов и продукцию ими коллагена и глюкозаминогликанов при ССД [42, 43]. Оказалось, что ИЛ6 индуцирует в фибробластах экспрессию α -гладкомышечного актина, отражающую их дифференциацию в миофибробласты — основную эффекторную клетку фиброзирующего процесса [44]. Важное патогенетическое значение ИЛ6 в инициации и прогрессировании фиброза при ССД подтверждает работа V. Kawaguchi и соавт. [45], которые выявили значительное снижение синтеза проколлагена I типа склеродермическими фибробластами при добавлении нейтрализующих антител к ИЛ6, а также четкую позитивную корреляцию между продукцией коллагена и экспрессией ИЛ6. Сходятся с этими результатами данные о том, что при индукции блеомицином легочного фиброза у ИЛ6-дефицитных мышей выраженность отложений коллагена в легких значительно слабее, чем в контроле [46].

В многочисленных работах, посвященных определению уровней ИЛ6 в сыворотке и тканях больных ССД, результаты не всегда были однозначными, и не во всех наблюдениях выявлено повышение уровня ИЛ6. В частности, в работе L.I. Romero и соавт. [47] сообщалось о повышенных уровнях ИЛ6 *in situ* в кожных биоптатах пациентов с атрофическими эпидермальными заболеваниями, включая ССД, очаговую склеродермию и другие заболевания, однако повышения уровня ИЛ6 в сыворотке пациентов с ССД выявлено не было. В этом контексте необходимо отметить, что при низкой концентрации ИЛ6 в крови локальная концентрация ИЛ6 на тканевом уровне может отличаться от сывороточной. То, что в культуре фибробласты из пораженной кожи постоянно продуцировали более высокий уровень ИЛ6, чем фибробласты непораженной кожи и кожи здоровых лиц из контрольной группы, указывает на важность локальной концентрации ИЛ6, т. е. концентрации в сыворотке может не отражать уровень ИЛ6 в месте поражения. Как уже отмечалось выше, в циркуляции есть пулы растворимых рецепторов ИЛ6, которые могут абсор-

бировать цитокин, поэтому окончательный баланс может зависеть, например, от объема поражения. Это может объяснять, почему повышенный уровень ИЛ6 ассоциируется с диффузной формой и коррелирует с тяжестью болезни или почему многие больные ССД не проявляют системных эффектов ИЛ6 (когда нет избытка ИЛ6 в циркуляции, так как весь он находится в связанном состоянии). Кроме более частного вопроса о локальном балансе ИЛ6 и его растворимых и трансмембранных рецепторов, нельзя не учитывать гетерогенность популяции больных ССД, предполагающей различия в патогенезе заболевания с преобладанием фиброзирующих или воспалительных процессов. При изучении экспрессии палитры генов в коже больных ССД были выявлены подгруппы с разными профилями, условно классифицированными как пролиферативный, фиброзный, ограниченный и «нормоподобный» [48]. Возникло предположение об ассоциации этих субтипов с ответом на иммуносупрессивную терапию [49]. Недавнее изучение интерстициальной жидкости из пораженной кожи больных ССД с помощью мультиплексного анализа показало существенные различия в локальной концентрации воспалительных и профиброзных белков [50]. Это исследование подтвердило существование субпопуляций больных с разным профилем доминирующих цитокинов, а также выявило подгруппу больных с высокими уровнями ИЛ6 в коже (без повышения в циркуляции), что, по мнению авторов, может предполагать перспективность применения таргетной терапии против ИЛ6 в этой подгруппе больных.

Показано, что и стимулированные, и нестимулированные фибробласты из пораженной кожи больных ССД также продуцировали повышенный уровень **нейтрофильного хемоаттрактанта ИЛ8**, который может быть вовлечен в локальное высвобождение рИЛ6Р из нейтрофилов. В связи с этим нужно отметить, что уровень нейтрофилов в биоптатах из поврежденной кожи от больных ССД выше, чем в здоровом контроле [51]. Известно также, что в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже больных ССД с поражением легких, повышен уровень другого хемоаттрактанта — лейкотриена В4, что также может способствовать генерации рИЛ6Р и влиять на концентрацию последнего в крови и пораженной легочной ткани.

Имеется большое количество работ, свидетельствующих о **влиянии ИЛ6 на эндотелий**. В частности, повышение уровня маркеров эндотелиальной активации обнаружено у больных ССД как в сыворотке, так и в пораженной коже (при иммунохимическом исследовании). Так, сывороточный уровень ICAM1 и Е-селектина был выше, чем в контроле, и это коррелировало с тканевой экспрессией эндотелиальных молекул адгезии и тяжестью проявлений болезни [52–54]. Сыворотки больных ССД усиливали апоптоз эндотелиальных клеток и экспрессию Е-селектина (в культуре) *in vitro* по сравнению с контрольной сывороткой здоровых людей, при этом эффект проявлялся только при совместной культивации эндотелиальных клеток с нейтрофилами [55]. Важно, что применение рекомбинантного ИЛ6 вместо сыворотки больных оказывало аналогичный эффект. Иммунодеплегия ИЛ6 и применение нейтрализующих ИЛ6 антител уменьшали эффект сыворотки больных ССД на экспрессию Е-селектина. Растворимый рецептор gp130, который специфически блокирует сигналинг ИЛ6, нивелировал усиливающий эффект сыворотки больных ССД как на апоптоз, так и на экспрессию Е-селектина [55]. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что

воздействие сыворотки больных ССД на активацию и апоптоз эндотелиальных клеток опосредовано преимущественно ИЛ6 и зависит от присутствия нейтрофилов. Полученные *in vitro* данные не являются полным подтверждением того, что аналогичные процессы происходят и *in vivo*. В то же время известно, что активированные нейтрофилы потенциально способны выделять медиаторы, повреждающие клетки эндотелия (в частности, реактивные кислородные радикалы и ферменты), и обладают способностью влиять на процесс передачи цитокинами активационного сигнала. Нейтрофилы — наиболее многочисленная фракция лейкоцитов в циркуляции. И хотя при ССД нейтрофилы входят в инфильтраты пораженных тканей в небольшом количестве, они постоянно взаимодействуют с эндотелиальной поверхностью и, поставляя со своей поверхности рИЛ6Р, могут играть важную роль в патогенезе ССД. Авторы выдвигают предположение, что блокирование эффектов ИЛ6 может подавлять повреждение эндотелия и открывает новые терапевтические возможности для лечения ССД [12, 55].

Наряду с активацией фибробластов и эндотелия, ИЛ6 оказывает влияние на разные субпопуляции клеток иммунной системы. Так, **ИЛ6 индуцирует Т-клеточную активацию и поликлональную активацию В-лимфоцитов**, и это может объяснить поликлональную экспансию В-клеток и гипергаммаглобулинемию, которая нередко наблюдается при системных ревматических заболеваниях, в частности ССД [56]. Известно, что при ССД обнаруживается большой спектр антиядерных и антинуклеолярных аутоантител, характерных для этого заболевания, что является основанием для отнесения ССД в группу аутоиммунных болезней [57, 58]. Известно, что некоторые аутоантитела при ССД имеют патологическую активность в отношении собственных тканей *in vitro*. Так, антиэндотелиальные аутоантитела могут вызвать апоптоз эндотелиальных клеток, антитела к фибрилларину 1 вызывают активацию фибробластов и усиливают продукцию экстрацеллюлярного матрикса, антитела к фибробластам усиливают синтез ИЛ6 и экспрессию ICAM и т. д. Установлены отчетливые корреляции между профилем аутоантител и некоторыми клиническими проявлениями заболеваний, хотя точная их роль при ССД остается нерасшифрованной [1, 5, 59]. Интересно, что у больных ССД при деpleции В-клеток под действием ритуксимаба уменьшение кожного фиброза происходило параллельно снижению концентрации ИЛ6 в крови [60], что косвенно свидетельствует о роли ИЛ6 в фиброзирующем процессе.

Хорошо известно, что ИЛ6 играет центральную роль в **воспроизведении аутоиммунных болезней**, в частности артрита, индуцированного коллагеном II типа, на моделях. Известно, что у мышей, дефектных по ИЛ6 (ИЛ6-knockout мыши), не развивается аутоиммунная патология, что свидетельствует о важности этого цитоткина в развитии аутоиммунных процессов [61]. На модели мышей ССД-подобное заболевание было индуцировано иммунизацией животных топоизомеразой I и полным адьювантом Фрейнда, при этом было показано, что подавление выработки ИЛ6 приводит к купированию кожного и легочного фиброза [62]. Интересные данные с использованием моделей ССД на мышах получили L. Desallais и соавт. [63]. Авторы подтвердили достоверное повышение уровня ИЛ6 в сыворотке и в коже больных ССД, особенно в ранней стадии, и затем использовали две модели кожного фиброза на мышах:

блеомициновую, связанную с развитием воспаления на ранней стадии процесса, и модель толстокожих мышей, у которых развитие фиброза не связано с предшествующим воспалением. Для оценки роли ИЛ6 в развитии кожного фиброза мышам вводили моноклональные антитела к растворимому рецептору ИЛ6 (MR16-1). На блеомициновой модели это приводило к достоверному уменьшению признаков фиброза: уменьшению утолщения кожи на 25% и содержания гидроксипролина в коже на 30%. На модели толстокожих мышей никакого влияния на фиброз в ответ на введение MR16-1 не было. В отличие от толстокожих мышей, у блеомициновых мышей было показано уменьшение инфильтрации пораженной кожи моноцитами, в частности Т-клетками. Авторы полагают, что редуцированная Т-клеточная инфильтрация у блеомициновых мышей может привести к уменьшению активации резидентных фибробластов в пораженной коже. Полученные результаты находятся в соответствии с результатами S. Kitaba и соавт. [64], которые показали уменьшение количества миофибробластов у блеомициновых мышей, леченных MR16-1. В целом, эти исследования показали, что антитела MR16-1 проявляют антифиброзный эффект на модели блеомициновых мышей и подчеркивают возможность раннего воздействия на сигналинг ИЛ6 для уменьшения фиброзирующего процесса в коже. Интересно, что в работе L. Desallais и соавт. [63] впервые была продемонстрирована возможность активной и пассивной иммунизации против ИЛ6, приводящая к предупреждению развития кожного блеомицин-индуцированного фиброза у мышей. Авторы рассматривают новую идею иммунизации против ИЛ6 как перспективную в терапевтическом плане.

Многочисленные исследования роли ИЛ6 при ССД отражают ряд важных фактов, предполагающих существенную роль этого цитокина в развитии и поддержании характерных для заболевания патологических феноменов. Результаты исследований по определению концентрации ИЛ6 в крови и пораженных тканях суммированы в таблице.

Наряду с повышением концентрации в крови и, что более важно, в пораженных тканях, обнаруживается гиперсекреция ИЛ6 мононуклеарами, макрофагами (в том числе легочными) и фибробластами. ИЛ6 обладает способностью активировать ключевые клетки патогенеза — фибробласты и эндотелиальные клетки. Трансигнализация ИЛ6 играет существенную роль в возникновении местного воспаления. Активация эндотелиальных клеток в процессе трансигнализации приводит к усилению экспрессии молекул адгезии, высвобождению хемокинов и последующему выделению ИЛ6. Эта избыточная секреция ИЛ6 может инициировать фиброзирующий процесс и способствовать дальнейшему развитию патологических нарушений. Кроме того, при ССД имеют место аутоиммунные нарушения, теоретически связанные с гиперпродукцией ИЛ6. Как было показано, повышение концентрации ИЛ6 в крови при ССД ассоциируется с клиническими параметрами заболевания — активностью, тяжестью, ухудшением прогноза и снижением выживаемости. В совокупности, приведенные данные свидетельствуют о том, что блокирование ИЛ6 может иметь терапевтический потенциал при ССД, при которой до настоящего времени не существует лечебных средств и методик, эффективно воздействующих на ведущие механизмы патогенеза. По-видимому, целенаправленное подавление активности ИЛ6 при ССД должно быть оптимальным на ранней стадии болезни.

Изучение уровня ИЛ6 при ССД

Данные исследований	Источник
Уровень ИЛ6 повышен в сыворотке и/или в биоптатах пораженной кожи	Koch A.E. и соавт. [33] Stuart R.A. и соавт. [27] Алекперов P.T. и соавт. [65] Desallais L. и соавт. [63]
Локальная дермальная экспрессия ИЛ6 повышена при диффузной форме ССД, но не в ранней стадии	Koch A.E. и соавт. [33]
Повышение уровня ИЛ6 в сыворотке крови при ранней ССД	Stuart R.A. и соавт. [27] Hasegawa M. и соавт. [32] Sato S. и соавт. [11] Scala E. и соавт. [29] Matsushita T. и соавт. [30] Gourh P. и соавт. [31] Desallais L. и соавт. [63]
Уровень цитокина в сыворотке крови связан с активностью ССД	Stuart R.A. и соавт. [27] Hasegawa M. и соавт. [32] Sato S. и соавт. [11] Scala E. и соавт. [29] Matsushita T. и соавт. [30] Gourh P. и соавт. [31]
Сывороточный уровень цитокина коррелирует с общим кожным счетом и степенью утолщения кожи	Hasegawa M. и соавт. [32] Pope J. и соавт. [66]
Уровень ИЛ6 в сыворотке крови негативно связан с функцией легких, при более низких уровнях цитокина функция легких (по форсированной жизненной емкости легких) была лучше	Hasegawa M. и соавт. [32] Scala E. и соавт. [29]
При более низких уровнях ИЛ6 в крови дигитальные язвы заживали лучше	Alivernini S. и соавт. [67]
Уровень ИЛ6 в сыворотке крови связан с СОЭ, уровнями СРБ и иммуноглобулинов	Hasegawa M. и соавт. [32] Ohtsuka T. и соавт. [7]
В сыворотке крови больных ССД обнаруживаются антитела к ИЛ6, которые могут связываться с рецептором ИЛ6 с высокой степенью аффинности	Suzuki H. и соавт. [68]

Расшифровка участия ИЛ6 в патогенезе таких ревматических заболеваний, как РА, послужила обоснованием для его специфической блокады путем создания гуманизированного моноклонального антитела против рецепторов ИЛ6 — тоцилизумаба (ТЦЗ). ТЦЗ блокирует эффект ИЛ6 путем связывания с растворимым (gp80) ИЛ6Р и трансмембранным gp130, что в свою очередь блокирует активирующий сигнал, направленный на выработку воспалительных медиаторов и других биологически активных субстанций. Большое число клинических испытаний подтвердили эффективность ТЦЗ не только при РА, но и при системном ювенильном артрите, ювенильном идиопатическом артрите, болезни Кастлемана. В настоящее время ТЦЗ зарегистрирован более чем в 100 странах как препарат для лечения РА и других аутоиммунных заболеваний [20]. Данные об участии ИЛ6 в патогенетически значимых для ССД процессах позволили рассматривать этот цитокин как возможную точку терапевтического воздействия и применить блокаду его эффектов в клинической практике [69].

К настоящему времени имеются в основном описания отдельных случаев успешного применения ТЦЗ у

больных ССД. Так, о позитивном эффекте ТЦЗ после 6 мес лечения двух больных с диффузной формой болезни в 2010 г. сообщили Y. Shima и соавт. [70]. В этом сообщении у мужчины 42 лет была хроническая почечная недостаточность на фоне почечного склеродермического криза, в связи с чем он получал 10 мг преднизолона и 150 мг циклоспорина А. После лечения преднизолоном и ТЦЗ кожный счет уменьшился с 27 до 13 (на 51,9%), уровень сывороточного креатинина — с 1,40 до 1,18 мг/дл, а клиренс креатинина повысился с 38 до 55 мл/мин. Во втором случае у женщины 57 лет с превалированием легочного фиброза отмечено снижение кожного счета с 26 до 20 (на 23%), динамики легочного фиброза не было зарегистрировано. Гистологическое исследование биоптатов кожи показало уменьшение толщины коллагеновых пучков в дерме. Нежелательных реакций (НР) на лечение не зарегистрировано. Позднее эти авторы описали значительное увеличение объема движений в суставах (кроме голеностопных) на фоне лечения ТЦЗ у больной с диффузной формой ССД и суставными контрактурами [71]. Выраженность кожного склероза уменьшилась, кожный счет снизился с 37 до 7 баллов, и пациентка начала передвигаться без инвалидного кресла.

Случай успешного применения ТЦЗ при рефрактерном к терапии глюкокортикоидами (ГК), иммуносупрессантами (циклоспорин, метотрексат, такролимус, внутривенный иммуноглобулин) и адалимумабом overlap-синдроме ССД с РА и дерматомиозитом у 32-летней женщины был описан M. Kondo и соавт. [72]. ТЦЗ применялся в комбинации с ГК. При этом были достигнуты ремиссия артрита (DAS-COЭ), улучшение мышечной слабости, снижение уровня креатининфосфокиназы и уменьшение кожных проявлений, а также снижена суточная доза ГК.

E. Saito и соавт. [73] достигли стабилизации состояния у 57-летней женщины, страдающей overlap-синдромом — РА/ССД — и первичным билиарным циррозом. Особенностью случая была лимфаденопатия, морфологически представлявшая реактивную внутрифолликулярную плазмощеточную инфильтрацию с позитивным окрашиванием на ИЛ6 при иммуногистохимическом исследовании. После лечения ТЦЗ достигнуто значительное уменьшение проявлений не только артрита, но и первичного билиарного цирроза, а также купирование лимфаденопатии.

M. Fernandes das Neves и соавт. [74] в течение 9 мес с успехом лечили трех больных ССД. У больных были отмечены уменьшение СОЭ, повышение гемоглобина, нарастание массы тела и общее значительное улучшение состояния по оценке больных. Все пациенты имели поражение легких, у двух из них легочная функция оставалась стабильной. В одном случае отмечено небольшое (7%) снижение диффузионной способности легких на фоне отмены иммуносупрессантов (циклофосфана и азатиоприна).

В многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании [75] 15 больных ССД с полиартритом, рефрактерным к противовоспалительным препаратам, ежемесячно в течение 5 мес получали внутривенно 8 мг/кг ТЦЗ. Средний возраст больных составил 58 (46–61) лет. Исходно 73% больных получали низкие дозы ГК (≤ 10 мг/сут в пересчете на преднизолон) и 57% — метотрексат. По окончании исследования было отмечено значительное улучшение с уменьшением числа припухших и болезненных суставов, уменьшение утренней скованности и боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; с 85 до 25; $p < 0,03$). Активность по DAS28 уменьшилась с 5,2 до 2,8

($p < 0,001$), уровень СРБ достоверно снизился. В то же время выраженность фиброза кожи (по кожному счету), спирометрических показателей легочной функции и значения HAQ-DI не изменились. В целом, хороший ответ по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) достигнут у 10 из 15 больных (67%), удовлетворительный — у 4 (27%). Наблюдение после лечения продолжали в среднем 5 (3–11,5) мес. Лечение хорошо переносилось. Из 11 больных, получавших ГК, двое отменили препарат, а трое — уменьшили дозу. НР включали тошноту (один случай) и обратимое повышение уровней печеночных ферментов (один случай). У двух больных препарат был отменен в связи с недостаточностью эффекта. Авторы отмечают безопасность ТЦЗ и его эффективность в подавлении проявлений артрита. Отсутствие заметного воздействия на фиброзирующий процесс, по-видимому, связано с коротким курсом лечения и критериями включения в исследование. В этих наблюдениях ожидаемый положительный эффект был получен в случаях превалирования поражения суставов и выраженной воспалительной активности. В то же время уменьшался кожный счет, что предполагает и антифиброзный эффект ТЦЗ у больных ССД. Влияние ТЦЗ на легочный фиброз остается неопределенным и требует изучения.

В настоящее время начаты качественные клинические испытания ТЦЗ при ССД. Недавно появились предварительные данные о двойном слепом, плацебоконтролируемом клиническом исследовании II/III фазы, в котором 43 больных ССД в течение 48 нед еженедельно получали 162 мг ТЦЗ подкожно и 44 больных — плацебо (ПЛ) [76, 77]. По предварительным данным, не было получено различий в первичной конечной точке — модифицированном кожном счете Роднана (скорректированное среднее различие — 2,7; $p = 0,09$). Серьезные инфекционные НР были чаще зарегистрированы в группе получавших ТЦЗ, чем в группе ПЛ. На 48-й неделе не было существенных различий между группами в среднем изменении кожного счета. У значительно большей доли пациентов, получавших ТЦЗ (28%), чем у пациентов, получавших ПЛ (7%), было отмечено улучшение $\geq 0,22$ согласно опроснику оценки состояния здоровья (индекс инвалидизации, $p = 0,01$). У пациентов, получающих

ТЦЗ, отмечалось заметное улучшение показателей согласно глобальной ВАШ и опроснику функциональной оценки лечения хронического заболевания, хотя оно не было статистически значимым. На 48-й неделе НР и серьезные НР были зарегистрированы соответственно у 98 и 33% пациентов, получающих ТЦЗ, и у 91 и 34% пациентов в группе ПЛ. Серьезные инфекционные НР чаще регистрировались в группе ТЦЗ ($n = 7$), чем в группе ПЛ ($n = 2$). В настоящее время дальнейшие исследования эффективности и переносимости ТЦЗ при ССД продолжаются.

Назначение ТЦЗ для лечения ССД имеет серьезные теоретические обоснования. Первый опыт применения ТЦЗ в клинической практике позволяет рассматривать его как безопасный и эффективный препарат при рефрактерных формах артрита, при перекрестных формах ССД с РА и с полимиозитом. В этом плане ТЦЗ может потенциально улучшить исход рефрактерного артрита при ССД. Данные о роли ИЛ6 в развитии эндотелиальных повреждений ССД позволяют расширить спектр пациентов, у которых терапия ИЛ6 может быть эффективна, в частности, у больных с сосудистыми проявлениями, в сочетании с васкулитом. Сопоставления с клинической практикой позволяют рассматривать подавление транссигналинга ИЛ6 как потенциальную антифиброзную терапию. Существующий в настоящее время препарат ТЦЗ таргетно воздействует как на классический путь активности, так и на транссигнализацию ИЛ6. В процессе разработки находятся и другие препараты, которые специфичны только для транссигнализации ИЛ6, и их исследование на моделях ССД у мышей позволит определить, какой из путей активности ИЛ6 наиболее важен при данной патологии. Механизмы действия ИЛ6 при ССД, а также эффективность и безопасность ТЦЗ являются перспективными объектами исследований.

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 исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Gabrielli E, Avedimento V, Krieg T. Mechanisms of disease: Scleroderma. *New Engl J Med*. 2009;360(19):1989–2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188
- Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн.: Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. С. 341–57 [Guseva NG. Sistemic sklrosis. In: Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffuse diseases of connective tissue]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 341–57].
- Varga J, Abraham D: Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117:557–67. doi: 10.1172/JCI131139
- Smith GP, Chan ES. Molecular pathogenesis of skin fibrosis: insight from animal models. *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Feb;12(1):26–33. doi: 10.1007/s11926-009-0080-7
- Sgonc R, Gruschwitz MS, Dietrich H, et al. Endothelial cell apoptosis is a primary pathogenetic event underlying skin lesions in avian and human scleroderma. *J Clin Invest*. 1996;98:785–92. doi: 10.1172/JCI118851
- Nguyen VA, Sgonc R, Dietrich H, et al. Endothelial injury in internal organs of University of California at Davis line 200 (UCD 200) chickens, an animal model for systemic sclerosis (Scleroderma). *J Autoimmun*. 2000;14:143–9. doi: 10.1006/jaut.1999.0355
- Ohtsuka T. Serum interleukin-6 level is reflected in elevated high-sensitivity C-reactive protein level in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2010;37:801–6. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00883.x
- Алекперов РТ, Баранов АА, Абайтова НЕ. Ассоциации уровня С-реактивного белка с клиническими проявлениями при системной склеродермии. *Терапевтический архив*. 2006;78(6):30–5 [Aleperov RT, Baranov AA, Abaitova NE. Association of C-reactive protein with clinical manifestations in systemic sclerosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;78(6):30–5 (In Russ.)].
- Fleischmajer R, Perlsh JS, Reeves JR. Cellular infiltrates in scleroderma skin. *Arthritis Rheum*. 1977;20:975–84. doi: 10.1002/art.1780200410
- Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA, Rodnan GP. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1984;27:645–53. doi: 10.1002/art.1780270607
- Sato S, Hasegawa M, Takehara K. Serum levels of interleukin-6

- and interleukin-10 correlate with total skin thickness score in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol Sci*. 2001;27:140–6. doi: 10.1016/S0923-1811(01)00128-1
12. Barnes TC, Anderson ME, Moots RJ. The many faces of interleukin-6: The role of IL-6 in inflammation, vasculopathy, and fibrosis in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol*. 2011;72:1608 (6 pages).
13. O'Reilly S, Cant R, Ciechomska M, van Laar JM. Interleukin-6: a new therapeutic target in systemic sclerosis? *Clin Translat Immunol*. 2013;2(4):e4. doi: 10.1038/cti.2013.2
14. Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002;13:357–68. doi: 10.1016/S1359-6101(02)00027-8
15. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine-40 Years in immunology. *Ann Rev Immunol*. 2005;23:1–21. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806
16. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Ann Rev Immunol*. 2009;27:485–517. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710
17. Kimura A, Kishimoto T. L-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010;40(7):1830–5. doi: 10.1002/eji.201040391
18. Bauer J, Bauer TM, Kalb T, et al. Regulation of interleukin 6 receptor expression in human monocytes and monocyte-derived macrophages. Comparison with the expression in human hepatocytes. *J Exp Med*. 1989;170:1537–49. doi.org/10.1084/jem.170.5.1537
19. Desgeorges A, Gabay C, Silacci P, et al. Concentrations and origins of soluble interleukin 6 receptor-alpha in serum and synovial fluid. *J Rheumatol*. 1997;24:1510–6.
20. Tanaka T, Narazaki M, Ogata A, Kishimoto T. A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukin-6 blockade strategy. *Semin Immunol*. 2014;26:88–96. doi: 10.1016/j.smim.2014.01.009
21. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015 Oct;26(5):475–87. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.004. Epub 2015 Jul 4.
22. Sodenkamp J, Waetzig GH, Scheller J, et al. Therapeutic targeting of interleukin-6 trans-signaling does not affect the outcome of experimental tuberculosis. *Immunobiology*. 2012;217(10):996–1004. doi: 10.1016/j.imbio.2012.01.015
23. Hoge J, Yan I, Jänner N, et al. IL-6 controls the innate immune response against *Listeria monocytogenes* via classical IL-6 signaling. *J Immunol*. 2013 Jan 15;190(2):703–11. doi: 10.4049/jimmunol.1201044. Epub 2012 Dec 12.
24. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(5):878–88. doi: 10.4049/jimmunol.1201044
25. Jones SA, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest*. 2011;121(9):3375–83. doi: 10.1172/JCI57158
26. Stuart RA, Littlewood AJ, Maddison PJ, et al. Elevated serum interleukin-6 levels associated with active disease in systemic connective tissue disorders. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13:17–22.
27. Nagaoka T, Sato S, Hasegawa M, et al. Serum levels of soluble interleukin 6 receptor and soluble gp130 are elevated in patients with localized scleroderma. *J Rheumatol*. 2000;27:1917–21.
28. Scala E, Pallotta S, Frezzolini A, et al. Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: relationship with cutaneous and internal organ involvement. *Clin Exper Immunol*. 2004;138(3):540–6. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02642.x
29. Matsushita T, Hasegawa M, Hamaguchi Y, et al. Longitudinal analysis of serum cytokine concentrations in systemic sclerosis: association of interleukin 12 elevation with spontaneous regression of skin sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;33:275–84.
30. Gourh P, Arnett FC, Assassi S, et al. Plasma cytokine profiles in systemic sclerosis: associations with autoantibody subsets and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):R147. doi: 10.1186/ar2821
31. Hasegawa M, Sato S, Fujimoto M, et al. Serum levels of interleukin 6 (IL-6), oncostatin M, soluble IL-6 receptor, and soluble gp130 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1998;25:308–13.
32. Koch AE, Kronfeld-Harrington LB, Szekanecz Z, et al. In situ expression of cytokines and cellular adhesion molecules in the skin of patients with systemic sclerosis: their role in early and late disease. *Pathobiology*. 1993;61:239–46. doi: 10.1159/000163802
33. Feghali CA, Bost KL, Boulware DW, Levy LS. Mechanisms of pathogenesis in scleroderma. I. Overproduction of interleukin 6 by fibroblasts cultured from affected skin sites of patients with scleroderma. *J Rheumatol*. 1992;19:1207–11.
34. Gurram M, Pahwa S, Frieri M. Augmented interleukin-6 secretion in collagen-stimulated peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. *Ann Allergy*. 1994;73:493–6.
35. Giacomelli R, Cipriani P, Danese C. Peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic sclerosis produce increased amounts of interleukin-6, but not transforming growth factor beta 1. *J Rheumatol*. 1996;23(2):291–6.
36. Hasegawa M, Sato S, Ihn H. Enhanced production of interleukin-6 (IL-6), oncostatin M and soluble IL-6 receptor by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1999;38(7):612–7. doi: 10.1093/rheumatology/38.7.612
37. Kahaleh MB, Yin TG. Enhanced expression of high-affinity interleukin-2 receptor in scleroderma: possible role for interleukin-6. *Clin Immunol Immunopathol*. 1992;62:97–102. doi: 10.1016/0090-1229(92)90028-M
38. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Rheum*. 2007;57:318–26. doi: 10.1002/art.22532
39. Khan K, Xu S, Nihtyanova S, et al. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1235–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200955
40. Feghali CA, Bost KL, Boulware DW. Control of interleukin-6 expression and response in fibroblasts from patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity*. 1994;17(4):309–18. doi: 10.3109/08916939409010671
41. Kadono T, Kikuchi K, Ihn H, et al. Increased production of interleukin 6 and interleukin 8 in scleroderma fibroblasts. *J Rheumatol*. 1998;25(2):296–301. doi: 10.1016/s0923-1811(98)84143-1
42. Duncan MR, Berman B. Persistence of a reduced-collagen-producing phenotype in cultured scleroderma fibroblasts after short-term exposure to interferons. *J Clin Invest*. 1987;79(5):1318–24. doi: 10.1172/JCI112956
43. Smith EA. Connective tissue metabolism including cytokines in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 1992;4(6):869–77.
44. Gallucci RM, Lee EG, Tomasek JJ. IL-6 modulates alpha-smooth muscle actin expression in dermal fibroblasts from IL-6-deficient mice. *J Invest Dermatol*. 2006;126(3):561–8. doi: 10.1038/sj.jid.5700109
45. Kawaguchi V, Hara M, Wright TM. Endogenous interleukin-1 from systemic sclerosis fibroblasts induces interleukin-6 and PDGF- α . *Clin Invest*. 1999;103(9):1253–60. doi: 10.1172/JCI4304
46. Saito F, Tasaka S, Inoue K, et al. Role of interleukin-6 in bleomycin-induced lung inflammatory changes in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008;38:566–71. doi: 10.1165/rcmb.2007-0299OC
47. Romero LI, Pincus SH. In situ localization of interleukin-6 in normal skin and atrophic cutaneous disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 1992;99(1):44–9. doi: 10.1159/000236334
48. Pendergrass SA, Lemaire R, Francis IP, et al. Intrinsic gene expression subset of diffuse cutaneous systemic sclerosis are stable in serial skin biopsies. *J Invest Dermatol*. 2012;132:1363–73. doi: 10.1038/jid.2011.472
49. Hinchcliff M, Huang CC, Wood TA, et al. Molecular signatures in

- skin associated with clinical improvement during mycophenolate treatment in systemic sclerosis. *J Invest Dermatol.* 2013;133:1979–89. doi: 10.1038/jid.2013.130
50. Clark KEN, Lopez H, Abdi BA. Multiplex cytokine analysis of dermal interstitial blister fluid defines local disease mechanisms in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:73. doi: 10.1186/s13075-015-0575-8
51. Hussein MR, Hassan HI, Hofny ER, et al. Alterations of mononuclear inflammatory cells, CD4/CD8+ T cells, interleukin 1beta, and tumour necrosis factor alpha in the bronchoalveolar lavage fluid, peripheral blood, and skin of patients with systemic sclerosis. *J Clin Pathol.* 2005;58:178–84. doi: 10.1136/jcp.2004.019224
52. Herrick AL, Illingworth K, Blann A, et al. Von Willebrand factor, thrombomodulin, thromboxane, beta-thromboglobulin and markers of fibrinolysis in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:122–7. doi: 10.1136/ard.55.2.122
53. Blann AD, Herrick A, Jayson MI. Altered levels of soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1995;34:814–9. doi: 10.1093/rheumatology/34.9.814
54. Gruschwitz MS, Hornstein OP, von Den Driesch P. Correlation of soluble adhesion molecules in the peripheral blood of scleroderma patients with their in situ expression and with disease activity. *Arthritis Rheum.* 1995;38:184–9. doi: 10.1002/art.1780380206
55. Barnes TC, Spiller DG, Anderson ME, et al. Endothelial activation and apoptosis mediated by neutrophil-dependent interleukin 6 trans-signalling: a novel target for systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis.* 2011;70:366–72. doi: 10.1136/ard.2010.133587
56. Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, et al. Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical result and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology.* 1999;38:992–6. doi: 10.1093/rheumatology/38.10.992
57. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:35–42. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005
58. Gabrieli A, Svegliati S, Moroncini G. Pathogenic autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Immunol.* 2007;19:640–5. doi: 10.1016/j.coi.2007.11.004
59. Worda M, Sgong R, Dietrich H, et al. In vitro analysis of the apoptosis-inducing effect of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis by the chorionallantoic membrane assay. *Arthritis Rheum.* 2003;48(9):2605–14. doi: 10.1002/art.11179
60. Bosello S, DeSantis M, Lama G, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R54. doi: 10.1186/ar2965
61. Alonzi T, Fattori E, Lazzaro D, et al. Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis. *J Exp Med.* 1998;187:461–8. doi: 10.1084/jem.187.4.461
62. Yoshizaki A, Yanaba K, Ogawa A, et al. Immunization with DNA topoisomerase I and Freund's complete adjuvant induces skin and lung fibrosis and autoimmunity via interleukin-6 signaling. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3575–85. doi: 10.1002/art.30539
63. Desallais L, Avouac J, Frechet M, et al. Targeting IL-6 by both passive or active immunization strategies prevents bleomycin-induced skin fibrosis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R157. doi: 10.1186/ar4672
64. Kitaba S, Murota H, Terao M et al. Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol.* 2012;180:165–76. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.09.013
65. Алекперов РТ, Корзенева ЕГ, Александрова ЕН и др. Плейотропные эффекты статинов при системной склеродермии. Терапевтический архив. 2011;83(5):41–7 [Aleksperov RT, Korzeneva EG, Aleksandrova EN, et al. Pleiotropic effects of statins in systemic sclerosis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2011;83(5):41–7 (In Russ.)].
66. Pope J, Harding S, Khimdas S, et al. C-reactive protein is associated with high disease activity in SSC. Results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2009;60(Suppl):471.
67. Alivernini S, de Santis M, Toluoso B, et al. Skin ulcers in systemic sclerosis: determinants of presence and predictive factors of healing. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:426–35. doi: 10.1016/j.jaad.2008.11.025
68. Suzuki H, Takemura H, Yoshizaki K, et al. IL-6-anti-IL-6 autoantibody complexes with IL-6 activity in sera from some patients with systemic sclerosis. *J Immunol.* 1994;152:935–42.
69. Muangchan Ch, Pope JE. Interleukin 6 in systemic sclerosis and potential implications for targeted therapy. *J Rheumatol.* 2012;39:1120–4. doi: 10.3899/jrheum.111423
70. Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:2408–12. doi: 10.1093/rheumatology/keq275
71. Shima Y, Hosen N, Hirano T, et al. Expansion of range of joint motion following treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2015;25(1):134–7. doi: 10.3109/14397595.2013.874749
72. Kondo M, Murakawa Y, Matsumura T, et al. A case of overlap syndrome successfully treated with tocilizumab: a hopeful treatment strategy for refractory dermatomyositis? *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(10):1907–8. doi: 10.1093/rheumatology/keu234
73. Saito E, Sato S, Nogi S, et al. A case of rheumatoid arthritis and limited systemic sclerosis overlap successfully treated with tocilizumab for arthritis and concomitant generalized lymphadenopathy and primary biliary cirrhosis. *Case Rep Rheumatol.* 2014;2014:386328. doi: 10.1155/2014/386328. Epub 2014 Apr 15.
74. Fernandes das Neves M, Oliveira S, Amaral MC, Delgado Alves J. Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(2):371–2. doi: 10.1093/rheumatology/keu435
75. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1217–20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202657
76. Khanna D, Denton C, van Laar J, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis: week 24 data from a Phase 2/3 trial. *Arthritis Rheum.* 2014;66(Suppl):S386.
77. Khanna D, Denton CP, Jähreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis: week 48 data from the FASSCINATE trial. Presented at the European League Against Rheumatism 2015 in Rome, Italy; June 10–13, 2015. EULAR Abstract #OP0054. Available from: <http://www.eular.org>

Цертолизумаба пэгол в лечении аксиального спондилоартрита

Эрдес Ш.Ф.

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

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

Контакты: Шандор Федорович Эрдес;
erdes@iramn.ru

Contact: Shandor Erdes;
erdes@iramn.ru

Поступила 10.09.15

Представлены результаты исследования RAPID-axSpA, в котором впервые оценивалась эффективность ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНО α) цертолизумаба пэгола (ЦЗП) при клинических вариантах аксиального спондилоартрита (аксСпА): уже развившемся анкилозирующем спондилите и нерентгенологическом аксСпА. Показано, что ЦЗП эффективен при всех формах аксСпА, вне зависимости от того, имеются ли структурные (рентгенологически выявляемые) повреждения крестцово-подвздошных суставов или они отсутствуют. Также данное исследование впервые показало длительную эффективность ингибиторов ФНО α у пациентов, изначально имеющих высокий уровень С-реактивного белка и/или признаки активного сакроилиита на магнитно-резонансной томограмме.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; сакроилиит; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; цертолизумаба пэгол.

Для ссылки: Эрдес ШФ. Цертолизумаба пэгол в лечении аксиального спондилоартрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):641–5.

CERTOLIZUMAB PEGOL IN THE TREATMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS Erdes Sh.F.

The paper gives the results of the RAPID-axSpA study that has evaluated for the first time the efficacy of the tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitor certolizumab pegol (CZP) in treatment of axial spondyloarthritis (axSpA) clinical forms: already developed ankylosing spondylitis and non-radiographic axSpA. CZP was shown to be effective in all forms of axSpA, whether radiographically detected sacroiliitis was present or absent. This study has also demonstrated for the first time the long-term efficacy of TNF- α inhibitors in patients with initially high C-reactive protein level and/or signs of active sacroiliitis by magnetic resonance imaging.

Keywords: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; sacroiliitis; tumor necrosis factor- α inhibitors; certolizumab pegol.

For reference: Erdes ShF. Certolizumab pegol in the treatment of axial spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):641–5 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-641-645>

24 сентября 2014 г. в России зарегистрированы новые показания к применению препарата симзия (цертолизумаба пэгол – ЦЗП): симзия® показана для лечения тяжелого активного аксиального спондилоартрита (аксСпА) у взрослых, включая: анкилозирующий спондилит (АС) [тяжелый активный АС при недостаточном ответе на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или при их непереносимости у взрослых] и аксСпА без рентгенологических признаков АС (нр-аксСпА) [тяжелый активный аксСпА без рентгенологических признаков АС, но с объективными признаками воспаления, проявляющимися в повышении концентрации С-реактивного белка (СРБ) и/или с соответствующими изменениями при магнитно-резонансной томографии (МРТ), при недостаточном ответе на терапию НПВП или при их непереносимости]. Таким образом, перечень ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), который ранее включал четыре препарата, пополнился еще одним. При этом показания для назначения ЦЗП охватывают весь клинический спектр аксСпА, от его ранних проявлений, когда еще нет рентгенологических выявляемого определенного сакроилиита [в клинической практике этот вариант заболевания иногда пытаются шифровать как «Другие уточненные воспалительные спондилопатии» (M46.8) или «Воспалитель-

ные спондилопатии неуточненные» (M46.9)] до «классического» АС, диагностируемого согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984).

Особенности цертолизумаба пэгола

Одним из путей повышения эффективности белкового лекарственного препарата является химическая модификация его молекулы за счет соединения ее с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Процесс соединения нативной молекулы лекарственного препарата с ПЭГ называется «пэгилированием». Такая химическая модификация фармакологического препарата направлена на снижение иммуногенности и увеличения периода полувыведения, что может способствовать улучшению переносимости и повышению эффективности лечения.

ЦЗП является рекомбинантным гуманизированным пэгилированным Fab-фрагментом антитела против как растворимого, так и связанного с мембраной клетки ФНО α . Учитывая особенности его физико-химической структуры, период полужизни в плазме увеличен до 2 нед, что позволяет вводить ЦЗП подкожно один раз в 2–4 нед [1]. Кроме того, уникальная особенность ЦЗП, отличающая его от других ингибиторов ФНО α , – отсутствие Fc-фрагмента антитела. Это может быть важно в плане клинической эффективности и

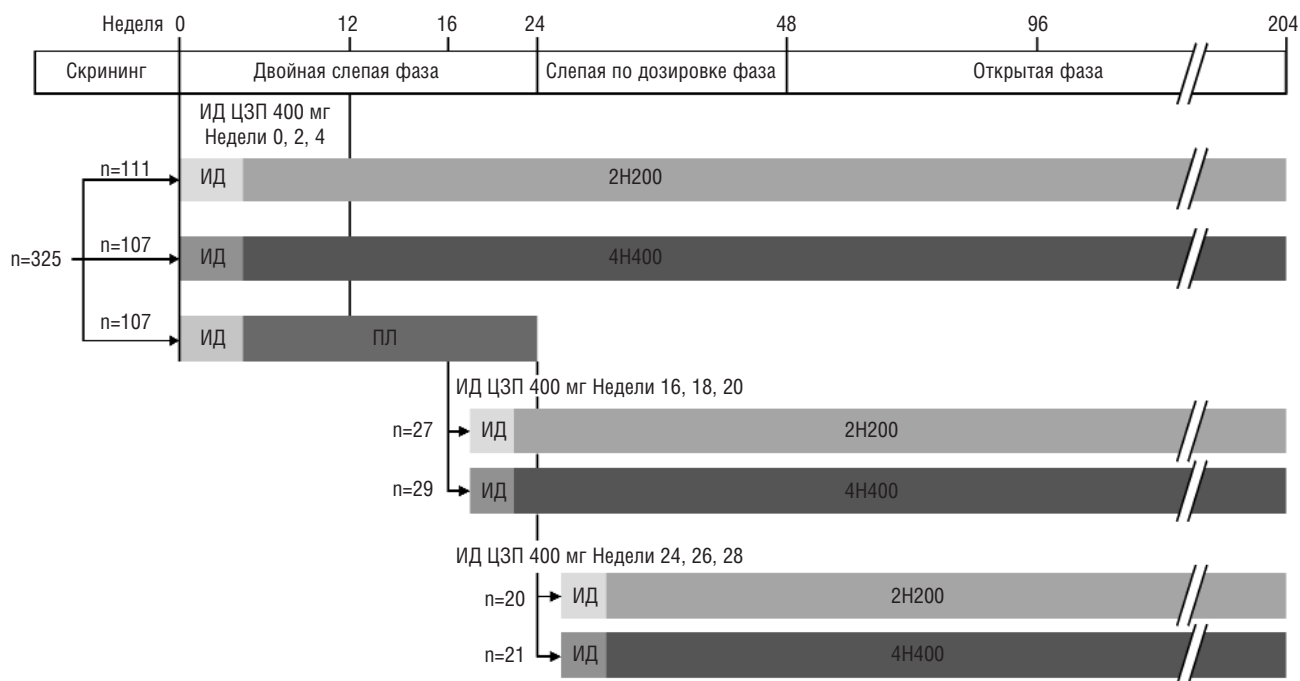


Рис. 1. Дизайн исследования RAPID-axSpA (по [13]). В исследование включались взрослые пациенты с активным аксСпА длительностью ≥ 3 мес, получавшие ≥ 1 НПВП. ИД – индукционная доза; группы: 2Н200 – получавшие ЦЗП 200 мг подкожно 1 раз в 2 нед, 4Н400 – получавшие ЦЗП 400 мг подкожно 1 раз в 4 нед, ПЛ – группа плацебо

безопасности, так как *in vitro* описаны Fc-опосредованные реакции в виде антитело-зависимой клеточно-опосредованной токсичности и комплемент-связанной токсичности [2]. Однако следует заметить, что во время клинических испытаний антитела к ЦЗП обнаруживали у 8% пациентов с ревматоидным артритом [3].

После подкожного введения препарата пик концентрации в плазме достигается через 54–171 ч, а биодоступность его составляет примерно 80% (от 76 до 88%), что сходно с таковой при внутривенном введении. Клиренс препарата зависит от массы тела пациента. Так, при массе тела 40 кг клиренс будет на 29% ниже, а при 120 кг – на 38% выше, чем у 70-килограммового пациента [3].

Цертолизумаба пэгол при аксиальном спондилоартрите

К концу 2014 г. в России для лечения АС активно использовались 4 ингибитора ФНО α : инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и голимумаб. Все они показали примерно равную клиническую эффективность [4–7] у больных с активным АС, обеспечивая 40% улучшение по критериям Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS) – ASAS40 – в 40–50% случаев. При раннем аксСпА частота частичной ремиссии на фоне использования этих препаратов достигала 50% [8–10].

Пятый ингибитор ФНО α , о котором идет речь в данном сообщении, был впервые представлен ревматологам как средство для лечения аксСпА в 2012 г. [11]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности ЦЗП у пациентов с активным аксСпА (Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Subjects With Active Axial

Spondyloarthritis – RAPID-axSpA) стартовало в марте 2010 г. и проводилось в 83 центрах Европы, Северной и Южной Америки. Оно выполнялось в три этапа и до 24-й недели было двойным слепым плацебоконтролируемым исследованием, с 24-й до 48-й недели – двойным слепым, с 48-й до 204-й недели – открытым [12] (рис. 1).

Все включенные в исследование больные имели аксСпА согласно критериям ASAS, высокую активность заболевания и обязательное объективное доказательство активного воспаления в виде повышения концентрации СРБ и/или признаки активного сакроилиита, выявляемые при МРТ. Кроме того, у пациентов должен был быть неэффективным как минимум один НПВП, они должны были лечиться не более чем одним ингибитором ФНО α или прекратить лечение этими препаратами из-за развития вторичной неэффективности. Чтобы получить сбалансированную выборку больных АС и нр-аксСпА, 50% пациентов должны были удовлетворять модифицированным Нью-Йоркским критериям, т. е. иметь рентгенологически выявляемый сакроилиит. У остальных был нр-аксСпА.

Как видно из рис. 1, пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1 – в группы получавших ЦЗП подкожно 1 раз в 2 нед по 200 мг (2Н200), 1 раз в 4 нед по 400 мг (4Н400) и ПЛ. Пациентов из группы ПЛ, которые к 14-й и 16-й неделям исследования не достигли 20% улучшения по критериям ASAS, повторно рандомизировали и на 16-й неделе переводили в группу 2Н200 или 4Н400.

Средний возраст 325 включенных больных был 39,6 года, средняя длительность болезни – 7,7 года (для АС – 9,1 года, для нр-аксСпА – 5,5 года), мужчины составляли 61,5% [12], среднее значение индекса активности BASDAI – 6,4, ASDAS – 3,9.

Группы 2Н200 и 4Н400 достоверно отличались от группы ПЛ по достигнутому клиническому эффекту уже с

первых недель исследования (рис. 2, 3), причем эти различия были особенно велики при сопоставлении числа больных, достигших ответа ASAS40, ASAS5/6 и частичной ремиссии. Кроме того, следует отметить, что и функциональные индексы к 24-й неделе исследования в обеих группах, получавших ЦЗП, значительно улучшились по сравнению с группой ПЛ (BASFI в группе 2Н200 в среднем уменьшился на 2,4, в группе 4Н400 — на 2,2, а в группе ПЛ — на 0,4). С другой стороны, проведенный логистический регрессионный анализ не выявил значительных различий по клинической эффективности ЦЗП между пациентами с АС и нр-аксСпА.

ЦЗП эффективно подавлял и периферическую симптоматику при аксСпА. Так, за первые 24 нед лечения число энтезитов и воспаленных периферических суставов уменьшилось больше чем в 2 раза (в среднем соответственно с 5,1 до 2,2 и с 4,2 до 1,4) [14].

Другой аспект терапии СпА — влияние на такое часто встречающееся клиническое проявление, как увеит. По результатам анализа, проведенного на 24-й неделе, оказалось, что к этому моменту обострение увеита имели 2% пациентов, получавших ЦЗП, и практически 11% — в группе ПЛ. Следует отметить, что ни в одном случае не наблюдалось развития увеита *de novo* [15].

На последних международных ревматологических конгрессах представлялись данные о краткосрочном влиянии ЦЗП на костное воспаление, которое изучалось при помощи МРТ в динамике. Было показано, что уже к 12-й неделе в обеих группах, получавших ЦЗП, значительно уменьшается счет SPARCC, как в области крестцово-подвздошных сочленений (КПС), так и в позвоночнике (рис. 4). В данном исследовании было также показано, что высокий базовый уровень СРБ и наличие активного воспаления в КПС по данным МРТ ассоциируется с большей вероятностью достижения хорошего клинического ответа (ASAS40) на терапию. При этом более половины пациентов с признаками активного спондилита или сакроилиита на МРТ уже к 12-й неделе лечения достигли МРТ-ремиссии, которая сохранялась и к 96-й неделе [16].

Помимо клинической эффективности, большое значение при исследовании новых лекарственных средств имеет их безопасность. Как оказалось, серьезные неблагоприятные реакции (НР) при лечении ЦЗП встречались не чаще, чем при использовании ПЛ: 3,6% для 2Н200, 2,8% — для 4Н400, а в группе ПЛ — 6,5%.

После 24 нед все больные из группы ПЛ, были переведены либо в группу 2Н200, либо в группу 4Н400 (см. рис. 1). После этого, до 48-й недели, продолжалась двойная слепая стадия, после чего режимы введения и дозы препарата рассекретили и пациенты продолжали лечение в открытом исследовании. К настоящему времени опубликованы первые результаты ранней открытой стадии исследования — 96 нед [13].

Из 218 пациентов, получавших ЦЗП (2Н200 + 4Н400), 191 (88%) остался в исследовании к 48-й неделе и 174 (80%) — к 96-й неделе. Между 24-й и 48-й неделями из исследования вы-

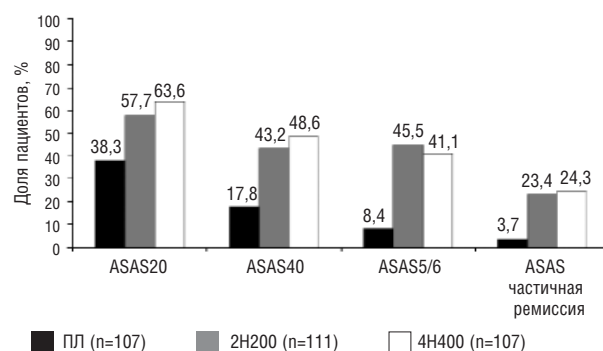


Рис. 2. Клиническая эффективность ЦЗП при аксСпА к 24-й неделе терапии: доля пациентов, ответивших на терапию

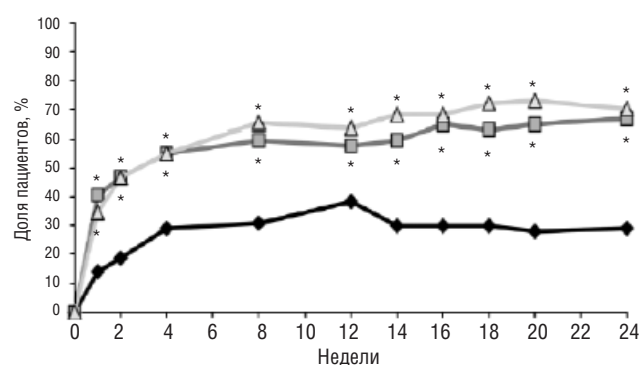


Рис. 3. Клиническая эффективность ЦЗП при аксСпА в первые 24 нед терапии: доля пациентов, достигших 20% улучшения по критериям ASAS (ASAS20). * — достоверность различий с группой ПЛ, $p=0,05$

были из-за НР 3 (1,4%) больных и столько же по причине неэффективности, между 48-й и 96-й неделями — соответственно 11 (5,0%) и 2 (1,8%).

Эффективность обоих режимов введения ЦЗП оказалась практически равнозначной и в дальнейшем, в двойной слепой и ранней открытой стадиях исследования (рис. 5) [13].

В 30% случаев была достигнута неактивная стадия болезни. При субанализе пациентов с АС и нр-аксСпА различия эффективности практически отсутствовали.

У 215 пациентов, получавших ЦЗП, на 96-й неделе определялось содержание антител к ЦЗП, которые были обнаружены у 9 (4,2%) больных: у 2,7% из группы 2Н200 и

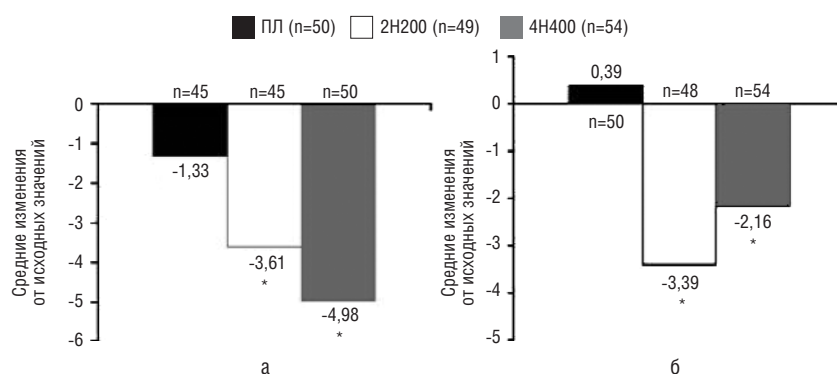
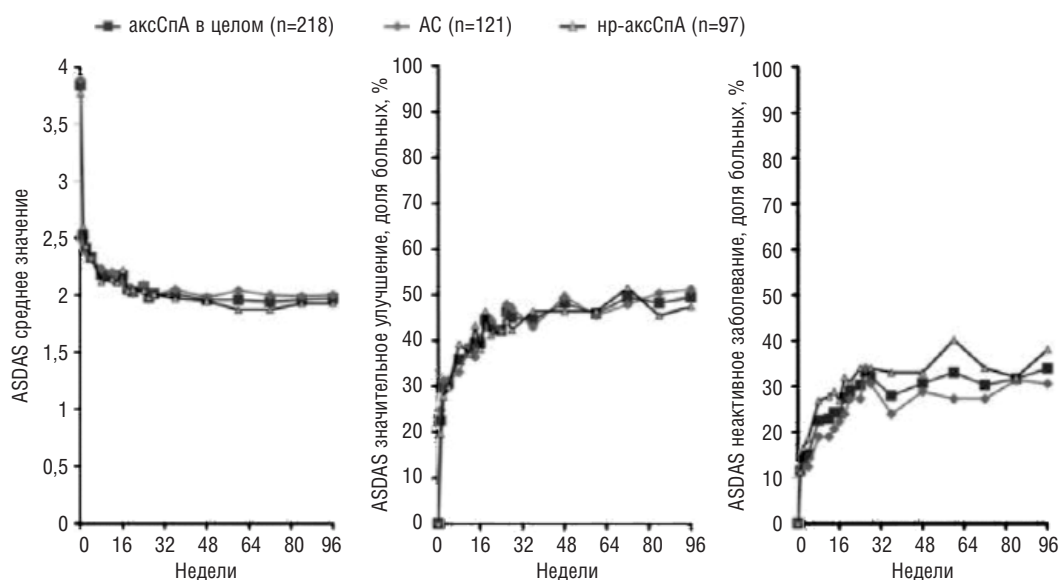


Рис. 4. Влияние ЦЗП на костное воспаление по данным МРТ в течение первых 12 нед терапии: а — КПС, счет SPARCC; б — позвоночник, SpriMRI-a (Берлинская модификация). * — достоверность различий с группой ПЛ, $p=0,05$



Заболевание	ASDAS среднее значение					ASDAS значительное улучшение					ASDAS неактивное заболевание				
	12 нед*	24 нед*	48 нед*	96 нед*	96 нед	12 нед*	24 нед*	48 нед*	96 нед*	96 нед	12 нед*	24 нед*	48 нед*	96 нед*	96 нед
аксСпА	2,2	2,1	2,0	2,0	1,9	38,1	42,2	48,2	49,5	54,4	22,9	30,3	30,7	33,9	35,1
АС	2,2	2,1	2,0	2,0	1,9	38,8	42,1	49,6	51,2	54,6	19,0	27,3	28,9	30,6	29,9
нр-аксСпА	2,1	2,0	2,0	1,9	1,8	37,1	42,3	46,4	47,4	54,1	27,8	34,0	33,0	38,1	41,9

Примечание. * – перенос вперед данных последнего наблюдения.

Рис. 5. Эффективность ЦЗП в двойной слепой и ранней открытой стадиях исследования

у 5,8% — из группы 4Н400. Концентрация ЦЗП в плазме при наличии антител к ЦЗП была ниже.

Таким образом, в исследовании RAPID-axSpA впервые оценивалась эффективность ингибитора ФНО α при основных клинических вариантах аксСпА, включая пациентов с уже развившимся АС и пациентов с нр-аксСпА. Учитывая, что в начале исследования клинические проявления АС и нр-аксСпА были сопоставимы, активность заболевания при этих вариантах аксСпА существенно не различалась, а результаты лечения на всех этапах испытания были сходными, можно утверждать, что ЦЗП эффективен при всех формах аксСпА, вне зависимости от того, имеет ли больной структурные (рентгенологически выявляемые) повреждения КПС. Также данное исследование впервые

показало длительную эффективность ингибиторов ФНО α у пациентов, изначально имеющих высокий уровень СРБ и/или признаки активного сакроилиита на МРТ. Помимо этого, равная эффективность разных режимов введения ЦЗП позволяет практическому врачу выбирать более удобную для каждого конкретного случая схему лечения.

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 исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(11):1323–32. doi: 10.1002/ibd.20225
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;117(2):244–79. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001
- Cimzia 200 mg solution for injection. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf (Accessed 14 December 2012).
- Van der Heijde D, Dijkman B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):582–91. doi: 10.1002/art.20852
- Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2136–46. doi: 10.1002/art.21913
- Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3230–6. doi: 10.1002/art.11325
- Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3402–12. doi: 10.1002/art.23969
- Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):1981–91. doi: 10.1002/art.23606
- Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic res-

- onance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):946–54. doi: 10.1002/art.24408
10. Song IH, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):590–6. doi: 10.1136/ard.2010.139667
 11. Landewe R, Rudwaleit M, van der Heijde D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms of Ankylosing Spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: 24 week results of a double blind randomized placebo-controlled phase 3 axial spondyloarthritis study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10 Suppl):336–7.
 12. Landewe R, Braun J, Deodhar F, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a doubleblind randomised placebo-controlled Phase 3 study *Ann Rheum Dis.* 2014;73:39–47. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231
 13. Sieper J, Landewe R, Rudwaleit M, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis. Results from a phase III randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2015;67(3):668–77. doi: 10.1002/art.38973
 14. Mease PJ, Dougados M, Davies O, et al. Certolizumab pegol rapidly reduces peripheral enthesitis and the incidence of tender and swollen joints in patients with active axial spondyloarthritis, including both ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2):SAT0362.
 15. Rudwaleit M, Landewe R, Marzo-Ortega H, et al. Observed incidence rates of uveitis following certolizumab pegol treatment in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2):SAT0355. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1806
 16. Braun J, Maksymowych WP, Landewe R, et al. Achievement of remission of inflammation in the spine and sacroiliac joints measured by magnetic resonance imaging (MRI) in patients with axial spondyloarthritis, and associations between MRI and clinical remission, over 96 weeks of treatment with certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis.* 2015;74 (Suppl 2):OP0171. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1791

Значение вариабельности ритма сердца при ревматоидном артрите

Удачкина Е.В.¹, Новикова Д.С.¹, Попкова Т.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
¹11522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Елена Васильевна Удачкина; helen.udachkina@gmail.com

Contact: Elena Udachkina; helen.udachkina@gmail.com

Поступила 03.09.14

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное заболевание. Одной из основных причин смерти при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы. Несмотря на это, методика оценки риска сердечно-сосудистых осложнений, при которой учитывались бы клинические и патогенетические особенности РА, до настоящего момента не разработана. В обзоре рассматриваются вопросы связи кардиальной автономной нейропатии (КАН) и вариабельности ритма сердца (ВРС) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Также большое внимание уделено значению и распространенности КАН среди пациентов с РА. Представлена информация о влиянии воспаления и терапии РА на течение КАН и показатели ВРС. Накопленная информация дает возможность рассматривать ВРС как перспективный дополнительный метод оценки тяжести поражения органов-мишеней, рисков ССЗ, а также эффективности терапии у больных РА. Однако для разработки рекомендаций по применению оценки ВРС при РА требуется проведение дополнительных исследований.

Ключевые слова: кардиальная автономная нейропатия; вариабельность ритма сердца; воспаление; ревматоидный артрит.

Для ссылки: Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов Е.Л. Значение вариабельности ритма сердца при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):646–52.

SIGNIFICANCE OF HEART RHYTHM VARIABILITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Udachkina E.V.¹, Novikova D.S.¹, Popkova T.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease. Coronary vascular catastrophes are one of the main causes of death in RA. Despite this, a cardiovascular risk assessment procedure that should take into account the clinical and pathogenetic features of RA has not been developed so far. The review considers whether cardiac autonomic neuropathy (CAN) and heart rhythm variability (HRV) are associated with cardiovascular diseases. Much attention is also given to the significance and prevalence of CAN among patients with RA. There is information on the impact of inflammation and RA therapy on the course of CAN and HRV values. The accumulated evidence provides a way of considering HRV as a promising additional method to evaluate the severity of target organ damage, cardiovascular risks, and therapeutic efficacy in patients with RA. However, further investigations are needed to elaborate guidelines for using HRV estimates in RA.

Keywords: cardiac autonomic neuropathy; heart rhythm variability; inflammation; rheumatoid arthritis.

For reference: Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Significance of heart rhythm variability in rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):646–52 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-646-652>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся симметричным эрозивным артритом периферических суставов и поражением внутренних органов. Средняя продолжительность жизни у больных РА на 5–15 лет меньше, чем в общей популяции [1, 2]. Одной из основных причин смерти при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы, в ускоренном развитии которых играют важную роль длительность и тяжесть РА [3]. Несмотря на широкую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди больных РА, адекватная методика оценки риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в данной популяции до настоящего момента не разработана. Существующие стандартные методы не учитывают клинических и патогенетических особенностей РА. Это делает актуальным изучение взаимосвязи клинических характеристик РА с ССО, а также разработку объективных и удобных методов оценки риска ССЗ среди больных РА.

Физиология автономной нервной системы

Автономная (вегетативная) нервная система (АНС) иннервирует гладкую мускулатуру всех органов, сердце и железы. Одной из основных функций АНС является поддержание постоянства внутренней среды и приспособление ее к изменяющимся внешним условиям. Периферическая часть АНС подразделяется на три отдела: симпатический, парасимпатический и энтеральный. Элементарным периферическим звеном симпатической (СНС) и парасимпатической нервной системы (ПНС) является цепь последовательно соединенных нейронов (преганглионарного и постганглионарного). Клеточные тела постганглионарных нейронов лежат в вегетативных ганглиях, которые вынесены за пределы центральной нервной системы (ЦНС), и их аксоны идут к исполнительным органам. Большинство симпатических ганглиев располагаются удаленно от иннервируемых органов. В отличие от симпатического отдела, большая часть постганглионарных парасимпатических

клеток образуют интрамуральные ганглии, расположенные на поверхности или в толще органов желудочно-кишечного тракта, сердца и легких. В регуляции деятельности АНС также принимают участие чувствительные волокна от рецепторов внутренних органов. Из окончаний всех преганглионарных вегетативных волокон, большинства постганглионарных парасимпатических и некоторых симпатических нейронов высвобождается нейромедиатор ацетилхолин (АЦХ). Выделяют два вида холинергических рецепторов: на постсинаптической мембране постганглионарных нейронов расположены никотиновые рецепторы, на эффекторных органах — мускариновые. Большинство окончаний симпатических постганглионарных нейронов выделяют в качестве нейромедиатора норадреналин (НА). Адренергические рецепторы разделяют на два типа: α и β . Эти рецепторы также чувствительны к адреналину надпочечников. Эффекты возбуждения рецепторов этих типов часто бывают противоположенными [4].

Автономная нейропатия

Автономная нейропатия (АН) характеризуется диффузным поражением симпатического и парасимпатического отделов нервной системы в виде дегенерации терминалей и рецепторов вегетативных ганглиев и нервов. Это приводит к нарушению функций соответствующего органа или системы. Развитие АН наблюдается при многих патологических состояниях (сахарный диабет, синдром Гийена—Барре, амилоидоз, синдром приобретенного иммунодефицита, ботулизм и др.), в том числе и при заболеваниях соединительной ткани (РА, системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани и др.) [5].

Кардиальная автономная нейропатия и вариабельность ритма сердца

Кардиальная автономная нейропатия (КАН) является разновидностью АН. Под этим термином понимают нарушение автономного контроля над деятельностью сердечно-сосудистой системы. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации, к клиническим проявлениям КАН относят: тахикардию покоя и фиксированный сердечный ритм, синдромы ортостатической тахикардии и брадикардии, ортостатическую гипотензию, безболевую ишемию миокарда, снижение толерантности к физической нагрузке, интраоперационную лабильность сердечно-сосудистых параметров [6].

Вариабельность ритма сердца (ВРС), оцениваемая с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ), является одним из наиболее простых и доступных на сегодняшний день маркеров КАН. Снижение ВРС считается наиболее ранним признаком КАН [7]. Результаты ряда исследований позволяют расценивать ВРС как ценный метод стратификации риска ССО [8, 9]. В настоящее время большинство исследователей пользуются стандартами измерений, физиологической интерпретацией ВРС и рекомендациями по клиническому использованию этого метода, предложенными в 1996 г. Европейским обществом кардиологов и Северо-Американским электрофизиологическим обществом [10].

Кардиальная автономная нейропатия, вариабельность ритма сердца и сердечно-сосудистые заболевания

Вариабельность ритма сердца и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании, проведен-

ном D.D. Felber и соавт. [11], была показана связь ВРС со всеми известными сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как возраст, пол, артериальная гипертензия (АГ), липидный спектр, индекс массы тела (ИМТ), курение и т. д., в общей популяции. В исследование было включено 1742 участника старше 50 лет. По результатам проведенного ХМ-ЭКГ выявлено, что у женщин ($n=895$) показатель стандартного отклонения кардиоинтервалов (SDNN) был ниже на 6,1%, общая мощность спектра (TP) — на 11,4% и низкочастотный компонент (LF) — на 27,2%, чем у мужчин ($n=847$). Увеличение ИМТ на единицу соответствовало снижению SDNN на 0,7% и TP на 1,2%. Наличие высокого артериального давления (АД) сочеталось со снижением LF на 9,2% по сравнению с участниками с нормальным уровнем АД. При этом у курящих этот показатель был на 15,5% ниже, чем у некурящих. Более высокий уровень мочевой кислоты, С-реактивного белка (СРБ), холестерина (за исключением холестерина липопротеидов высокой плотности) соответствовал меньшим значениям TP, высокочастотного компонента (HF) и LF. Каждый час интенсивных физических упражнений приводил к увеличению SDNN на 2,0%, HF — на 3,6% и LF — на 4,2%. Положительное влияние физических упражнений на показатели ВРС продемонстрировано и в другом исследовании. Так, интенсивные физические упражнения в течение 6 мес и более значительно улучшали как временные, так и частотные параметры ВРС у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий. Этот эффект коррелировал с изменениями пикового объема кислорода [12].

Нарушения ритма сердца. Клинические и экспериментальные данные демонстрируют важную роль АНС в развитии и поддержании жизнеугрожающих желудочковых аритмий, при этом предиктором их развития является снижение показателей ВРС [13]. Повышение активности СНС приводит к развитию проаритмогенных эффектов. При этом наблюдаются уменьшение рефрактерного периода в кардиомиоцитах желудочков, снижение порога фибрилляции желудочков, увеличение поздних потенциалов и усиление автоматизма. ПНС оказывает противоположное действие, тем самым снижая риск развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий [14].

Хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС). На сегодняшний день известна связь между коронарным кальцинозом и низкими значениями показателей ВРС. Более того, степень снижения ВРС соответствует тяжести коронарного атеросклероза и функциональному классу стенокардии [15]. В исследовании A. Celik и соавт. [16] 90 пациентам с безболевой депрессией сегмента ST при физической нагрузке по данным ХМ-ЭКГ была проведена коронароангиография. Пациенты были сопоставимы по факторам риска и проводимой терапии. Выявлено, что при наличии обструктивного коронарного атеросклероза параметры ВРС и наклон турбулентности сердечного ритма (TS) значимо ниже, а начало турбулентности сердечного ритма (ТО) — выше, чем среди пациентов с интактными артериями и необструктивным атеросклерозом. При коронарном атеросклерозе происходит снижение преимущественно парасимпатической активности [17]. Одним из свидетельств этого является снижение циркадных колебаний показателей ВРС у пациентов с ХИБС [18]. Однако на сегодняшний день пока нельзя сделать окончательного вывода о связи ХИБС и состояния симпатовагального баланса, поскольку имеются работы, в которых подобная закономерность не

выявлена [19]. Так, в исследованиях на животных показано, что симпатическая денервация может являться причиной обратной дифференцировки гладкомышечных клеток и приобретения ими синтетического фенотипа. Указанные изменения приводят к значительному утолщению стенки артерии с появлением морфологических признаков атеросклероза [20].

Нестабильная стенокардия. G.A. Lanza и соавт. [21] показали, что снижение LF ниже 15,6 мс у пациентов с нестабильной стенокардией является независимым предиктором летального исхода во время госпитализации, общей смертности в течение 6 мес и сердечной смертности. Тенденция к более высокому соотношению LF/HF является независимым предиктором госпитальных событий, таких как сердечная смерть, инфаркт миокарда (ИМ) или коронарная реваскуляризация, в данной группе пациентов [22].

Инфаркт миокарда. Снижение как временных, так и частотных показателей ВРС является независимым предиктором летального исхода как в острой, так и в рубцовой стадии ИМ. В ретроспективном исследовании M.T. la Rovere и соавт. [23] с участием 1284 пациентов с ИМ установлено, что снижение SDNN ниже 70 мс по данным ХМ-ЭКГ является значимым и независимым предиктором сердечной смерти. J.M. Tapanainen и соавт. [24] показали, что независимым предиктором летального исхода является снижение частотных показателей ВРС: ULF <8,45 ln ms², VLF <5,30 ln ms² и LF <3,85 ln ms².

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Показана связь снижения ВРС и плохого прогноза при ХСН. M. Galinier и соавт. [25] показали, что снижение SDNN ниже 67 мс у пациентов с ХСН увеличивает риск смерти от всех причин, в том числе прогрессирования ХСН, в 2,5 раза. Кроме того, снижение LF ниже 3,3 ln ms² было связано с увеличением риска внезапной смерти в 2,8 раза. Среди больных ХСН с SDNN >100 мс смертность за год составила 5,5%, при SDNN 50–100 мс – 12,7% и при SDNN <50 мс – 51,4% [26]. K.C. Bilchick и соавт. [27] обнаружили, что увеличение SDNN на 10 мс у пациентов с ХСН сопровождается снижением риска летального исхода на 20%.

Артериальная гипертензия. Отрицательное действие на ВРС оказывает и АГ. Увеличение активности ренина плазмы независимо коррелирует со снижением парасимпатической активности [28]. При этом эффективное лечение АГ приводит к улучшению показателей ВРС [29].

Влияние сердечно-сосудистой терапии на вариабельность ритма сердца. Известно, что применение бета-блокаторов у пациентов с коронарным атеросклерозом приводит к улучшению показателей ВРС, увеличивая активность ПНС и снижая действие СНС [30, 31].

V. Melenovsky и соавт. [32] продемонстрировали увеличение симпатической активности на фоне гиперлипидемии. В свою очередь, терапия статинами оказывает положительное действие на ВРС [33].

Данные о влиянии ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов на ВРС разнятся. В ряде исследований на фоне терапии препаратами данных групп (хинаприл, лизиноприл, каптоприл, рамиприл, телмисартан) выявлено улучшение ВРС и увеличение парасимпатического влияния на сердце [34, 35]. В то же время в исследованиях других авторов такого эффекта не наблюдалось (цилаприл,

эналаприл, спироприл и кандесартан) [36, 37]. Блокада АТ1-ангиотензиновых рецепторов эпросартаном приводила к снижению ВРС, что, возможно, связано с увеличением концентрации ангиотензина II [38].

Результаты исследований демонстрируют либо отрицательное влияние нитроглицерина на ВРС (подавление парасимпатического влияния), либо отсутствие значимых эффектов [31, 39].

Верапамил приводит к увеличению как временных, так и частотных показателей ВРС, со снижением симпатического соотношения LF/HF [40]. У пациентов, перенесших ИМ, длительная терапия верапамилом приводит к увеличению парасимпатических показателей ВРС [41].

Изучению влияния дигидропиридиновых антагонистов кальция посвящено небольшое количество работ, в которых были получены неоднозначные результаты. Выявлено отрицательное влияние нифедипина на ВРС со сдвигом в сторону симпатической активности [42]. В исследовании M. Karas и соавт. [35] обнаружено, что амлодипин приводит к увеличению симпатической активности в дневное время и снижению парасимпатической – в ночное, что коррелирует с повышением уровня НА. В другом исследовании показано уменьшение гуморального контроля и активности СНС на фоне терапии амлодипином и лацидипином. При этом амлодипин приводил к усилению парасимпатического влияния [43]. В то же время при прямом сравнении верапамила с амлодипином значимого влияния последнего на ВРС не выявлено [40].

Кардиальная автономная нейропатия и снижение вариабельности ритма сердца при ревматоидном артрите

К настоящему времени накоплено большое количество данных, демонстрирующих наличие КАН у больных РА [44–47]. В исследовании D.C. Janse van Rensburg и соавт. [47] показано значительное снижение ВРС у больных РА как в положении лежа на спине, так и в положении стоя, а также замедленное угасание вагусного влияния и меньший симпатический ответ в ортостазе по сравнению со здоровым контролем. Выявленная неспособность АНС эффективно компенсировать изменения внутренней и внешней среды может предрасполагать пациентов с РА к развитию аритмий, увеличивая сердечно-сосудистую смертность в данной популяции. Результаты исследований, проведенных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, еще раз подтверждают актуальность и клиническую значимость изучения связи РА с КАН. Выявлено, что более 1/3 пациентов с РА младше 55 лет без признаков сердечно-сосудистой патологии имеют признаки КАН по данным ХМ-ЭКГ. Отмечается очень высокая частота субклинического поражения сосудов у пациентов с РА и признаками КАН несмотря на низкий 10-летний коронарный риск по Фрамингемской шкале [48]. Интенсивность болевого синдрома при РА отрицательно, однако обратимо, влияет на активность ПНС (по данным ХМ-ЭКГ). С другой стороны, тяжесть РА (рентгенологическая стадия) коррелирует с необратимым нарушением кардиальной автономной нейрорегуляции [49].

Кардиальная автономная нейропатия и воспаление

Развитие КАН и, как следствие, снижение ВРС при РА могут иметь ряд причин. Одной из основных является

хроническое системное воспаление с вовлечением внутренних органов (в том числе сердца). Дисбаланс АНС при РА характеризуется преобладанием симпатической активности. Показано, что увеличение симпатической активности (повышение уровня НА) связано с повышением концентрации интерлейкина 6 (ИЛ6) и ИЛ8 [50]. Системное введение фактора некроза опухоли α (ФНО α) и ИЛ1 стимулирует СНС, что приводит к ускорению обмена НА в некоторых лимфоидных и нелимфоидных органах на периферии, повышает метаболизм НА и его внеклеточную концентрацию в плазме и ЦНС [51]. В исследованиях на модели адьювантного артрита у крыс показано, что исходно провоспалительный профиль β 2-адренорецепторов с началом заболевания переключаются на противовоспалительный, в случае с α 2-адренорецепторами наблюдался обратный феномен. У больных РА количество β 2-адренорецепторов на мононуклеарных клетках периферической крови, специфических моноцитах, В-клетках и CD8+ Т-клетках и на лимфоцитах синовиальной жидкости меньше, чем у здоровых. Малое количество β 2-адренорецепторов на мононуклеарных клетках периферической крови при РА обуславливает менее эффективное подавление активности и пролиферации Т-клеток и отсутствие снижения стимулированного цитокинового ответа при введении НА *in vitro*. На поздних стадиях воспаления более характерно преобладание α -адренорецепторов над β -субтипом. Стимуляция α 2-адренорецепторов способна вызывать пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов в суставе. Это способствует выработке цитокинов, протеаз и хемокинов, что приводит к увеличению количества иммунных клеток в суставе и как результат к развитию типичной для РА хрящевой деструкции. Для высокой активности РА характерна реализация эффектов катехоламинов через α 1-адренорецепторы мононуклеарных клеток периферической крови [52].

СНС участвует в «длинной петле» обратной связи лимфоидных органов с ЦНС. Аfferентная часть данной петли обеспечивается цитокинами, которые либо посредством циркуляции, либо через аfferентные волокна блуждающего нерва активируют структуры ЦНС. Эfferентная часть представлена СНС, которая обеспечивает выделение НА терминалями симпатических нервов в лимфоидных органах (селезенке и лимфатических узлах) и в суставах [52].

Важную роль в регуляции воспаления играет ПНС. Провоспалительные цитокины на периферии активируют аfferентные волокна блуждающего нерва, что приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Кроме того, эfferентная холинергическая вагусная активность обладает самостоятельными иммуномодулирующими свойствами [52]. Блуждающий нерв подавляет активацию нейтрофилов путем снижения экспрессии CD11b (поверхностной молекулы, необходимой для адгезии и хемотаксиса) и препятствует увеличению популяции нейтрофилов [53]. Под действием блуждающего нерва происходит снижение синтеза цитокинов в селезенке, которая занимает центральное место в холинергическом противовоспалительном механизме. Молекулярной основой холинергического противовоспалительного пути является взаимодействие АЦХ с α 7-субъединицей никотиновых рецепторов, расположенных на поверхности моноцитов, макрофагов и других клеток, продуцирующих цитокины. Сигнал, поступающий

через рецептор, подавляет выделение цитокинов этими клетками. Известно о наличии α 7-никотиновых рецепторов в синовии и в фибробластоподобных клетках при РА. Стимуляция данного рецептора *in vitro* подавляет выработку ИЛ6 и ИЛ8 фибробластоподобными синовиоцитами при РА. При этом на биоптатах синовиальной оболочки больных РА и остеоартрозом показано, что мононуклеарные клетки и фибробластоподобные синовиоциты способны местно вырабатывать АЦХ [52]. Агонисты α 7-никотиновых рецепторов улучшают клиническое течение коллаген-индуцированного артрита у животных. В связи с этим проводится изучение возможности применения агонистов α 7-никотиновых рецепторов у человека при лечении РА [54, 55].

Кардиальная автономная нейропатия и терапия ревматоидного артрита

В пилотном исследовании DIANA изучалось влияние терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) на состояние АНС (кардиоваскулярные тесты Эвинга) у больных РА и псориатическим артритом. Исходно в обеих группах результаты кардиоваскулярных тестов были хуже, чем в группе контроля. Терапия как синтетическими, так и биологическими БПВП приводила к улучшению показателей ПНС и СНС. Однако у биологических БПВП этот эффект был более выражен [56].

В исследовании, проведенном в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у больных РА с удовлетворительным/хорошим эффектом по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) после двукратного введения ритуксимаба отмечено улучшение показателей ВРС (снижение числа сердечных сокращений на 8% и увеличение SDNNp на 3%, RMSSDn — на 26%, pNN50n — на 33%), тогда как при отсутствии эффекта препарата достоверной динамики частоты сердечных сокращений (ЧСС) и показателей ВРС не наблюдалось. Снижение ЧСС на фоне терапии ритуксимабом ассоциировалось с уменьшением концентрации СРБ, индекса НАQ ($p < 0,01$), увеличение rMSSDn и pNN50n — с уменьшением индекса НАQ, COЭ и DAS28 ($p < 0,01$). Таким образом, эффективная терапия ритуксимабом сопровождается снижением ЧСС и улучшением ВРС [57]. Положительное влияние на ВРС у больных РА отмечено и у тоцилизумаба [49]. Также известно, что низкие парасимпатические показатели ВРС в комбинации с высоким уровнем СНС и индексом напряжения являются предикторами плохого ответа на ингибиторы ФНО α у больных РА [58]. Лечение больных РА инфликсимабом приводит к значимому увеличению парасимпатической активности по данным ХМ-ЭКГ. При этом значимых различий в частоте развития нарушений ритма сердца по сравнению с плацебо не выявлено [59].

В исследовании D.C. Janse van Rensburg и соавт. [60] проведена сравнительная оценка динамики показателей ВРС среди пациенток с РА, разделенных на две группы: группа с физическими упражнениями (2–3 раза в неделю в течение 3 мес) и группа контроля. Выявлено положительное влияние регулярных физических упражнений на течение КАН. Данный результат в очередной раз подтверждает важность эффективного лечения РА.

Заключение

В настоящее время ССЗ остаются одной из ведущих причин смерти как в общей популяции, так и среди

больных РА. На пути решения этой проблемы важным остается вопрос разработки объективных и удобных методов оценки риска ССЗ, которые учитывали бы особенности патогенеза РА. АНС является одной из мишеней, поражаемых при РА. Изучение параметров ВРС — это перспективное направление, расширяющее возможности оценки тяжести поражения органов-мишеней, дополнительных рисков ССЗ, а также эффективности терапии у больных РА. К настоящему времени работ по изучению влияния терапии РА на состояние АНС и показатели ВРС проведено мало, однако имеющиеся данные подтверждают актуальность и перспективность исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331].
- Weinblatt ME, Kuritzky L. RAPID: rheumatoid arthritis. *J Fam Pract.* 2007;56:S1–7.
- Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010; С. 678–702 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Atherosclerosis in rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010; P. 678–702].
- Ениг В. Вегетативная нервная система. В кн.: Шмидт Р, Тевс Г, редакторы. Физиология человека. 2-е изд. Москва: Мир; 1996. С. 343–55 [Enig V. Vegetative nervous system. In: Shmidt R, Tevs G, editors. *Fiziologiya cheloveka* [Human physiology]. 2nd ed. Moscow: Mir; 1996. P. 343–55].
- Suarez GA, Low PA. Acute and chronic autonomic neuropathies. In: *Immunological and Infectious Diseases of the Peripheral Nerves*. Latov N, Wokke JHJ, Kelly J, editors. Cambridge: Cambridge University Press; 1998. P. 143–57.
- Boulton JM, Vinic AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28:956–62. doi: 10.2337/diacare.28.4.956
- Vinic AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation.* 2007;115:387–97. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949
- Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010 May 28;141(2):122–31. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.543. Epub 2009 Nov 11.
- Greiser KH, Kluttig A, Schumann B, et al. Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly general population: the CARLA study 2002–2006. *Eur J Epidemiol.* 2009;24(3):123–42. doi.org/10.1007/s10654-009-9317-z. Epub 2009 Feb 7.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996;93:1043–65. doi: 10.1161/01.CIR.93.5.1043
- Felber Dietrich D, Schindler C, Schwartz J, et al.; SAPALDIA Team. Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. *Europace.* 2006 Jul;8(7):521–9. doi: 10.1093/europace/eul063
- Munk PS, Butt N, Larsen AI. High-intensity interval exercise training improves heart rate variability in patients following percutaneous coronary intervention for angina pectoris. *Int J Cardiol.* 2010 Nov 19;145(2):312–4. Epub 2009 Dec 5. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.11.015
- Lombardi F, Porta A, Marzegalli M, et al.; Implantable Cardioverter Defibrillator-Heart Rate Variability Italian Study Group. Heart rate variability patterns before ventricular tachycardia onset in patients with an implantable cardioverter defibrillator. Participating Investigators of ICD-HRV Italian Study Group. *Am J Cardiol.* 2000 Nov 1;86(9):959–63. doi: 10.1016/S0002-9149(00)01130-9
- Zipes DP, Rubart M. Neural modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2006;3:108–13. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.09.021
- Довгалецкий ПЯ, Рыбак ОК, Фурман НВ. Показатели вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от тяжести атеросклероза коронарных артерий (по данным селективной коронарографии) и функционального класса стенокардии. Кардиология. 2002;42(9):17–20 [Dovgalevskii PYa, Rybak OK, Furman NV. Heart rate variability in patients with coronary heart disease, depending on the severity of coronary atherosclerosis (according to selective coronary angiography) and functional class of angina. *Kardiologiya = Cardiology.* 2002;42(9):17–20 (In Russ.)].
- Celik A, Ozturk A, Ozbek K, et al. Heart rate variability and turbulence to determine true coronary artery disease in patients with ST segment depression without angina during exercise stress testing. *Clin Invest Med.* 2011 Dec 1;34(6):E349.
- Wennerblom B, Lurje L, Tygesen H, et al. Patients with uncomplicated coronary artery disease have reduced heart rate variability mainly affecting vagal tone. *Heart.* 2000 Mar;83(3):290–4. doi: 10.1136/heart.83.3.290
- Burger AJ, Charlamb M, Sherman HB. Circadian patterns of heart rate variability in normals, chronic stable angina and diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 1999 Sep 30;71(1):41–8. doi: 10.1016/S0167-5273(99)00110-2
- Nolan J, Flapan AD, Reid J, et al. Cardiac parasympathetic activity in severe uncomplicated coronary artery disease. *Br Heart J.* 1994 Jun;71(6):515–20. doi: 10.1136/hrt.71.6.515
- Kacem K, Bonvento G, Seylaz J. Effect of sympathectomy on the phenotype of smooth muscle cells of middle cerebral and ear arteries of hyperlipidaemic rabbits. *Histochem J.* 1997;29:279–86. doi: 10.1023/A:1026418413313
- Lanza GA, Cianflone D, Rebuzzi AG, et al.; Stratificazione Prognostica dell'Angina Instabile Study Investigators. Prognostic value of ventricular arrhythmias and heart rate variability in patients with unstable angina. *Heart.* 2006 Aug;92(8):1055–63. doi: 10.1136/hrt.2005.070714. Epub 2005 Dec 30.
- Lanza GA, Pedrotti P, Rebuzzi AG, et al. Usefulness of the addition of heart rate variability to Holter monitoring in predicting in-hospital cardiac events in patients with unstable angina pectoris.

Прозрачность исследования

Обзорная статья подготовлена в рамках выполнения научной темы № 338 «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение», утвержденной РАМН (Государственный регистрационный номер: 01200907561 УДК (616.72-002.77-06:616.11)07-084-08.). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, гранты по теме исследования.

- Am J Cardiol.* 1997 Aug 1;80(3):263–7. doi: 10.1016/S0002-9149(97)00343-3
23. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998 Feb 14;351(9101):478–84. doi: 10.1016/S0140-6736(97)11144-8
 24. Tapanainen JM, Thomsen PE, Kober L, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002 Aug 15;90(4):347–52. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02488-8
 25. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2000 Mar;21(6):475–82. doi: 10.1053/euhj.1999.1875
 26. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation.* 1998 Oct 13;98(15):1510–6. doi: 10.1161/01.CIR.98.15.1510
 27. Bilchick KC, Fetits B, Djoukeng R, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol.* 2002 Jul 1;90(1):24–8. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02380-9
 28. Virtanen R, Jula A, Kuusela T, et al. Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity. *J Hum Hypertens.* 2003 Mar;17(3):171–9. doi: 10.1038/sj.jhh.1001529
 29. Рябыкина ГВ, Чазова ИЕ, Мычка ВБ и др. Динамика вариабельности ритма сердца при лечении артериальной гипертензии. Кардиология 2008;48(7):18–24 [Ryabykina GV, Chazova IE, Mychka VB, et al. The dynamics of heart rate variability in the treatment of hypertension. *Kardiologiya = Cardiology.* 2008;48(7):18–24 (In Russ.)].
 30. Niemelä MJ, Airaksinen KE, Huikuri HV. Effect of beta-blockade on heart rate variability in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1994 May;23(6):1370–7. doi: 10.1016/0735-1097(94)90379-4
 31. Wennerblom B, Lurje L, Westberg S, et al. Effects on heart rate variability of isosorbide-5-mononitrate and metoprolol in patients with recent onset of angina pectoris. *Cardiology.* 1998;89(2):87–93. doi: 10.1159/000006762
 32. Melenovsky V, Wichterle D, Simek J, et al. Effect of atorvastatin and fenofibrate on autonomic tone in subjects with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol.* 2003 Aug 1;92(3):337–41. doi: 10.1016/S0002-9149(03)00643-X
 33. Pehlivanidis AN, Athyros VG, Demetriadis DS, et al. Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2001 Aug;157(2):463–9. doi: 10.1016/S0021-9150(00)00746-2
 34. Kontopoulos AG, Athyros VG, Papageorgiou AA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the power spectrum of heart rate variability in post-myocardial infarction patients. *Coron Artery Dis.* 1997 Aug-Sep;8(8–9):517–24.
 35. Karas M, Lacourciere Y, LeBlanc AR, et al. Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005 Jun;23(6):1251–60. doi: 10.1097/01.hjh.0000170389.69202.53
 36. Vaile JC, Chowdhary S, Osman F, et al. Effects of angiotensin II (AT1) receptor blockade on cardiac vagal control in heart failure. *Clin Sci (Lond).* 2001 Dec;101(6):559–66. doi: 10.1042/cs1010559
 37. Veerman DP, Douma CE, Jacobs MC, et al. Effects of acute and chronic angiotensin converting enzyme inhibition by spirapril on cardiovascular regulation in essential hypertensive patients. Assessment by spectral analysis and haemodynamic measurements. *Br J Clin Pharmacol.* 1996 Jan;41(1):49–56. doi: 10.1111/j.1365-2125.1996.tb00158.x
 38. Heusser K, Vitkovsky J, Schmieder RE, et al. AT1 antagonism by eprosartan lowers heart rate variability and baroreflex gain. *Auton Neurosci.* 2003 Aug 29;107(1):45–51. doi: 10.1016/S1566-0702(03)00053-5
 39. Buch AN, Chowdhary S, Coote JH, Townend JN. Effects of nitroglycerin treatment on cardiac autonomic control in heart failure. *Clin Auton Res.* 2004 Feb;14(1):9–14. doi: 10.1007/s10286-004-0143-9
 40. Sahin I, Kosar F, Altunkan S, Güneydin M. Comparison of the effects of amlodipine and verapamil on autonomic activity in hypertensive patients. *Eur J Intern Med.* 2004 Jul;15(4):225–30. doi: 10.1016/j.ejim.2004.04.005
 41. Vaage-Nilsen M, Rasmussen V. Effect of verapamil on heart rate variability after an acute myocardial infarction. Danish Verapamil Infarction Trial II. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998 Jul;12(3):285–90. doi: 10.1023/A:1007769800723
 42. Schweizer MW, Brachmann J, Kirchner U, et al. Heart rate variability in time and frequency domains: effects of gallopamil, nifedipine, and metoprolol compared with placebo. *Br Heart J.* 1993 Sep;70(3):252–8. doi: 10.1136/hrt.70.3.252
 43. Zaliunas R, Brazdionyte J, Zabiela V, Jurkevicius R. Effects of amlodipine and lacidipine on heart rate variability in hypertensive patients with stable angina pectoris and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Cardiol.* 2005 Jun 8;101(3):347–53. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.03.040
 44. Anichkov DA, Shostak NA, Ivanov DS. Heart rate variability is related to disease activity and smoking in rheumatoid arthritis patients. *Int J Clin Pract.* 2007 May;61(5):777–83. doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01099.x. Epub 2007 Mar 16.
 45. Новикова ДС, Попкова ТВ, Маркелова ЕИ и др. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных ревматоидным артритом. Клиническая медицина. 2009;(1):27–32 [Novikova DS, Popkova TV, Markelova EI, et al. The clinical significance of heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 2009;(1):27–32 (In Russ.)].
 46. Новикова ДС, Попкова ТВ, Лисицына ТА, Насонов ЕЛ. Перспективы определения вариабельности ритма сердца и длительности интервала QT при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2010;48(5):54–67 [Novikova DS, Popkova TV, Lisitsyna TA, Nasonov EL. Prospects for determining heart rate variability and QT interval duration in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(5):54–67 (In Russ.)].
 47. Janse van Rensburg DC, Ker JA, Grant CC, Fletcher L. Autonomic impairment in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2012 Aug;15(4):419–26. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01730.x. Epub 2012 Apr 27.
 48. Novikova DS, Popkova TV, Udachkina EV, et al. Heart rate variability and QT interval parameters as indicators of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 (Suppl 3):446.
 49. Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Tocilizumab therapy resulted in significantly increased heart rate variability and improved lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *Authors Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl3):880. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2628
 50. Gao C, Liu X, Shi H, et al. Relationship between sympathetic nervous activity and inflammatory response after subarachnoid hemorrhage in a perforating canine model. *Auton Neurosci.* 2009 May 11;147(1–2):70–4. doi: 10.1016/j.autneu.2009.01.010. Epub 2009 Feb 13.
 51. Dunn AJ, Wang J, Ando T. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. *Adv Exp Med Biol.* 1999;461:117–27. doi: 10.1007/978-0-585-37970-8_8
 52. Koopman FA, Stoof SP, Straub RH, et al. Restoring the balance of the autonomic nervous system as an innovative approach to the

- treatment of rheumatoid arthritis. *Mol Med*. 2011 Sep-Oct;17(9–10):937–48. doi: 10.2119/molmed.2011.00065. Epub 2011 May 20.
53. Huston JM, Rosas-Ballina M, Xue X, et al. Cholinergic neural signals to the spleen down-regulate leukocyte trafficking via CD11b. *J Immunol*. 2009 Jul 1;183(1):552–9. doi: 10.4049/jimmunol.0802684
 54. Bruchfeld A, Goldstein RS, Chavan S, et al. Whole blood cytokine attenuation by cholinergic agonists ex vivo and relationship to vagus nerve activity in rheumatoid arthritis. *J Intern Med*. 2010 Jul;268(1):94–101. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02226.x. Epub 2010 Feb 18.
 55. Van Maanen MA, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. The cholinergic anti-inflammatory pathway: towards innovative treatment of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Apr;5(4):229–32. doi: 10.1038/nrrheum.2009.31
 56. Syngle A, Verma I, Krishan P, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drugs improve autonomic neuropathy in arthritis: DIANA study. *Clin Rheumatol*. 2014 Jun 15 [Epub ahead of print].
 57. Новикова ДС, Попкова ТВ, Герасимова ЕВ и др. Динамика частоты сердечных сокращений, показателей variability ритма сердца и величины интервала $Q-T$ у женщин с ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):270–6 [Novikova DS, Popkova TV, Gerasimova EV, et al. Changes in heart rate, heart rate variability and QT interval in women with rheumatoid arthritis during rituximab treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):270–6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-270-276
 58. Holman AJ, Ng E. Heart rate variability predicts anti-tumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis. *Auton Neurosci*. 2008 Dec 5;143(1–2):58–67. doi: 10.1016/j.autneu.2008.05.005. Epub 2008 Jul 16.
 59. Lazzerini PE, Acampa M, Hammoud M, et al. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Oct;35(10):1958–65. Epub 2008 Aug 15.
 60. Janse van Rensburg DC, Ker JA, Grant CC, Fletcher L. Effect of exercise on cardiac autonomic function in females with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012 Aug;31(8):1155–62. doi: 10.1007/s10067-012-1985-5. Epub 2012 Apr 19.

Дебют АНЦА-ассоциированного системного васкулита под маской ревматоидного артрита

Фролова Н.Ф.¹, Корсакова Л.В.¹, Столяревич Е.С.¹, Никонорова Н.О.², Бекетова Т.В.²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52», Москва, Россия; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

¹City Clinical Hospital Fifty-Two, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 115522 Moscow, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова; tvbek@rambler.ru

Contact: Tatiana Beketova; tvbek@rambler.ru

Поступила 21.04.14

Представлен случай микроскопического полиангиита (МПА), первым клиническим проявлением которого стало поражение суставов, характеризовавшееся преимущественно артралгиями. Присутствие гиперпродукции ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) послужило основанием предполагать ревматоидный артрит (РА). Через два года от начала заболевания отмечены первые признаки гломерулонефрита (ГН), который в дальнейшем прогрессировал с развитием тяжелой почечной недостаточности. МПА был диагностирован благодаря биопсии почки, выявившей морфологическую картину иммунонегативного ГН с полулуниями. Диагноз подтвержден обнаружением в сыворотке крови антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). При десятилетнем наблюдении отсутствовали рентгенологические изменения костей, типичные для РА.

Обсуждается важность включения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов в диагностический поиск у больных с ранним артритом, особенно при его сочетании с поражением почек или других органов.

Ключевые слова: системный васкулит; антинейтрофильные цитоплазматические антитела; микроскопический полиангиит; гранулематоз с полиангиитом; ревматоидный артрит; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Для ссылки: Фролова НФ, Корсакова ЛВ, Столяревич ЕС и др. Дебют АНЦА-ассоциированного системного васкулита под маской ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):653–6.

THE ONSET OF ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS MASKING RHEUMATOID ARTHRITIS

Frolova N.F.¹, Korsakova L.V.¹, Stolyarevich E.S.¹, Nikonorova N.O.², Beketova T.V.²

The paper describes a case of microscopic polyangiitis (MPA), the first clinical manifestation of which has been joint damage characterized chiefly by arthralgias. The overproduction of rheumatoid factor and anticyclic citrullinated peptide antibodies served as the basis for assuming rheumatoid arthritis (RA). Two years after disease onset, there were the first signs of glomerulonephritis (GN) that further progressed to severe kidney failure. MPA was diagnosed by a renal biopsy that revealed the morphological pattern of immunonegative GN with glomerular crescents. The diagnosis was verified by the presence of serum antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). There were no X-ray bone changes typical for RA at a 10-year follow-up.

The paper discusses whether it is important to incorporate ANCA-associated systemic vasculitis into a diagnostic search in patients with early arthritis, particularly when the latter is concurrent with involvement of the kidney or other organs.

Key words: systemic vasculitis; antineutrophil cytoplasmic antibodies; microscopic polyangiitis; granulomatosis with polyangiitis; rheumatoid arthritis; anticyclic citrullinated peptide antibodies.

For reference: Frolova NF, Korsakova LV, Stolyarevich ES, et al. The onset of ANCA-associated systemic vasculitis masking rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):653–6 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-653-656>

Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), относятся к жизнеугрожающим заболеваниям с фатальным прогнозом, требующим ранней диагностики и неотложного назначения индукционной терапии [1]. Вместе с тем полиморфизм клинических проявлений и разнообразие манифестных вариантов АНЦА-СВ нередко затрудняют диагностику. Представляем описание случая АНЦА-СВ с поражением почек, который в течение первых 5 лет заболевания ошибочно трактовался как ревматоидный артрит (РА).

У пациентки 54 лет в августе 2005 г. появились стойкие боли в суставах стоп, голеностопных и коленных суставах, в ноябре 2005 г. присоединились боли в локтевых, лучезапястных, мелких суставах кистей, утренняя скованность в течение 1 ч. При обследовании обнаружена гиперпродукция ревматоидного фактора

(РФ) – 4+, С-реактивного белка (СРБ) – 58 мг/л. Диагностирован серопозитивный РА, лечение включало нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), лефлуномид 20 мг/сут, внутрисуставное введение дипроспана, с эффектом.

С сентября 2006 г. появился субфебрилитет до 37,5 °С, сохранялось повышение уровней РФ и СРБ, в анализе крови СОЭ 37 мм/ч, гемоглобин (Hb) – 113 г/л. Лефлуномид был заменен на метотрексат (МТ) внутрь в дозе 7,5 мг/нед, назначали внутримышечно дипроспан, нимесулид 200 мг/сут. Через 3 мес сохранялось увеличение СОЭ до 55 мм/ч, вводили внутривенно метипред 1 г трижды, с эффектом.

В марте 2007 г. консультирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, при осмотре деформация суставов отсутствовала, при рентгенографии кистей и стоп выявлены преимущественно околосуставное увеличение рентгенопрозрачности кос-

тей, неравномерность суставных щелей, единичные кистовидные просветления костной ткани. Титр РФ — 1/320. Диагностирован серопозитивный РА, доза МТ увеличена до 10 мг/нед, через 2 мес — до 15 мг/нед, в сочетании с фолиевой кислотой, нимесулидом.

В июле 2007 г. госпитализирована, отмечались миалгии, артралгии в крупных и мелких суставах, повышение температуры тела до 37,5 °С, при обследовании титр РФ — 1/320, в общем анализе крови СОЭ — 65 мм/ч, лейкоциты — $8,1 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $558 \cdot 10^9/\text{л}$, Hb — 84 г/л. В анализе мочи впервые выявлена изолированная эритроцитурия (3–4 в поле зрения), рекомендовано обследование урологом.

В сентябре 2007 г. сохранялась эритроцитурия до 70–80 в поле зрения, отмечена непереносимость МТ в виде тошноты и диареи, лечение МТ было прекращено.

В ноябре 2007 г. — повторная госпитализация в связи с усилением утренней скованности и боли в крупных и мелких суставах. При обследовании титр РФ — 1/160, в общем анализе крови СОЭ 55 мм/ч, Hb — 96 г/л, тромбоциты — $431 \cdot 10^9/\text{л}$, в анализе мочи по Нечипоренко эритроциты — 41 300 в 1 мл, лейкоциты — 600 в 1 мл, суточная протеинурия — 0,18 г, креатинин сыворотки крови — 67 мкмоль/л. Обсуждался хронический интерстициальный нефрит, вызванный длительным приемом НПВП, гематурическая форма гломерулонефрита (ГН) в рамках РА. При ультразвуковом исследовании выявлено локальное расширение чашечно-лоханочной системы, в правой почке микролит диаметром 3 мм, что стало основанием рассматривать изолированную эритроцитурию как проявление мочекаменной болезни. Возобновлено лечение МТ в дозе 5–10 мг/нед с хорошей переносимостью.

В 2008 г. МТ вновь был отменен в связи с присоединением частых респираторных инфекций. В сентябре 2009 г. на фоне отмены лечения сохранялись умеренные артралгии в мелких суставах кистей, присоединилась артериальная гипертензия до 150/100 мм рт. ст., при обследовании в анализе мочи: белок — 1,65 г/л, эритроциты сплошь покрывают поле зрения, лейкоциты — 20 в поле зрения, в анализе крови Hb — 95 г/л, СОЭ — 48 мм/ч, СРБ — 48 мг/л. В ноябре 2009 г. проводилась пульс-терапия метипредом (МП) внутривенно по 500 мг трижды, назначены МП внутрь 20 мг/сут, эналаприл с эффектом в виде регрессии мочевого синдрома и нормализации артериального давления.

В январе 2010 г., после самостоятельной отмены МП, суставной синдром не прогрессировал, возобновились протеинурия — 1,1 г/л, эритроцитурия (во всех полях зрения), выявлено повышение уровня креатинина сыворотки крови до 146 мкмоль/л, анемия (Hb — 92 г/л), СРБ — 28 мг/л. Назначен МП в дозе 48 мг/сут. Впервые госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ №52. При обследовании суточная протеинурия — 2,8 г, эритроцитурия (во всех полях зрения), креатинин — 128 мкмоль/л, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 158 Ед/мл, СРБ — 112 мг/л. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и придаточных пазух носа патологии не обнаружено.

Выполнена биопсия почки (рис. 1), наблюдалась морфологическая картина фокального некротизирующего и склерозирующего ГН: 6 из 23 клубочков полностью склерозированы (в одном из них определяются фрагменты фиброзного по-

лулуния), в 10 клубочках отмечаются участки сегментарного склероза капиллярных петель по типу постнекротического рубцевания с адгезией к капсуле Боумена, образование сегментарных фиброзных полулуний в пяти из них, в трех клубочках — сегментарные фиброзно-клеточные полулуния, остальные четыре клубочка выглядят малоизмененными, за исключением небольшой мезангиальной пролиферации. Около 30–40% почечной паренхимы занимают диффузно-очаговый фиброз и атрофия интерстиция, присутствует очаговая инфильтрация интерстиция мононуклеарами преимущественно в зонах склероза. В артериях картина артериосклероза, артериолы без изменений. При иммунофлюоресцентном исследовании отмечалось отсутствие свечения. Выявленная морфологическая картина иммунонегативного ГН с полулуниями характерна для АНЦА-СВ.

Диагноз АНЦА-СВ с преимущественным поражением почек и суставов был подтвержден обнаружением в сыворотке крови гиперпродукции АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе в 6,4 раза выше нормы.

Дальнейшее лечение включало пульс-терапию МП 1000 мг трижды и циклофосфаном (ЦФ) 400–600 мг внутривенно каждые 3 нед на протяжении 6 мес (кумулятивная доза ЦФ — 4,6 г), назначен преднизолон (ПЗ) внутрь 60 мг/сут с последующим снижением дозы до 30 мг/сут через 6 мес после начала терапии. Последующее лечение микофенолата мофетилом (ММФ) в дозе 1,5 г/сут сопровождалось кишечной диспепсией и самостоятельно отменено через 7 мес. Впоследствии сохранялся умеренный изолированный мочевого синдром (протеинурия 0,6 г/сут, гематурия 10–20 в поле зрения), гиперпродукция АНЦА отсутствовала, содержание СРБ снизилось до 12 мг/л, СОЭ — до 23 мм/ч.

В июле 2011 г., через 6 мес после отмены ММФ, диагностирован рецидив заболевания, проявлявшийся артралгиями, эпизодами субфебрильной лихорадки до 37,8 °С, макрогематурией, повышением уровня сывороточного креатинина до 148 мкмоль/л, гиперпродукцией АНЦА в 2,8 раза выше нормы. В результате лечения ПЗ 30 мг/сут и ЦФ дважды внутривенно в дозе 400–600 мг экстраординарные проявления регрессировали, уровень креатинина снизился до 126 мкмоль/л, персистировала минимальная микрогематурия.

С ноября 2011 г. по сентябрь 2013 г. больная принимала ПЗ 10 мг/сут и азатиоприн 75 мг/сут. На фоне лечения сохранялся умеренный мочевого синдром (протеинурия — 0,19 г/л, эритроцитурия — 10–15 в поле зрения) с нарушением азотывыделительной функции (креатинин — 160 мкмоль/л).

В ноябре 2013 г. возобновились артралгии, прогрессировал ГН (протеинурия — 2,2 г/л, эритроцитурия — 100 в поле зрения, креатинин — 149 мкмоль/л). После внутривенного введения МП по 500 мг трижды и ЦФ 400 мг, увеличения дозы ПЗ до 20 мг/сут

снизилась протеинурия до 0,2 г/сут, сохранялась гематурия (100 в поле зрения), уровень СРБ — 12 мг/л. К маю 2014 г. доза ПЗ снижена до 10 мг/сут.

В августе 2014 г. вновь развился тяжелый рецидив АНЦА-СВ с лихорадкой до 38,5 °С, артралгиями, послаблением стула, асимптомным поражением легких с выявляемыми при КТ изменениями по типу диффузного матового стекла, прогрессированием ГН с повышением концентрации креатинина до 460 мкмоль/л, протеинурией 3 г/л и микрогематурией (30 в поле зрения), гиперпродукцией АНЦА в 3,7 раза выше нормы. РФ — 58 МЕ/мл, АЦЦП —

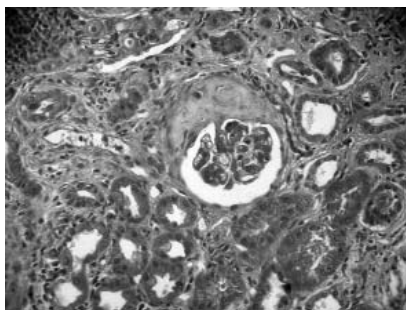


Рис. 1. Фиброзное полулуние в склерозированном клубочке в биоптате почки пациентки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 250

200 ед/мл, СРБ — 156 мг/л. В общем анализе крови Hb — 86 г/л, лейкоциты — $12 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты — $187 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 58 мм/ч. Клинические признаки поражения респираторного тракта отсутствовали, при КТ придаточных пазух патологических изменений не выявлено.

Учитывая длительное рецидивирующее течение заболевания, быстрое прогрессирование почечной недостаточности с повышением уровня креатинина до 620 мкмоль/л, была присоединена биологическая анти-В-клеточная терапия ритуксимабом на фоне лечения ПЗ внутрь в дозе 30 мг/сут. После второй внутривенной инфузии 500 мг ритуксимаба (с премедикацией МП внутривенно 250 мг) состояние пациентки осложнилось развитием двусторонней пневмонии, проводилась терапия моксифлоксацином, максипимом, бисептолом, флуконазолом с эффектом. Через 3 мес на фоне полной деплеции CD19+ В-клеток (0%) отмечено снижение содержания креатинина до 290 мкмоль/л, гематурии — до 10 в поле зрения, СРБ — до 12 мг/л, уровень АНЦА был в 1,5 раза выше нормы. Продолжено лечение ПЗ 15 мг/сут, бисептолом 480 мг 3 раза в неделю.

При рентгенографии кистей и стоп в апреле 2015 г., через 10 лет от начала заболевания, отмечены нечеткость контуров отдельных суставных поверхностей, преимущественно многоугольных костей запястья, большие справа, неравномерное сужение щелей суставов, единичные кистовидные просветления костной ткани мелких костей запястья, отдельные — со склеротическим ободком (рис. 2).

Таким образом, в представленном наблюдении АНЦА-СВ манифестировал поражением суставов, характеризовавшимся преимущественно артралгиями, что в течение первых 2 лет было единственным клиническим проявлением и в сочетании с гиперпродукцией РФ дало основание ошибочно классифицировать заболевание как РА. На протяжении всего анамнеза присутствовала диссоциация между высокой лабораторной воспалительной активностью с субфебрилитетом и скудностью клинической картины поражения суставов, в которой доминировали артралгии с утренней скованностью ≤ 1 ч. Рецидив после отмены ММФ в 2011 г. протекал с лихорадкой, макрогематурией и

нарушением азотвыделительной функции почек, в то время как поражение суставов по-прежнему ограничивалось артралгиями. За 10 лет заболевания не отмечено прогрессирования рентгенологических изменений, не сформировались эрозии костей, типичные для РА. Интересно, что кистовидные просветления, присутствующие в костях запястья, могут встречаться у пациентов с почечной остеодистрофией.

Несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию лефлуномидом и МТ, развивался АНЦА-ассоциированный иммунонегативный ГН с полулуниями. Заболевание характеризовалось рецидивирующим течением с прогрессированием почечной недостаточности при ослаблении поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Через 2,5 года после появления изменений в анализе мочи в половине клубочков почки уже были сформированы фиброзные полулуния или гломерулосклероз, треть почечной паренхимы была повреждена с развитием фиброза и атрофии интерстиция. На начальных этапах генерализация АНЦА-СВ не сопровождалась признаками поражения придаточных пазух носа или легких, асимптомное поражение легких в виде характерного для микроскопического полиангиита (МПА) диффузного матового стекла выявлено при очередном обострении через 9 лет от дебюта. Заболевание было диагностировано только благодаря выполнению биопсии почки. Диагноз подтвержден обнаружением в сыворотке крови АНЦА. Учитывая отсутствие признаков гранулематозного воспаления респираторного тракта в ходе длительного наблюдения и наличие антител к миелопероксидазе, представленный случай АНЦА-СВ следует классифицировать как МПА с поражением почек, легких, суставов [1].

Несмотря на гиперпродукцию РФ и АЦЦП, сочетание типичных клинических, иммунологических и морфологических признаков МПА при отсутствии характерных проявлений РА не дает оснований предполагать возможность так называемого перекрестного синдрома.

Известно, что поражение суставов встречается у 38–65% больных МПА [2–4] и нередко становится начальным проявлением заболевания. У 37–50% больных МПА может определяться РФ [5, 6], описаны случаи с гиперпродукцией АЦЦП. Так, С. Ragnoux и соавт. [6] наблюдали пять больных МПА с АЦЦП и артралгиями или неэрозивным артритом без рентгенологических признаков РА, у всех больных присутствовало поражение почек, у троих — альвеолит (как и в представленном наблюдении), у двух из пяти пациентов первоначально предполагали РА.

По нашим данным [7], более чем у 40% больных МПА отмечались артралгии или артрит. Наиболее частые ранние проявления МПА (1-й месяц болезни) включали, наряду с поражением ЛОР-органов (33%) и лихорадкой (44%) или субфебрилитетом (20%), артралгии (14%) или артрит преимущественно крупных суставов (27%). В 9 из 72 случаев МПА в дебюте предполагали РА и назначали соответствующее лечение, при этом эрозивные изменения в суставах отсутствовали или были минимальны. В трех случаях МПА, протекавшего с артритом, присутствовала гиперпродукция РФ, два из них были АЦЦП-позитивны. При другой нозологической форме АНЦА-СВ, гранулематозе с полиангиитом (ГПА), поражение суставов присутствовало в первый месяц заболевания в 24% случаев, у 3 из 70 больных ГПА в дебюте также первоначально ошибочно был диагностирован РА [8]. D. Noritake и соавт. [9] сообщали о присутствии РФ у половины больных ГПА. По данным



Рис. 2. Рентгенограммы суставов кистей пациентки через 10 лет от начала заболевания

J. Cohen Tervaert и соавт. [10], обследовавших 133 пациента с АНЦА-СВ, у 34 (26%) был обнаружен РФ, у 3 из 34 определялись АЦЦП, при этом у 28 из 34 (82%) присутствовали артралгии или артрит, но при длительном наблюдении (>5 лет) эрозивное поражение суставов отсутствовало во всех случаях.

АЦЦП, признанный информативный серологический маркер РА, иногда может определяться при других заболеваниях. В частности, сообщалось о присутствии АЦЦП у 32% пациентов с активным туберкулезом легких [11] и у 39% больных с туберкулезным артритом [12]. При раннем псориатическом артрите АЦЦП определяли в 12% случаев, что ассоциировалось с полиартритом, высокой воспалительной активностью и эрозивным процессом [13]. АЦЦП могут присутствовать и при других спондилоартритах (анкилозирующем спондилите, реактивном артрите, артритах, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника), парвовирусной артропатии (5%), системной красной волчанке (15%), системной склеродермии (16%), аутоиммунном гепатите (9%), гепатите С, ревматической полимиалгии, саркоидозе, фибромиалгии [14].

Таким образом, поражение суставов нередко встречается при АНЦА-СВ, может быть начальным проявлением и иногда сопровождается гиперпродукцией РФ и/или АЦЦП. Уместно подчеркнуть, что дефиниция поражения суставов в диагностических критериях РА Американской

коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. [15] сформулирована экспертами как «синовит (припухание) ≥1 сустава, который нельзя объяснить другими болезнями». Последнее подчеркивает важность проведения дифференциальной диагностики РА с широким спектром заболеваний, на что обращали внимание на протяжении всех этапов создания критериев РА. Так, диагностические критерии РА Американской ревматологической ассоциации (ARA; ныне – ACR) 1958 г. содержали рубрику «критерии исключения» с обширным перечнем заболеваний, включавшим узелковый полиартериит, прообраз МПА.

Представленные данные подчеркивают важность включения АНЦА-СВ в диагностический поиск у больных с ранним артритом, особенно при его сочетании с поражением почек или других органов.

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

- Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2012;65:1–11. doi: 10.1002/art.37715
- Savage C, Winearls C, Evans D, et al. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med.* 1985;56:467–83.
- Guillemin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999;42:421–30. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:3<421::AID-ANR5>3.0.CO;2-6
- Ahn J, Hwang J, Lee J, et al. Clinical features and outcome of microscopic polyangiitis under a new consensus algorithm of ANCA-associated vasculitides in Korea. *Rheumatol Int.* 2011;32:2979–86. doi: 10.1007/s00296-011-2079-4
- Rodgers H, Guthrie J, Brownjohn A, Turney J. Microscopic polyarteritis: clinical features and treatment. *Postgrad Med J.* 1989;65:515–8. doi: 10.1136/pgmj.65.766.515
- Pagnoux C, Seror R, Berezne A, et al. Remittent non-destructive polysynovitis in P-ANCA-positive vasculitis patients with anti-CCP antibodies. *Joint Bone Spine.* 2010;77(6):604–7. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.02.013
- Бекетова ТВ. Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Терапевтический архив.* 2015;(5):33–46 [Beketova TV. Microscopic polyangiitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody: clinical features. *Terapevticheskii arkhiv.* 2015;(5):33–46 (In Russ.)].
- Бекетова ТВ. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(6):19–28 [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(6):19–28 (In Russ.)].
- Noritake D, Weiner S, Bassett L, et al. Rheumatic manifestations of Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol.* 1987;4(5):949–51.
- Tervaert JWC, Damoiseaux J, Boomsma MM, Stegeman CA. Absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:849–50. doi: 10.1002/art.10087
- Elkayam O, Segal R, Lidgi M, et al. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1110–2. doi: 10.1136/ard.2005.045229
- Singh S, Singh U, Kunwar A, Chaurasia N. Anti CCP antibody assay: a diagnostic dilemma in diagnosis of tubercular synovitis. *World J Pathol.* 2014;3:38–44.
- Бадюкин ВВ, Трошкина ИА, Александрова ЕН. Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду у больных с псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2011;(5):32–7 [Badokin VV, Troshkina IA, Alexandrova EN. Rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;(5):32–7 (In Russ.)].
- Vannini A, Cheung K, Fusconi M, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide positivity in non-rheumatoid arthritis disease samples: citrulline-dependent or not? *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):511–6. doi: 10.1136/ard.2006.058933
- Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81. doi: 10.1002/art.27584

Ответы на вопросы к лекции Т.В. Дубининой и соавт. «Диагностика коксита при анкилозирующем спондилите» (с. 631):

- 1 – А
- 2 – Д
- 3 – Д
- 4 – Д
- 5 – Д

О терминологии спондилоартритов

Эрдес Ш.Ф.¹, Бадюкин В.В.², Бочкова А.Г.³, Бугрова О.В.⁴, Гайдукова И.З.⁵, Годзенко А.А.², Дубиков А.А.⁶, Дубинина Т.В.¹, Иванова О.Н.⁷, Коротаева Т.В.¹, Лапшина С.А.⁸, Несмеянова О.Б.⁹, Никишина И.П.¹, Оттева Э.Н.¹⁰, Раскина Т.А.¹¹, Ребров А.П.⁵, Румянцева О.А.¹, Ситало А.В.¹², Смирнов А.В.¹

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; ³Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия; ⁴ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России, Оренбург, Россия; ⁵ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ⁶ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; ⁷БУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; ⁸ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ⁹БУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ¹⁰КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева», Хабаровск, Россия; ¹¹ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; ¹²МРОБОИ «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева», Москва, Россия

К концу первого десятилетия XXI в. в области изучения спондилоартритов накопилось определенное количество терминов, с одной стороны, устаревших, но используемых в повседневном лексиконе врачей, с другой — имеющих целый ряд различающихся между собой определений. В январе 2014 г. на первом организационном собрании ЭкСПА (Экспертная группа по изучению спондилоартритов при Ассоциации ревматологов России) было решено, что ее первоочередной задачей должно стать упорядочение терминологии, используемой в данной области.

В первую очередь были собраны уже употребляемые в медицинской лексике термины, которые затем были разделены на две категории: «устаревшие» определения и термины, требующие доработки или унификации. В данной публикации приводятся рекомендации по использованию медицинских терминов, относящихся к спондилоартритам; отдельно обсуждается правильность написания термина «сacroiliitis».

Ключевые слова: спондилоартриты; терминология; сacroiliitis.

Для ссылки: Эрдеc ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–60.

ON THE TERMINOLOGY OF SPONDYLOARTHRITIS

Erdes Sh.F.¹, Badokin V.V.², Bochkova A.G.³, Bugrova O.V.⁴, Gaidukova I.Z.⁵, Godzenko A.A.², Dubikov A.A.⁶, Dubinina T.V.¹, Ivanova O.N.⁷, Korotaeva T.V.¹, Lapshina S.A.⁸, Nesmeyanova O.B.⁹, Nikishina I.P.¹, Otteva E.N.¹⁰, Raskina T.A.¹¹, Rebrov A.P.⁵, Rumyantseva O.A.¹, Sitalo A.V.¹², Smirnov A.V.¹

By the end of the first decade of the 21st century, spondyloarthritis studies have accumulated a certain number of terms that are obsolete, but used by physicians in their everyday speech, on the one hand, and a great variety of different definitions, on the other hand. In January 2014, the first organizational meeting of the Expert Group on Spondyloarthritis, Association of Rheumatologists of Russia, decided that its primary task should be to order the terminology used in this area.

The authors primarily collected the terms, which had been already used in medical vocabulary, and then divided them into two categories: obsolete definitions and terms to be finalized and unified.

This publication gives guidelines for using the medical terms relevant to spondyloarthritis and separately discusses how to correctly write the term sacroiliitis.

Keywords: spondyloarthritis; terminology; sacroiliitis.

For reference: Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):657–60 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-657-660>

Термины — это слова или словосочетания, обозначающие строго определенные понятия в какой-либо области знаний (философия, политика, наука, техника и т. д.). В любой научной публикации используется специфический язык, содержащий соответствующие профессиональные термины. Специальные термины являются «инструментом, с помощью которого формируются научные теории, законы, принципы, положения» [1]. Развитие научной мысли неизбежно приводит к изменению терминологии. Изучением и созданием конкретных терминов занимаются ученые, эксперты соответствующих профессий.

Как в любой области знаний, терминология в ревматологии (и, в частности, при спондилоартритах) формировалась стихийно, в ходе естественного развития клинической медицины, отражая изменения представлений о болезни на разных этапах ее изучения. Поэтому периодически возникала необходимость пересматривать старые и вводить новые понятия (и соответствующие термины), ото-

бражая тем самым все новые стороны, моменты, отношения, связи рассматриваемой проблемы. Конечно, этот процесс бесконечен и неисчерпаем, однако на периодически обостряется, когда накапливается «критическая масса» терминов либо устаревших, либо по определению не отвечающих современному состоянию научного понимания проблемы.

В последние годы такой момент наступил для спондилоартритов (СПА). К концу первой декады XXI в. в данной области ревматологии накопилось определенное количество терминов, с одной стороны, устаревших, но используемых в повседневном лексиконе врачей, а с другой — имеющих целый ряд различающихся между собой определений.

В январе 2014 г. на первом организационном собрании ЭкСПА — «Экспертной группы по изучению спондилоартритов» при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) — было решено, что ее первоочередной задачей должно стать упорядочение терминологии, используемой в данной области.

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;
³140300 Московская обл., Егорьевск, ул. Рязанская, 50; ⁴460000 Оренбург, ул. Советская, 6; ⁵410012 Саратов, ул. Большая Садовая, 112; ⁶690002 Владивосток, проспект Острякова, 2; ⁷394066 Воронеж, Московский проспект, 151; ⁸420012 Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁹454092 Челябинск, ул. Воровского, 70;
¹⁰680009 Хабаровск, ул. Краснодарская, 9;
¹¹650029 Кемерово, ул. Ворошилова 22а;
¹²107078 Москва, ул. Новая Басманная, д 9/2-4, стр 6

¹V.A. Nasonova
 Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Agat Medical Center, Egorievsk, Moscow Region, Russia;
⁴Orenburg State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia;
⁵V.I. Razumovsky
 Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ⁶Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia; ⁷Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; ⁸Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; Kazan, Russia;
⁹Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;
¹⁰Professor S.I. Sergeev
 Territorial Clinical Hospital One, Khabarovsk, Russia;
¹¹Kemerovo State

В первую очередь для этого были собраны уже употребляемые в медицинской лексике термины. На первом этапе работы эксперты (авторы данной статьи) разделили их на две категории: «устаревшие» определения и термины, требующие доработки или унификации. В дальнейшем каждый член ЭкСПА представлял свое определение обозначенного термина либо соглашался с прежним. На следующем этапе имеющиеся определения сводились воедино и вновь раздавались членам ЭкСПА. После обсуждения оставляли термин, который набрал не менее 2/3 голосов; отдельно фиксировалось особое мнение противников.

При определении «устаревшего» термина проводилось открытое голосование, и при единогласном решении всех членов группы он не рекомендовался для дальнейшего клинического использования.

Таким образом, в первоначальный список для пересмотра дефиниции вошли такие широко известные термины, как:

- спондилоартрит/спондилоартриты,
- серонегативный спондилоартрит,
- аксиальный спондилоартрит,
- периферический спондилоартрит,
- анкилозирующий спондилит,
- анкилозирующий спондилоартрит,
- псориатический артрит,
- псориатическая артропатия,
- артропатический псориаз,
- спондилоартрит, ассоциированный с воспалительным заболеванием кишечника,
- реактивный артрит,
- хронический урогенный артрит,
- болезнь Рейтера.

Ниже приводится согласованное решение членов ЭкСПА по представленным терминам.

Спондилоартриты (M46.8) — группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующая общими клиническими, рентгенологическими/МРТ (выявленными при магнитно-резонансной томографии) и генетическими особенностями.

Общие клинические особенности: воспалительная боль в спине; синовит (асимметричный, с преимущественным поражением суставов нижних конечностей); дактилит; боли в местах прикрепления сухожилий, суставных капсул, связок к кости (энтезит); поражение кожи (псориаз); поражение глаз (увеит); хроническое воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) — болезнь Крона или язвенный колит.

Общие рентгенологические и МРТ-особенности: сакроилиит по данным рентгенографии (по Kelgren с пояснениями Р. Benett) [2] или МРТ: активные воспалительные изменения в крестцово-подвздошных суставах (КПС) с достоверным отеком костного мозга

(остеитом), характерным для сакроилиита при СПА (рекомендации Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита — ASAS) [3], пролиферация костной ткани в области суставов и энтезисов.

Общие генетические особенности: повышенная ассоциация с различными генами, из которых наиболее часто встречающимся является *HLA-B27*; наличие у родственников первой или второй степени родства любого заболевания из нижеследующих:

- анкилозирующий спондилит (АС);
- псориаз (подтвержденный дерматологом);
- увеит (подтвержденный окулистом);
- хроническое ВЗК (документально подтвержденное);
- СПА.

Анкилозирующий спондилит (M45.0) — хроническое воспалительное заболевание из группы СПА, характеризующееся обязательным поражением КПС и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов.

Комментарий: поражение КПС, выявляемое рентгенографически, является обязательным для диагностики АС.

Псориатический артрит (L40.5; M07.0–07.3; M09.0) — хроническое воспалительное заболевание из группы СПА, характеризующееся поражением суставов, позвоночника, энтезисов, ассоциированное с псориазом.

Комментарий: «ассоциированное с псориазом» — означает наличие у больного на момент осмотра или в анамнезе псориаза, диагностированного дерматологом, в том числе ногтей, и/или наличие у кровных родственников псориаза.

Спондилоартрит, ассоциированный с воспалительным заболеванием кишечника (M07.4; M07.5) — хроническое воспалительное заболевание из группы СПА, характеризующееся поражением суставов, позвоночника и энтезисов, ассоциированное с болезнью Крона или язвенным колитом.

Комментарий: диагноз болезни Крона или язвенного колита должен быть подтвержден документально.

Реактивный артрит (M02.1; M02.3; M02.8; M02.9) — воспалительное негнойное заболевание суставов, энтезисов, позвоночника, хронологически связанное с острой урогенитальной или кишечной инфекцией.

• **Хронологическая связь с инфекцией:** развитие артрита спустя 1–6 нед после клинических проявлений урогенитальной или кишечной инфекции.

• **Триггерными инфекционными факторами реактивных артритов** следует считать: *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Schigella flexneri*.

• **Доказательства инфицирования:**

— Для уrogenитальной инфекции: обнаружение *Chlamydia trachomatis* в уретре или соскобе из цервикального канала методами посева на культуре тканей либо двукратное подтверждение с применением методов иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции, разделенных во времени или подтверждение обоими методами. Изолированные серологические методы самостоятельного значения не имеют!

— Для кишечной инфекции: выделение копрокультуры бактерий кишечной группы или выявление антител к бактериям кишечной группы в диагностическом титре.

Аксиальный спондилоартрит — СпА с преимущественным поражением позвоночника и КПС.

Комментарий: диагноз устанавливается на основании классификационных критериев ASAS для аксиального СпА [4].

Термин в настоящее время используется для клинических и научных исследований.

Периферический спондилоартрит — СпА с преимущественным поражением периферических суставов.

Комментарий: диагноз устанавливается на основании классификационных критериев ASAS для периферического СпА [5]. Периферическое поражение может быть в виде артрита, и/или энтезита, и/или дактилита.

Термин в настоящее время используется для клинических и научных исследований.

Не рекомендуемые к использованию при формулировке диагноза термины: хронический уrogenный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, серонегативный спондилоартрит, псориазная артропатия, артропатический псориаз, болезнь Рейтера.

Рекомендуемая орфография написания термина: сакроилиит.

В данной публикации Экспертная группа считает важным дать пояснение правописания слова «сакроилиит», отражающего воспалительное поражение КПС. Связано это не в последнюю очередь с тем фактом, что только за прошедший год два авторских коллектива, в которые входили члены ЭкСПА [6, 7], получили замечания от рецензентов или издательств на свои публикации, где указывалось на неправильность орфографии данного термина. Как мы знаем, многие издательства используют Международную анатомическую терминологию

пользуют термин сакроилеит, вместо правильного — сакроилиит, потому что «принято написание анатомических терминов в соответствии с Международной анатомической терминологией, утвержденной на Международном анатомическом конгрессе в Риме в 1999 г.: нозологические единицы именуют в соответствии с МКБ-10, термины — в соответствии со Словарем медицинских терминов» (из письма редакции авторам статьи). Действительно, в отечественной редакции МКБ-10 [8] можно прочитать:

— **M00–M99** Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани

— **M40–M54** Дорсопатии

— **M45–M49** Спондилопатии

— **M46** Другие воспалительные спондилопатии (Спондилоартропатии)

— **M46.1 Сакроилеит**, не классифицированный в других рубриках.

Ниже представлена оригинальная версия той же части МКБ-10, размещенная на официальном сайте ВОЗ (<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/M45-M49>):

«Spondylopathies (M45–M49)

M45 Ankylosing spondylitis

Incl.:

Rheumatoid arthritis of spine

Excl.:

arthropathy in Reiter disease (M02.3)

Behcet disease (M35.2)

juvenile (ankylosing) spondylitis (M08.1)

M46 Other inflammatory spondylopathies

M46.0 Spinal enthesopathy

Incl.:

Disorder of ligamentous or muscular attachments of spine

M46.1 Sacroilitis, not elsewhere classified».

Некоторая небрежность, которая была допущена 20 лет назад при переводе рубрики M46.1, заставляет нас пользоваться «гастроэнтерологическим» термином для обозначения воспаления сустава. Как мы понимаем, это не совсем правильно. И вот почему. Илеит — это воспаление подвздошной кишки (*ileum*), а подвздошно-крестцовый сустав — *articulatio sacroiliaca* (но не

Medical Academy,
Ministry of Health of
Russia, Kemerovo,
Russia; ¹²Society of
Mutual Assistance in
Bechterew's Disease,
Moscow, Russia
¹³4A, Kashirskoe
Shosse, Moscow
115522; ²/1,
Barrikadnaya St.,
Moscow 125993;
³50, Ryazanskaya St.,
Egoryevsk, Moscow
Region 140300;
⁴6, Sovetskaya St.,
Orenburg 460000;
⁵112, Bolshaya Sadovaya
St., Saratov 410012;
⁶2, Ostryakov Prospect,
Vladivostok 690002;
⁷151, Moskovsky
Prospect, Voronezh
394066; ⁴9, Butlerov
St., Kazan 420012;
⁹70, Vorovsky St.,
Chelyabinsk 454092;
¹⁰9, Krasnodarskaya St.,
Khabarovsk 680009;
¹¹22a, Voroshilov St.,
Kemerovo 650029;
¹²9/2-4, Novaya
Basmanaya St., Build.
6, Moscow 107078

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

Contact: Shandor Erdes;
123456_57@mail.ru

Поступила 17.09.15

Индивидуальный идентификационный номер термина	Латинский термин	Русский термин	Английский термин
A02.5.01.101	Os ilium; Ilium	Подвздошная кость	Ilium
A02.5.01.102	Corpus ossis ilii	Тело подвздошной кости	Body of ilium
A02.5.01.104	Ala ossis ilii	Крыло подвздошной кости	Ala of ilium; Wing of ilium
A03.6.03.001	Articulatio sacroiliaca	Крестцово-подвздошный сустав	Sacro-iliac joint
A05.6.04.001	Ileum	Подвздошная кишка	Ileum

sacroileal). Анатомическая терминология является основой медицинского общения, и очень важно, чтобы медицинские и научные сообщества во всем мире использовали одинаковые названия каждой структуры (см. таблицу) [9]. Считаем, что настало время менять неправильные стереотипы! В связи с этим ЭкСПА при АРР рекомендует при написании статей использовать правильный орфографический вариант написания термина, обозначающего воспаление КПС — **сакроилиит**.

Таким образом, Экспертный совет по спондилоартритам при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» предлагает использовать/не использовать вышеприведенные терми-

ны и их определения в повседневной клинической практике и при описании клинических и иных исследований.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Реформатский АА. Термин как член лексической системы языка. В кн.: Проблемы структурной лингвистики. Москва; 1968 [Reformatskii AA. Termin kak chlen leksicheskoi sistemy yazyka. In: *Problemy strukturnoi lingvistiki* [Problems of structural linguistics]. Moscow; 1968].
2. Bennett P, Burch T. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968. P. 456–7.
3. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1520–7. doi: 10.1136/ard.2009.110767
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
5. 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;70:25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645
6. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Нам ИФ, Кирсанова НВ. Эторикоксид в лечении активного сакроилеита у больных аксиальными спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):42–7 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Nam IF, Kirsanova NV. Etoricoxib in the treatment of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(12):42–7 (In Russ.)].
7. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Рабочая классификация и ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Клиническая медицина. 2014;92(6):5–11 [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Working classification and early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;92(6):5–11 (In Russ.)].
8. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр, том 1, часть 1. Москва: Медицина; 1995 [Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em; 10-i peresmotr, t. 1, chast' 1 [The International Statistical Classification of Diseases and Related Health; 10th Revision, Volume 1, Part 1]. Moscow: Meditsina; 1995].
9. Колесникова ЛЛ, редактор. Международная анатомическая терминология (с официальным списком русских эквивалентов). Terminologia Anatomica. Москва: Медицина; 2003. 424 с. [Kolesnikova LL, editor. *Mezhdunarodnaya anatomicheskaya terminologiya (s ofitsial'nym spiskom russkikh ekvivalentov)*. Terminologia Anatomica [International Anatomical Terminology (the official list of Russian equivalents)]. Terminologia Anatomica]. Moscow: Meditsina; 2003. 424 p.]

Европейский конгресс ревматологов, Рим (10–13 июня 2015 г.), – проблемы ревматоидного артрита

Авдеева А.С.¹, Денисов Л.Н.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им.

В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубетская, 8, стр. 2

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

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact: Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 26.10.15

10–13 июня 2015 г. в Риме проходил ежегодный 16-й Европейский конгресс ревматологов, который, несомненно, является центральным событием мировой ревматологии. В его работе приняли участие около 14 тыс. делегатов: врачей, ученых, работников здравоохранения, пациентов, представляющих более чем 100 стран мира. Были рассмотрены 4300 тезисов, 82% из них отобраны для публикации. Программа конгресса была чрезвычайно многообразна, она включала обсуждение новых данных, касающихся диагностики и лечения наиболее распространенных ревматических заболеваний, проблем их этиологии и патогенеза, персонализированной терапии и многое другое. Более подробно в данном сообщении представлены материалы, отражающие современные тенденции в лечении ревматоидного артрита.

Ключевые слова: Европейский конгресс ревматологов; EULAR; ревматоидный артрит.

Для ссылки: Авдеева АС, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Европейский конгресс ревматологов, Рим (10–13 июня 2015 г.), – проблемы ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):661–70.

THE EUROPEAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY, ROME (10–13 JUNE 2015): PROBLEMS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Avdeeva A.S.¹, Denisov L.N.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

The 16th Annual European Congress of Rheumatology, which is indubitably the central event of international rheumatology, took place in Rome on 10–13 June 2015. It was attended by around 14,000 delegates (physicians, healthcare workers, patients) from more than 100 countries of the world. A total of 4,300 theses were considered; 82% of them were selected to be published. The program of the congress was extremely diverse; it included discussion of new data on the diagnosis and treatment of the most common rheumatic diseases, their etiology and pathogenesis, personified therapy, and many other problems. This communication presents in more detail materials reflecting current trends in the treatment of rheumatoid arthritis.

Keywords: European Congress of Rheumatology; EULAR; rheumatoid arthritis.

For reference: Avdeeva AS, Denisov LN, Nasonov EL. The European Congress of Rheumatology, Rome (10–13 June 2015): Problems of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):661–70 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-661-670>

10–13 июня в Риме проходил ежегодный 16-й Европейский конгресс ревматологов, который, несомненно, является центральным событием мировой ревматологии. Как и предыдущие конгрессы, 16-й конгресс Европейской антиревматической лиги (EULAR) прошел с большим успехом, в его работе приняло участие около 14 тыс. делегатов: врачей, ученых, работников здравоохранения, пациентов, представляющих более чем 100 стран мира. Были рассмотрены 4300 тезисов, 82% из которых отобраны для публикации, 300 из них представлены в виде устных докладов. Научная программа включала 160 сессий и 35 симпозиумов с участием более 350 лекторов, а также большое количество постерных туров – более 40 туров с 10 выбранными постерами на каждом туре.

По традиции накануне открытия Конгресса состоялось заседание Ассамблеи EULAR. С отчетным докладом выступил президент EULAR проф. М. Cutolo. Он отметил, что важным достижением EULAR за отчетный период стало утверждение программы HORIZON-2020, и это позволило добиться повышения внимания общества к проблеме ревматических и костно-мышечных заболева-

ний; укрепление контактов с национальными обществами ревматологов европейских стран, активная работа по разработке рекомендаций и стандартов лечения различных ревматических болезней, а также указал на необходимость продолжения более тесного сотрудничества с врачами первичного звена.

На Генеральной ассамблее EULAR были номинированы и избраны на период 2015–2017 гг. на должность президента – проф. Н. Bijlsma (Нидерланды); казначей – проф. J. McInnes (Великобритания); генерального секретаря – проф. R. Jonescu (Румыния).

Утверждены вновь избранные руководители двух постоянных комитетов EULAR на 2015–2016 гг.: научные исследования в ревматологии – проф. Xavier Mariette (Франция); инструментальная диагностика костно-мышечных заболеваний – д-р Lene Terslev (Дания).

На Ассамблее были утверждены кандидатуры почетных членов EULAR 2015 г.: М. Dougados – профессор ревматологии Университета Rene Descartes (Франция), N. Damjanov – профессор внутренней медицины Белградской школы медицины (Сер-

бия), М.-А. d'Agostino — профессор ревматологии Университета Ouest-Versailles-Saint-Quentin-en-Yveline (Франция), G. Schett — директор Департамента внутренней медицины и Института клинической иммунологии Университета в Erlangen-Nuremberg (Германия).

На церемонии открытия профессору S. Bombardieri (Италия) была вручена почетная награда за заслуги в развитии ревматологии. По традиции были вручены 6 премий за лучшие тезисы в области фундаментальных исследований и 6 премий за клинические работы. Кроме того, были вручены три премии работникам службы здравоохранения и одна премия за активную работу с пациентами. Премия Edgar Stene была вручена Charlotte Secher Jensen (Дании) за ее эссе «Living the moment» («Наслаждаться моментом»). Эта премия дается за лучшее эссе, написанное пациентом, который страдает ревматическим или костно-мышечным заболеванием.

Программа конгресса была чрезвычайно многообразна, она включала обсуждение новых данных, касающихся диагностики и лечения наиболее распространенных ревматических заболеваний, проблем их этиологии и патогенеза, персонализированной терапии и многое другое. Более подробно хотелось бы остановиться на некоторых материалах, которые отражают современные тенденции в лечении ревматоидного артрита (РА).

Подходы к терапии РА в последнее время значительно изменились. Благодаря внедрению в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), новых методов лабораторной и инструментальной диагностики, совершенствованию стратегии терапии появилась возможность значительно улучшить качество жизни больных РА и результаты лечения в целом. Однако необходимо учитывать, что РА — это заболевание, характеризующееся высоким риском преждевременной смерти, вероятно связанной с длительно сохраняющимся воспалением, ведущим к накоплению коморбидной патологии. В связи с этим интерес вызывают данные L. Lu и соавт. [1], оценивших динамику смертности среди больных РА в период с 1999 по 2012 г. Группу сравнения составили люди без ревматических заболеваний, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой. В зависимости от года установления диагноза исследуемая когорта была разделена на две группы: 1999–2005 и 2006–2012 гг. В первой группе среди больных РА отмечались значительно более высокие показатели смертности, чем во второй группе: 23,8 и 15,7 случая на 1000 человеко-лет, по сравнению с незначительным улучшением в когорте сравнения (14,1 и 11,1 на 1000 человеко-лет соответственно). Различия абсолютных показателей смертности составили 9,7 [доверительный интервал (ДИ) 7,2–12,2] и 4,7 (ДИ 2,9–6,4) случая на 1000 человеко-лет ($p < 0,01$). Таким образом, данное популяционное исследование свидетельствует, что выживаемость больных РА за последнее десятилетие значительно улучшилась.

S. Ajeagova и соавт. [2] проанализировали взаимосвязь между активностью заболевания в течение первых двух или пяти лет от начала РА с риском смерти. В исследование было включено 839 пациентов с ранним (длительность < 1 года) РА (исследование BARFOT — Better Anti-rheumatic Pharmacotherapy) [3, 4], активность заболевания оценивалась исходно, затем через 1 год, 2 года и 5 лет. Напомним, что целью исследования BARFOT было оценить влияние низкой дозы преднизолона (ПРЕД; 7,5 мг/сут в течение 2 лет) в сочетании с базисными противовоспалительными

препаратами (БПВП) на частоту развития ремиссии и прогрессирование деструкции суставов, по сравнению с пациентами, не получавшими глюкокортикоиды (ГК). Пациенты были разделены на три группы: стойкая ремиссия — ремиссия заболевания регистрировалась во всех временных точках; прерывистая ремиссия — ремиссия заболевания в нескольких временных точках; стойкая активность заболевания — ремиссия на протяжении болезни не достигалась. В течение двух лет наблюдения 185 пациентов достигли стойкой ремиссии, 193 — прерывистой ремиссии и у 427 — отмечалась постоянная активность заболевания. 202 пациента умерли в течение следующего периода наблюдения: 19,6; 25,9 и 27,2% в соответствующих группах. В группе высокой активности заболевания риск смерти был в 1,7 и 1,6 раза выше, чем в группах ремиссии. Сходные результаты были получены и после 5-летнего наблюдения. Таким образом, стойкая активность заболевания в течение первых лет от момента установления диагноза РА увеличивает риск летальности независимо от возраста, пола и проводимой терапии. Следует подчеркнуть, что при анализе отдаленных результатов (10 лет) было отмечено, что в группе пациентов, получавших ГК, отмечена тенденция к нарастанию частоты цереброваскулярных осложнений, в то время как риск кардиоваскулярных осложнений не зависел от приема ГК [5].

Анализ результатов 5-летнего наблюдения за больными, вошедшими в исследование GO-BEFORE [6], посвященное изучению эффективности комбинированной терапии метотрексатом (МТ) и голимумабом (ГЛМ) при раннем РА, продемонстрировал лучшие отдаленные результаты терапии (больший процент сохранения ремиссии заболевания, меньшее рентгенологическое прогрессирование, а также лучшие функциональные исходы) при достижении ремиссии/низкой активности заболевания в первые 6 мес от начала лечения [7].

Стратегия лечения ревматоидного артрита

Современные принципы лечения РА основаны на ранней агрессивной терапии в дебюте болезни (концепция «окна возможностей»), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии [8, 9]. На конгрессе были представлены новые результаты исследования CareRA (Care in early RA) [10] — проспективного двухлетнего многоцентрового клинического исследования, в которое вошли 400 пациентов с РА, имеющих факторы неблагоприятного прогноза (эрозии в суставах, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — АЦЦП, ревматоидный фактор — РФ, высокая активность заболевания) и не получавших терапию БПВП [11, 12]. Пациенты были рандомизированы на три группы: COBRA Classic ($n=98$): МТ, сульфасалазин (СУЛЬФ) и 60 мг ПРЕД ежедневно с последующим снижением дозы до 7,5 мг/сут к 7-й неделе; COBRA Slim ($n=98$): МТ и 30 мг ПРЕД ежедневно с последующим снижением дозы до 5 мг/сут к 6-й неделе; COBRA Avant-Garde ($n=93$): МТ, лефлуномид (ЛЕФ) и 30 мг ПРЕД ежедневно с последующим снижением дозы до 5 мг/сут к 6-й неделе. Пациенты получали ПРЕД в указанной дозе до 28-й недели с полной отменой к 34-й неделе от начала исследования и продолжили терапию БПВП. Ремиссия заболевания по DAS28-СРБ (индекс активности заболевания с определением уровня С-реактивного белка) была достигнута у 64,3; 60,2 и 62,8% пациентов соответственно ($p=0,84$). Число пациентов, достигших «хорошего ответа» по критериям

EULAR, не различалось. Различия по изменению суммарного счета Sharp к 52-й неделе были не достоверны ($0,3 \pm 0,5$; $0,4 \pm 1,1$ и $0,3 \pm 0,6$ соответственно; $p=0,58$). Хотя общее число неблагоприятных реакций (НР) в сравниваемых группах не различалось, тяжелые НР (легочная инфекция и анемия) имели место только в группе COBRA Slim. По мнению авторов, COBRA Slim может рассматриваться в качестве наиболее эффективной стратегии индукции ремиссии при раннем РА, независимо от наличия прогностических факторов. В то же время в другом исследовании, проведенном в рамках программы CareRA [13], было показано, что у пациентов, не имеющих факторов риска неблагоприятного прогноза, монотерапия МТ не уступает комбинированной терапии МТ и ПРЕД (COBRA Slim) по частоте развития ремиссии (57,4 и 67,4% соответственно) и прогрессированию деструкции суставов ($0,3 \pm 0,4$ и $0,2 \pm 0,3$ соответственно). Однако снижение активности РА у пациентов, получавших комбинированную терапию, развивалось быстрее, чем фоне монотерапии МТ.

Представляют интерес данные М. Kuijper и соавт. [14], представивших результаты двухлетнего наблюдения за группой пациентов ($n=281$), исследования tREACH (Treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort) [15, 16]. Напомним, что в исследовании tREACH сравнивались три схемы лечения пациентов с ранним артритом: комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и гидроксихлорохином (ГХ) в сочетании с внутримышечным введением ГК, комбинированная терапия этими препаратами и назначение ГК внутрь, а также монотерапия МТ в сочетании с ГК внутрь. Через 2 года после начала наблюдения в группе комбинированной терапии регистрировалось более низкое значение индекса HAQ ($0,25$ и $0,63$ соответственно; $p<0,05$), достоверных различий между группами по активности заболевания, а также рентгенологическим изменениям в суставах выявлено не было ($p>0,05$). Ремиссии заболевания к двум последующим визитам достигли 51% пациентов первой группы и 47% второй группы; безлекарственная ремиссия к 24-му месяцу терапии отмечена у 20% пациентов первой и 26% второй группы; ГИБП чаще назначались больным, получающим монотерапию МТ+ГК внутрь, по сравнению с пациентами, находящимися на комбинированной терапии БПВП (47 и 28% соответственно; $p<0,05$). Таким образом, пациенты, получавшие в начале заболевания «тройную» терапию БПВП и ГК, имели меньшую потребность в назначении ГИБП и лучшие функциональные исходы по сравнению с монотерапией МТ в сочетании с ГК.

Целью исследования J.W. Bijlsma и соавт. [17] было оценить эффективность тоцилизумаба (ТЦЗ) в отношении индукции и поддержания ремиссии у пациентов с очень ранним (длительность заболевания около 3,5 нед) РА (U-ACT-EARLY Strategy study), не получавших ранее БПВП. В исследование вошли 317 пациентов, рандомизированных на три группы: комбинированная терапия ТЦЗ+МТ, монотерапия ТЦЗ, монотерапия МТ. Ремиссия заболевания была достигнута у 86% пациентов в группе комбинированной терапии в среднем за 9,9 нед, 84% на фоне монотерапии ТЦЗ за 12,7 нед и 44% в группе МТ; длительность сохранения ремиссии составила 61; 65 и 49 нед соответственно ($p=0,008$). По мнению авторов, у пациентов с очень ранним РА применение ТЦЗ как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ позволяет быстро добиться стойкой ремиссии заболевания и, возможно, прекратить лечение в самом начале болезни. Следует, однако, подчеркнуть, что

при большей давности заболевания результаты лечения могут существенно отличаться. Так, в исследовании FUNCTION [18] сравнивалась эффективность 4 схем лечения: ТЦЗ 8 мг/кг в комбинации с МТ, ТЦЗ 4 мг/кг в комбинации с МТ, монотерапия ТЦЗ 8 мг/кг и монотерапия МТ (максимальная доза 20 мг/сут через 8 нед перорально). Включены 1162 пациента с ранним (длительность <2 лет), активным (DAS28-СОЭ $>3,2$, среднее значение индекса 6,7) РА, не получавших МТ и ГИБП. У данной категории больных только комбинированная терапия ТЦЗ (8 мг/кг) и МТ превосходила монотерапию МТ, по всем показателям эффективности в качестве которых учитывалось количество больных, достигших 20%, 50% и 70% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), а также число пациентов, достигших ремиссии по критериям ACR/EULAR. По мнению авторов, эти данные подтверждают эффективность ТЦЗ в виде монотерапии и комбинированной терапии, которая по крайней мере не уступает эффективности монотерапии МТ. При этом авторы обращают внимание на то, что МТ при проведении монотерапии использовался в неадекватной дозе (максимально 20 мг/сут) и в таблетированной, а не в более эффективной подкожной форме. Следует также подчеркнуть, что в настоящее время представлены данные, касающиеся только динамики DAS28, которая в принципе не приемлема для оценки эффективности ТЦЗ из-за более выраженного влияния препарата на лабораторный, а не на клинические компоненты этого индекса [19]. Кроме того, общая частота НР у пациентов, получавших комбинированную терапию ТЦЗ и МТ (86%) и монотерапию ТЦЗ (84%), была существенно выше, чем монотерапии МТ (44%; $p<0,001$). Таким образом, вопрос о наиболее эффективной стратегии терапии раннего РА и о реальной эффективности монотерапии ТЦЗ, по сравнению с комбинированной терапией ТЦЗ и МТ, остается открытым.

Данные о преимуществах комбинированной терапии МТ и ГИБП по сравнению с монотерапией ГИБП (включая ТЦЗ) подтверждается материалами метаанализа T.S. Jorgensen и соавт. [20]. В целом вероятность развития эффекта ACR50 на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП была значительно выше, чем при монотерапии ГИБП: отношение шансов (ОШ) 1,36; 95% ДИ 1,24–1,49. При этом вероятность прерывания лечения из-за 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; $p=0,16$).

Данные о высокой эффективности цертолизумаба пэгзола (ЦЗП) были продемонстрированы Р. Емегу и соавт. [21, 22] (исследование C-EARLY). В исследование было включено 879 пациентов с ранним РА, не получавших ранее БПВП: 660 больным была инициирована комбинированная терапия ЦЗП+МТ и 219 – плацебо (ПЛ) + МТ. Через 52 нед в группе ЦЗП регистрировался больший процент устойчивой ремиссии и низкой активности заболевания (с 40-й до 52-й недели): 28,9 и 43,8% по сравнению с группой ПЛ: 15,0 и 28,6% соответственно ($p<0,05$). Рентгенологическое прогрессирование отсутствовало у 70,3% пациентов в группе ЦЗП и у 49,7% в группе ПЛ ($p<0,05$).

Серия публикаций посвящена анализу данных исследования AVERT (Assessing Very Early Rheumatoid arthritis Treatment), целью которого было оценить возможность индукции ремиссии у пациентов с ранним (длительность болезни <2 лет) активным (DAS28-СРБ $>3,2$) РА, имею-

Сравнительная эффективность и безопасность комбинированной терапии МТ и ГИБП по сравнению с монотерапией МТ

Длительность терапии	Группы пациентов	Ремиссия/НР	Число РПКИ	ГИБП+МТ, %	ПЛ+МТ, %	Обобщенная оценка
6 мес	Без МТ	DAS28-CPБ	6	43 (4,6)	25 (3,5)	17 (PP)*
		DAS28-COЭ	6	39 (6,5)	21 (3,3)	18 (PP)
		НР	4	2,1	1,5	1,43 (ОШ)
	Резистентные к МТ	DAS28-CPБ	3	24 (6,2)	9 (3,9)	15 (PP)
		DAS28-COЭ	6	16 (4,4)	3 (0,7)	13 (PP)
		НР	7	3,2	1,7	1,94 (ОШ)
1 год	Без МТ	DAS28-CPБ	5	54 (5,9)	34 (5,5)	20 (PP)
		DAS28-COЭ	6	43 (4,8)	22 (3,5)	21 (PP)
		НР	11	3,2	2,8	1,6 (ОШ)
	Резистентные к МТ	DAS28-CPБ	2	29 (5,5)	6 (4,1)	22 (PP)
		DAS28-COЭ	0	—	—	—
		НР	2	2,0	1,2	1,5 (ОШ)

Примечание. *PP — различия риска.

сих факторы риска неблагоприятного прогноза (АЦЦП — 100%, РФ — 95%) [23, 24]. Пациенты были рандомизированы на три группы: комбинированная терапия подкожно абатацептом (АБЦ) и МТ, монотерапия АБЦ и монотерапия МТ. Через 12 мес у пациентов, которые достигли низкой активности (DAS28-CPБ <3,2), терапия была отменена. На фоне комбинированной терапии АБЦ и МТ частота ремиссии составила 60,9%, а на фоне монотерапии МТ — 43,1% (ОШ=2,01; 95% ДИ 1,18–3,43; $p=0,01$), а на фоне монотерапии АБЦ — 45,2%. Через 18 мес ремиссия (DAS28-CPБ) сохранялась у 18,5% пациентов, получавших комбинированную терапию АБЦ и МТ, у 12,1% на фоне монотерапии АБЦ и у 9,5% при монотерапии МТ. Частота ремиссии по индексу SDAI (<3,3) в сравниваемых группах составила 10,9; 8,8 и 6,9%, а по критериям ACR/EULAR — 9,2; 6,9 и 3,4% соответственно ($p>0,05$ во всех случаях). Частота развития ремиссии (DAS28-CPБ <2,6) через 12 мес на фоне комбинированной терапии АБЦ и МТ зависела от длительности заболевания: 33% при длительности РА <3 мес, 14,7% — 3–6 мес и 10,2% — свыше 6 мес [25]. Среди больных, достигших ремиссии через 12 мес, она сохранялась через 18 мес после прекращения лечения у 18 из 73 (24,7%) пациентов, получавших комбинированную терапию АБЦ и МТ, у 14 из 50 (28%) на монотерапии АБЦ и у 9 из 53 (17%) на монотерапии МТ. Примечательно, что, несмотря на ухудшение после прерывания лечения, состояние пациентов сохранялась на более высоком уровне, чем до начала терапии, в течение 6 мес наблюдения. При этом эффективность комбинированной терапии АБЦ и МТ была выше у пациентов, серопозитивных по IgM АЦЦП до начала терапии, чем у IgM АЦЦП-негативных пациентов, а у больных с сероконверсией (исчезновение АЦЦП на фоне лечения у пациентов с исходно повышенным уровнем) частота ремиссии (по критериям ACR/EULAR) была выше, чем у больных со стойким повышением титров АЦЦП [25].

Необходимость совершенствования стратегии фармакотерапии РА подчеркивается материалами метаанализа Р. Mehta и соавт. [26], в который было включено 15 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), посвященных сопоставлению эффективности и безопасности комбинированной терапии МТ и ГИБП и монотерапии МТ у пациентов с ранним РА, и 9 РПКИ — у

пациентов с неэффективностью предшествующей терапии МТ (см. таблицу). Как видно из таблицы, частота достижения ремиссии была выше у пациентов, не получавших ранее БПВП, чем у резистентных к терапии, но большинство пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и ГИБП, не достигали ремиссии. Кроме того, риск развития тяжелых инфекционных осложнений на фоне комбинированной терапии выше, чем при монотерапии МТ.

Отмена терапии генно-инженерными биологическими препаратами при достижении ремиссии заболевания

Важной проблемой современной ревматологии является поддержание ремиссии без применения ГИБП и «безлекарственной» ремиссии [27].

М. Ghiti Moghadam и соавт. [28] оценили возможность отмены ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) при достижении ремиссии/низкой активности заболевания. В исследование было включено 817 пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО α по крайней мере 1 год и находившихся в состоянии ремиссии/низкой активности заболевания в течение 6 мес. У 531 пациента терапия была прекращена, у остальных — продолжалась. Через 6 мес обострение заболевания отмечено у 29,3% пациентов, прекративших, и у 9,7% — продолживших терапию ГИБП, через год — у 40,8 и 14,4% соответственно. Относительный риск развития обострения заболевания после прекращения терапии ингибиторами ФНО α составил 3,19 (95% ДИ 2,26–4,5).

М. V. Hernandez и соавт. [29] провели ретроспективный анализ данных испанского регистра, оценив результаты терапии 3161 пациента, получавшего ГИБП >3 мес. Из анализа были исключены больные, получавшие ритуксимаб (РТМ). 1,8% больных прекратили терапию в связи с достижением стойкой ремиссии заболевания, в остальных случаях терапия была прекращена по другим причинам (развитие НР, отсутствие эффекта, беременность и др.). По данным многофакторного анализа, независимыми предикторами отмены ГИБП в связи с ремиссией являлись женский пол, меньшая длительность заболевания, а также более старший возраст начала заболевания.

Сходные данные были получены S. Desouches и соавт. [30]. Авторы исследовали предикторы сохранения ремиссии после отмены ГИБП. В анализ было включено

53 пациента с РА, находившихся в состоянии ремиссии на фоне терапии ГИБП >1 года. Через 7 мес после отмены ГИБП ремиссия сохранялась у 34, через 18 мес — у 12 больных. Обострение заболевания развивалось в среднем через 11,8 мес после отмены терапии. По данным многофакторного анализа, предикторами обострения заболевания являлись: проводимая терапия ГК [относительный риск (ОР) 13,78], большая длительность заболевания (ОР=2,18). Прием МТ, напротив, снижал риск обострения РА на фоне отмены ГИБП.

Т. Okano и соавт. [31] проанализировали возможность уменьшения дозы адалимумаба (АДА) у больных с низкой активностью путем увеличения интервала между инъекциями до 4 нед. В исследование было включено 68 больных РА (данные исследования KAVUKI); 29 пациентов достигли низкой активности заболевания после 24 нед терапии АДА. Затем все больные с низкой активностью болезни были рандомизированы на две группы: продолжавшие терапию АДА с интервалом в 2 (n=16) или 4 (n=13) нед. К 48-й неделе наблюдения обострение заболевания регистрировалось у одного пациента из группы с увеличенным интервалом введения. Достоверных различий между группами по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и рентгенографии кистей и стоп выявлено не было. Предложенная схема терапии позволяет уменьшить дозу ГИБП, а также поддерживать ремиссию/низкую активность заболевания у большей части больных.

J.B. Galloway и соавт. [32] оценили возможность снижения дозы ингибиторов ФНО α на 33 и 66% в группе из 227 пациентов с РА со стабильно низкой активностью заболевания (исследование OPTTIRA) Доза препарата была снижена на 33% в течение первых 6 мес, на 66% в течение последующих 6 мес с дальнейшей полной отменой. Обострение заболевания наблюдалось у 14% больных контрольной группы, 13% пациентов при снижении дозы на 33% и у 37% больных при ее снижении на 66%. Риск развития обострения был гораздо выше при снижении дозы препарата на 2/3 (ОШ=4,1; 95% ДИ 1,3–14,5). Терапия была прекращена у 47 пациентов, ремиссия после отмены ингибиторов ФНО α сохранялась у 21 (45%) больного. Результаты исследования свидетельствуют, что снижение дозы ингибиторов ФНО α на 1/3 позволяет сохранить хороший эффект терапии и не сопровождается высоким риском обострения заболевания.

По данным исследования RETRO (REduction of Therapy in patients with Rheumatoid arthritis in Ongoing remission) [33], целью которого было изучение возможности сохранения ремиссии после полной отмены или снижения дозы ГИБП, увеличение концентрации АЦЦП явилось единственным достоверным биомаркером, ассоциирующимся с риском развития обострения [34].

Терапия метотрексатом и другими стандартными базисными противовоспалительными препаратами

Ряд работ был посвящен терапии стандартными БПВП. F. Espinosa и соавт. [35] провели метаанализ РПКИ, касающихся эффективности монотерапии МТ и ЛЕФ (9 исследований, включающих около 1990 пациентов). Терапия МТ и ЛЕФ оказалась более эффективной по сравнению с ПЛ; после 52 нед лечения ЛЕФ чаще, чем МТ, обеспечивал 20% улучшение по критериям ACR (ОШ=1,21) и реже вызывал НР (инфекционные и желудочно-кишечные). Авторы не смогли проанализировать влияние препара-

тов на функциональный статус и уровень острофазовых показателей. Следует, однако, подчеркнуть, что 8 из 9 исследований, включенных в метаанализ, были выполнены до 2000 г. и в них вошли пациенты, получавшие МТ в дозе более низкой, чем рекомендуемая в настоящее время. Поэтому результаты метаанализа не могут повлиять на современную позицию в отношении МТ как «золотого стандарта» фармакотерапии РА [8, 36, 37].

Интересные данные, касающиеся предикторов эффективности терапии МТ, представлены A. Levitsky и соавт. [38]. Авторы проанализировали материалы исследования SWEFOT (Swedish Pharmacotherapy), целью которого было сравнить эффективность комбинированной терапии МТ, СУЛЬФ и ГХ по сравнению с комбинированной терапией МТ и инфликсимабом (ИНФ) у пациентов с ранним РА, с недостаточным эффектом монотерапии МТ [39, 40]. Для прогнозирования эффективности монотерапии МТ авторы определяли сывороточную концентрацию ингибитора апоптоза (протоонкогена) сурвивина (survivin), который является сывороточным биомаркером широкого спектра злокачественных новообразований [41]. Установлено, что эффективность монотерапии МТ ниже у сурвивин-позитивных пациентов, чем у сурвивин-негативных, но снижение концентрации сурвивина ассоциируется с «хорошим и стабильным» эффектом монотерапии МТ. Интересно, что у сурвивин-позитивных пациентов эффективность комбинированной терапии МТ, СУЛЬФ и ГХ была выше, чем МТ и ИНФ. Эти данные могут иметь очень важное значение для совершенствования стратегии фармакотерапии РА. Совсем недавно было показано, что увеличение концентрации сурвивина является прогностическим маркером развития РА в популяции, особенно при наличии общего (shared) эпитопа и увеличении концентрации АЦЦП (ОР=16,21) [42].

Новый механизм действия МТ выявлен S. Cregan и соавт. [43]. В опытах *in vitro* было установлено, что МТ в терапевтических концентрациях ингибирует миграцию, инвазию и реорганизацию цитоскелета синовиальных фибробластов, полученных при биопсии синовиальной ткани у пациентов с РА с использованием артроскопии. Следует напомнить, что, по современным представлениям, синовиальные фибробласты играют фундаментальную роль в деструкции костной ткани при РА [44]. Кроме того, предварительные результаты свидетельствуют о том, что МТ обладает способностью нормализовать метилирование ДНК в CD14+ моноцитах, выделенных из периферической крови пациентов с РА, т. е. его противовоспалительный и антидеструктивный эффект опосредуется эпигенетическими механизмами, что соответствует данным других авторов, свидетельствующих о влиянии МТ на эпигенетические дефекты функции Т-регуляторных клеток, характерные для РА [45, 46].

I. Hollan и соавт. [47] наблюдали снижение концентрации синдекана-1 (syndecan) в сыворотках пациентов с РА на фоне лечения МТ, но не ингибиторами ФНО α . Напомним, что синдекан 1 является мембранным гепарансульфат протеогликаном, регулирующим активность гепаринсвязывающих факторов роста и хемокинов, участвующих в развитии злокачественных новообразований, атеросклероза, заживлении ран и др. В предыдущих исследованиях получены данные о важной роли гиперэкспрессии синдекана 1 в развитии сосудистого воспаления и атеросклеротических бляшек.

Особое значение могут иметь материалы исследования CATCH (Canadian Early Arthritis Cohort) [48], в котором было установлено, что у пациентов с ранним РА прием МТ ассоциируется с достоверным снижением концентрации мочевой кислоты ($p=0,042$), что коррелирует с положительной динамикой индекса DAS28. Эти данные расширяют представления о механизмах кардиопротективного действия МТ, не зависящего от его противовоспалительной активности [36].

Серия исследований посвящена роли терапии МТ в снижении потребности в протезировании крупных суставов у пациентов с РА. S. Asai и соавт. [49] ретроспективно проанализировали 155 пациентов с РА (310 протезированных коленных суставов) и показали, что потребность в протезировании у пациентов, получавших МТ (в комбинации с ингибиторами ФНО α), была достоверно ниже, чем у пациентов, не получавших МТ ($p=0,035$). T. Kawasaki и соавт. [50] сообщают, что за период с 2009 по 2014 г. у пациентов с РА существенно (на 30%) снизилась потребность в протезировании суставов по сравнению с 2000–2005 гг. Это ассоциировалось со снижением применения ГК (с 82,8 до 57,9%), увеличением частоты применения МТ (с 31 до 73,7%), а также ГИБП (с 0 до 31,6%). Сходные данные получены J. Widdifield и соавт. [51], которые установили, что в Канаде прием МТ (ОШ=0,97) и других БПВП (ОШ=0,98) в течение первого года от начала РА ассоциируется с более длительным промежутком времени до проведения протезирования суставов.

В исследовании L. Dolan и соавт. [52] «переключение» с перорального на подкожный путь введения МТ позволяло более эффективно контролировать активность заболевания и снижать частоту НР. По данным этого открытого исследования, у 50% пациентов при переводе с пероральной на подкожную форму МТ удалось добиться низкой активности заболевания и отказаться от назначения ГИБП. Эти данные подкрепляют рекомендации Ассоциации ревматологов России о необходимости более широкого применения подкожной формы МТ, поскольку это позволяет улучшить результаты лечения РА в целом и снизить потребность в назначении ГИБП [9].

Интересный анализ проведен P. Studenic и соавт. [53], которые обнаружили связь между нарушением функции почек и эффективностью МТ. Увеличение концентрации креатинина и снижение клубочковой фильтрации сопровождалось повышением эффективности лечения по SDAI. По мнению авторов, оценка функции почек может иметь большое значение для оптимизации дозы МТ, поскольку при ее нарушении возможны аккумуляция МТ и нарастание риска НР. В то же время эти данные могут свидетельствовать о целесообразности применения более высокой, чем рекомендуемая (25 мг/нед), дозы МТ для достижения оптимального эффекта у пациентов с нормальной функцией почек.

Определение ремиссии ревматоидного артрита с использованием различных индексов и методов визуализации

P. Conigliaro и соавт. [54] ретроспективно проанализировали результаты терапии 298 пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО α в комбинации с БПВП или в виде монотерапии в реальной клинической практике с использованием различных индексов активности. Через 6 мес ремиссия заболевания регистрировалась у 18–24% пациен-

тов, низкая активность болезни — у 33–45%; через 1 год — у 21–26 и 31–42%; через 2 года — у 15–17 и 24–31% соответственно. Достоверных различий в частоте ремиссии, оцениваемой с использованием индексов DAS28, SDAI и CDAI, авторы не выявили. По DAS28 низкая активность заболевания после 12 и 24 мес терапии регистрировалась у меньшего числа пациентов, чем по CDAI ($p<0,05$). Достоверных различий в частоте низкой активности заболевания по индексам DAS28 и SDAI установлено не было. Таким образом, на фоне терапии ингибиторами ФНО α частота ремиссии/низкой активности заболевания, оцененная с использованием индексов DAS28 и SDAI, достоверно не различается, а использование CDAI может привести к переоценке результатов лечения.

F. Lamers-Karnebeek и соавт. [55] оценили роль УЗИ для прогнозирования обострения заболевания после отмены ингибиторов ФНО α . Авторы представили результаты 9-месячного наблюдения за 248 пациентами с РА, которые достигли низкой активности заболевания на фоне терапии ингибиторами ФНО α и прекратили лечение ГИБП (данные исследования POET — Potential Optimisation of Expediency of TNF- α). Обострение регистрировалось у 43% пациентов; артрит более чем одного сустава по данным УЗИ на момент отмены ГИБП выявлялся у 156 больных. Предикторами обострения РА являлись: большая длительность заболевания, серопозитивность по РФ и АЦЦП, а также наличие артрита более чем одного сустава по данным УЗИ (ОР=1,77; 95% ДИ 1,16–2,7). Вероятно, использование УЗИ в сочетании с клиническими и лабораторными методами позволяет более надежно оценивать статус пациента и более корректно определять состояние ремиссии по сравнению с рутинной оценкой активности.

Длительность сохранения эффекта генно-инженерных биологических препаратов

Термин ««выживаемость» терапии» включает в себя длительность сохранения эффекта того или иного препарата. M.G. Avila и соавт. [56] проанализировали «выживаемость» терапии различными ГИБП в группе из 222 пациентов. Самый низкий риск прекращения терапии как в связи со снижением эффективности, так и в результате развития НР наблюдался у этанерцепта (ЭТЦ): ОР=0,57 и ОР=0,48 соответственно. Установлено также, что большая длительность заболевания, предшествующая терапия более чем двумя БПВП и ГИБП ассоциировались с уменьшением выживаемости ГИБП.

Y. Hattori и соавт. [57] проанализировали «выживаемость» терапии АДА у 476 пациентов с РА. Пятилетняя «выживаемость» АДА составила 46%; 116 пациентов прекратили терапию в связи с недостаточной эффективностью. Факторами риска прекращения терапии в течение первого года являлись: исходное значение DAS28 >4,65 (ОР=1,61), а также предшествующая терапия ГИБП (ОР=2,4); прием МТ, напротив, был связан с более низким риском прекращения лечения (ОР=0,26). НР отмечены у 73 пациентов, основным фактором риска развития НР являлась предшествующая терапия ГИБП (ОР=2,5).

Вероятно, «выживаемость» ГИБП в значительной мере зависит от их потенциальной иммуногенности (способности индуцировать нежелательный иммунный ответ с образованием антихимерных и античеловеческих антител, направленных против новых чужеродных эпитопов), что может приводить к снижению эффективности терапии, а

также развитию тяжелых инфузионных и других НР. Для оценки иммуногенности ГИБП необходимо учитывать уровень препарата в сыворотке крови, а также наличие антител к лекарственным антигенам (АЛА) [58, 59]. V. Ruiz-Esquide и соавт. [60] проанализировали взаимосвязь уровня ТЦЗ в сыворотке крови с активностью заболевания в группе из 82 пациентов с РА. Среднее значение DAS28 составило $2,5 \pm 1,1$; 54,3% пациентов находились в состоянии ремиссии. В группе больных с низким уровнем препарата в сыворотке крови (<1 мкг/мл) регистрировались более высокий уровень СРБ, а также более высокая активность заболевания, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем препарата в сыворотке крови. Также авторы установили, что уровень ТЦЗ $>3,5$ мкг/мл ассоциировался с достижением ремиссии заболевания.

Н.В. Hammer и соавт. [61] проанализировали взаимосвязь уровня АДА в сыворотке крови с УЗИ-признаками воспалительной активности. В исследование было включено 20 пациентов с РА, получавших АДА в течение 6 мес. В зависимости от уровня препарата в сыворотке крови все больные были разделены на две группы: с уровнем АДА >3 мкг/мл и <3 мкг/мл. В группе больных с низким уровнем препарата регистрировалась достоверно более высокая воспалительная активность по данным УЗИ (изменение суммарных показателей энергетического доплера и серой шкалы) через 3 и 6 мес терапии по сравнению с пациентами, имевшими адекватный уровень АДА ($p < 0,05$). Достоверных различий между группами по уровню острофазовых показателей и индексу DAS28 авторы не установили.

Сходные результаты были получены D. Orpis и соавт. [62] при оценке ультразвуковых изменений суставов в группе из 52 пациентов с РА, получающих ингибиторы ФНО α . Авторы продемонстрировали взаимосвязь между активным воспалением суставов по данным энергетического доплера и низким уровнем препаратов в сыворотке крови.

В ретроспективном исследовании В. Paredes и соавт. [63] изучали влияние модификации схемы терапии ГИБП (изменение дозы или кратности введения) на уровень препарата в сыворотке крови и выработку АЛА. Из 283 пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО α , в исследуемой группе терапия была оптимизирована у 54 больных. Уровень препарата в сыворотке крови и наличие АЛА определяли до начала изменения режима введения и во время последующего доступного визита в течение первых 2 лет наблюдения. Авторы не выявили достоверного повышения активности заболевания и уровней острофазовых показателей после модификации терапии по сравнению с исходным визитом; тем не менее обострения заболевания регистрировались у 35,2% пациентов. У 5 (9,25%) больных во время последующего визита были выявлены АЛА, что ассоциировалось с развитием обострения и значимым снижением уровня лекарственного препарата в сыворотке крови. Авторы пришли к выводу о необходимости модификации терапии при достижении стойкой ремиссии/низкой активности заболевания, которую более целесообразно проводить путем уменьшения дозы лекарственного препарата, а не увеличения интервалов введения. Таким образом, оценка иммуногенного потенциала ГИБП позволяет выявить группу пациентов с первичной и вторичной неэффективностью терапии и своевременно оптимизировать лечение.

В исследовании D. Denarie и соавт. [64] было показано, что на фоне лечения ИНФ применение МТ приводит к

исчезновению АЛА и увеличению биоактивности ФНО α , что коррелирует с эффективностью комбинированной терапии.

M. L'Ami и соавт. [65] в процессе двухлетнего проспективного наблюдения изучили влияние сопутствующей терапии МТ на частоту развития ремиссии у пациентов, получавших АДА или ЭТЦ. Установлено, что в группе АДА шанс достигнуть стойкой ремиссии у пациентов, получавших МТ, достоверно выше, чем у тех, кто его не получал (ОР=2,3; 95% ДИ 1,4–3,9; $p < 0,001$), а для ЭТЦ этот показатель составляет 1,1 ($p = 0,535$). Отмена АДА имела место у 63% пациентов, не получавших, и только у 31% пациентов, получавших МТ ($p < 0,01$). Отмена ЭТЦ также достоверно чаще имела место на фоне монотерапии (48%), чем на фоне комбинированной терапии с МТ (38%; $p = 0,015$). Таким образом, МТ существенно улучшает результаты лечения АДА и ЭТЦ, повышая вероятность развития стойкой ремиссии и «выживаемость» терапии.

Безопасность терапии ревматоидного артрита

Большое число работ было посвящено анализу причин отмены терапии ингибиторами ФНО α , а также НР, развивающимся на фоне применения ГИБП.

J.E. Gottenberg и соавт. [66] проанализировали НР, развивающиеся на фоне терапии РТМ ($n = 1980$), АБЦ ($n = 1024$) и ТЦЗ ($n = 1503$) по данным французских регистров (AIR, ORA и REGATE). За период наблюдения зарегистрировано 309 случаев серьезных инфекций на фоне терапии РТМ (4,5 случая на 100 пациенто-лет), 102 на фоне применения АБЦ (3,5 на 100 пациенто-лет) и 55 при использовании ТЦЗ (5,2 на 100 пациенто-лет). Было выявлено три случая туберкулезной инфекции на фоне применения РТМ, два – на фоне АБЦ и ни одного при использовании ТЦЗ. Также регистрировались злокачественные новообразования: 85 случаев на фоне терапии РТМ, 40 – АБЦ и 10 – ТЦЗ. Таким образом, профиль безопасности РТМ, ТЦЗ и АБЦ сходен с профилем безопасности ингибиторов ФНО α и характеризуется низким риском реактивации латентной туберкулезной инфекции. В целом следует отметить, что результаты большинства исследований свидетельствуют об отсутствии нарастания частоты инфекционных осложнений и злокачественных новообразований на фоне терапии ГИБП по сравнению с терапией синтетическими БПВП, а также по сравнению с популяцией в целом.

Y. Ozguler и соавт. [67] проанализировали возможность повторного назначения ГИБП в группе пациентов с ревматическими заболеваниями, у которых на фоне применения ингибиторов ФНО α развивалась активная туберкулезная инфекция ($n = 21$). ГИБП были повторно назначены 13 больным (6 – ЭТЦ, 1 – АДА, 1 – голимумаб, 5 – РТМ) после окончания противотуберкулезной терапии или на фоне лечения изониазидом. Рецидив туберкулезной инфекции имел место у одного пациента. Авторы пришли к выводу о возможности возобновления терапии ингибиторами ФНО α у пациентов, которые ранее перенесли активный туберкулез.

Интерес вызывают данные L. Fang и соавт. [68], проанализировавших возможность назначения АДА пациентам с вирусным гепатитом В. В исследование было включено 10 пациентов с РА, позитивных по HbsAg и с нормальными уровнями печеночных трансаминаз. Всем больным были назначены АДА + МТ в сочетании с лами-

вудином. Исходно у трех больных регистрировалась повышенная вирусная нагрузка, у остальных пациентов данный показатель был в пределах нормы. Реактивация вирусного гепатита регистрировалась у одного пациента с исходно повышенной вирусной нагрузкой, у остальных 9 больных уровни печеночных трансаминаз и показатели вирусной нагрузки оставались без изменения в течение 52 нед наблюдения. Представленные данные свидетельствуют о возможности назначения АДА больным, позитивным по HbsAg, при неэффективности терапии синтетическими БПВП. Однако необходимо проведение дальнейших исследований на больших группах пациентов.

Таким образом, на конгрессе было представлено достаточно много новых данных, которые позволяют оптими-

зировать терапию такого распространенного ревматического заболевания, как РА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Lu L, Choi HK, Schoenfeld SR, et al. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):137. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3507
2. Ajeganova S, Hafström I, Svensson B, et al. Failure to achieve early remission augments risk of mortality in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):140. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5125
3. Svensson B, Schaufelberger C, Telemann A, Theander J. Remission and response to early treatment of RA assessed by the Disease Activity Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:1031–6. doi: 10.1093/rheumatology/39.9.1031
4. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al.; for the BARFOT Study Group. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: A two-year randomised trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3360–70. doi: 10.1002/art.21298
5. Ajeganova S, Svensson B, Hafström I, on behalf of the BARFOT Study Group. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open*. 2014;4:e004259. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004259
6. Emery P, Roy M, Fleischmann RM, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: Twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60:2272–83. doi: 10.1002/art.24638
7. Emery R, Fleischmann R, Xu S, et al. Treatment target status at 6 months and long-term outcomes at 5 years: analysis of methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis in the GO-BEFORE trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):711. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3647
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. 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
10. Verschueren P, de Cock D, Corluy L, et al. Remission induction with DMARD combinations and glucocorticoids is not superior to remission induction with MTX monotherapy and glucocorticoids: week 52 results of the high-risk group from the CARERA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):139. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4018
11. Verschueren P, de Cock D, Corlue L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:27–34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489
12. Verschueren P, de Cock D, Corlue L, et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:29. doi: 10.1186/s13075-015-0611-8
13. De Cock D, Corluy L, Joos R, et al. Low-risk patients also benefit from remission induction treatment in early rheumatoid arthritis: week 52 results from the CARERA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):236. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3984
14. Kuijper T, Luime J, de Jong P, et al. Tapering DMARDs in the TREACH trial – flare rates, sustained remission and radiological progression. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):76. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5218
15. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the TREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:72–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201162
16. De Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomized comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy: 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1331–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204788
17. Bijlsma JW, Welsing PM, Woodworth TG, et al. Rapid and sustained remission in early rheumatoid arthritis (RA) treated to target with tocilizumab, methotrexate, or their combination: the U-ACT- Early Strategy Study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):77. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2287
18. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628
19. Smolen JS, Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of remission: the role of acute phase reactants. *Arthritis Rheum*. 2011;62:43–52. doi: 10.1002/art.27740
20. 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 systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):239. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3396

21. Emery P, Bingham CO, Burmester GR, et al. The first study of certolizumab pegol in combination with methotrexate in DMARD-naïve early rheumatoid arthritis patients led to sustained clinical response and inhibition of radiographic progression at 52 weeks: the C-EARLY randomized, double-blind, controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):712. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1493
22. Emery P, Bingham CO, Burmester GR, et al. Improvements in patient-reported outcomes and workplace and household productivity following 52 weeks of treatment with certolizumab pegol in combination with methotrexate in DMARD-naïve early rheumatoid arthritis patients: results from the C-EARLY randomized, double-blind, controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):712. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1499
23. 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
24. Burmester G, Furst DE, Combe BG, et al. Stringent criteria for low disease activity and remission after 12 month of treatment, and after treatment withdrawal, with abatacept monotherapy, abatacept with methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(Suppl):2468 (abst).
25. Bykerk VP, Burmester GR, Combe BG, et al. On drug and drug-free remission by baseline disease duration in the AVERT trial: abatacept versus methotrexate comparison in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):477. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2071
26. Mehta P, Davy K, Williamson R, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of biologics in DMARD-naïve and DMARD-inadequate responder subjects with rheumatoid arthritis: efficacy and safety. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):239. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2358
27. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
28. Ghti Moghadam M, Vonkeman HE, Ten Klooster PM, et al. Randomized trial of stopping tnF-inhibitors in rheumatoid arthritis patients with stable remission or low disease activity in the Netherlands. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):709. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2388
29. Hernandez MV, Gomez-Puerta JA, Canete JD, et al. Biologic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis on a Spanish registry: predictors of therapy discontinuation due to remission. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):464. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2729
30. Desouches S, Avenel G, Kozyreff M, et al. Experience of spacing and withdrawal of biological agents in rheumatoid arthritis patients in remission: identification of relapse predictive factors. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):470. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3533
31. Okano T, Inui K, Tada M, et al. Medication interval of adalimumab for rheumatoid arthritis patients might be extended after the achievement of low disease activity – KABUKI study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):471. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2609
32. Galloway JB, Kingsley G, Ma M, et al. Optimising treatment with TNF inhibitors in rheumatoid arthritis with different dose tapering strategies: the OPTTIRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):706. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4684
33. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis*. 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206439
34. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al. RETRO – study of reduction of therapy in patients with rheumatoid arthritis in ongoing remission. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):668. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5961
35. Espinosa F, Arce-Salinas CA, Alfaro-Lara R. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of leflunomide vs. methotrexate as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):739. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3431
36. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(прил. 1):64–76 [Nasonov EL. Methotrexate for rheumatoid arthritis – 2015: new facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(Suppl 1):64–76 (In Russ.)].
37. 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]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
38. Levitsky A, Erlandsson M, van Vollenhoven RF, et al. Serum survivin predicts treatment response in active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):224. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3151
39. Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomized trial. *Lancet*. 2009;374:459–66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60944-2
40. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379:1712–20. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60027-0
41. Gu YJ, Jin SD, Wang F, et al. Clinicopathological significance of PI3K, Akt and survivin expression in gastric cancer. *Biomed Pharmacother*. 2014;68:471–5. doi: 10.1016/j.biopha.2014.03.010
42. Chun-Lai T, Murad S, Erlandsson MC, et al. Recognizing rheumatoid arthritis: oncoprotein survivin opens new possibilities: a population-based case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e468. doi: 10.1097/MD.0000000000000468
43. Cregan S, Creevey K, McGarry T, et al. The role of epigenetics in determining the clinical response to methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):897. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1825
44. Neumann E, Lefevre S, Zimmermann B, et al. Rheumatoid arthritis progression mediated by activated synovial fibroblasts. *Trends Mol Med*. 2010;16:458–468. doi: 10.1016/j.molmed.2010.07.004
45. 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
46. 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
47. Hollan I, Vuong TT, Reine TM, et al. Anti-rheumatic therapy reduces syndecan-1 shedding in rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):1011. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3266
48. Lee JJ, Bykerk VP, Dresser GK, et al. Does methotrexate lower serum uric acid levels? Data from the CATCH cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):248. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2595
49. Asai S, Takahashi N, Funahashi K, et al. Effects of concomitant methotrexate on the long-term outcome of knee joint destruction

- in patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):220. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1337
50. Kawasaki T, Okumura N, Mimura T, et al. Hip joint protection and falling numbers of total hip arthroplasties in cases of rheumatoid arthritis: does medication work? *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):1069. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3712
51. Widdifield J, Moura C, Wang Y, et al. The influence of drug exposures on joint surgeries in rheumatoid arthritis patients: cross-provincial comparisons. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):72. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4981
52. Dolan L, Joshi A. A true to life study on effects of switching from oral to subcutaneous methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):1065. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1058
53. Studenic P, Alasti F, Smolen JS, et al. Kidney function and effectiveness of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):453. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5293
54. Conigliaro P, Triggianese P, Sunzini F, et al. Treatment targets with first line biological agents in early and longstanding rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):467. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.6397
55. Lamers-Karnebeek FBG, Jansen T, van Riel P, et al. Ultrasonography as predictor for flare in rheumatoid arthritis patients with low disease activity: nine month results from POET-US-study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):140. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5185
56. Avila MG, Alonso A, Lopez Lasanta M, et al. Long-term follow-up study of biological therapy discontinuation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):475. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4078
57. Hattori Y, Kaneko A, Kida D, et al. Retention rate and discontinuation due to efficacy and safety in Japanese patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab therapy: a multicenter study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):472. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1098
58. 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
59. Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Иммуногенность ингибиторов фактора некроза опухоли α при лечении ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2012;53(прил. 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.)].
60. Ruiz-Esquivé V, Zufferey P, Yagü e J, et al. Relationship between clinical remission and serum levels of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):77. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3444
61. Hammer HB, Bolstad N, Warren DJ, et al. Patients with low serum adalimumab concentrations display poor ultrasonographic response to treatment; results of a follow-up study of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):461. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1328
62. Opris D, Borangiu A, Gudu T, et al. Does serum drug level correlates with ultrasound evaluation in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF antagonists? *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):702. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2844
63. Paredes B, Plasencia C, Pascual-Salcedo D, et al. Influence of optimization of biological therapies on immunogenicity in a cohort of rheumatoid arthritis with low disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):458. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5515
64. Denarie D, Rinaudo M, Thomas T, et al. Methotrexate reduced TNF bioactivity by anti-infliximab antibody prevention in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):459. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3296
65. L'Ami M, Kneepkens E, Kriekkaert 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
66. Gottenberg JE, Morel J, Ravaud P, et al. Tolerance of rituximab, abatacept and tocilizumab in common practice: analysis of the 3 registries of the French society of rheumatology (AIR, ORA AND REGATE). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):78. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3807
67. Ozguler Y, Hatemi G, Ugurlu S, et al. Restarting biologics in patients who developed tuberculosis during anti TNF- α treatment. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):472. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2512
68. Fang L, Liao Z, Lin Z, et al. Safety of adalimumab therapy in HbsAg carriers with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):464. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.6487

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ ПО РЕВМАТОЛОГИИ НА 2016 г.

Ярославль, 29–30 января

Конференция по ревматологии

Москва, 17 февраля

Междисциплинарная школа

«Мультиморбидный пациент в ревматологии»

Место проведения:

115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Организаторы:

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; АРР

Москва, март (даты уточняются)

Междисциплинарная школа

«Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии»

Место проведения:

115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Организаторы:

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; АРР

Москва, 23–25 марта

XIII Школа ревматологов имени академика

В.А. Насоновой

Место проведения:

115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Организаторы:

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; АРР

Казань, 21–23 апреля

«Салиховские чтения».

Спондилоартриты в XXI веке

Место проведения:

ГБОУ ВПО Казанский государственный
медицинский университет Минздрава России
Казань, ул. Бутлерова, 49

Организаторы:

Абдулганиева Диана Ильдаровна

Тел.: 8-432-37-34-84

Москва, 20–21 мая

Профессорский форум

«Ревматология XXI века. Вопросы преподавания»

Место проведения:

115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Организаторы:

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; АРР

Минск, 28–29 мая

III Евразийский конгресс по ревматологии

Организаторы: АРР

Иркутск, 7–8 июля

Конференция по ревматологии

Организаторы:

Меньшикова Лариса Васильевна

Новосибирск, сентябрь (первая декада)

II Академический саммит по ревматологии

Организаторы:

Коненков Владимир Иосифович

Королев Максим Александрович

Санкт-Петербург, 14–17 сентября

Северо-Западная конференция

Организаторы:

Мазуров Вадим Иванович

Москва, 5–7 октября

Реабилитация в ревматологии:

современный взгляд на проблему

Место проведения:

115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Организаторы:

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; АРР

Москва, 19–21 октября

Научно-практическая конференция ревматологов

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Место проведения:

115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Организаторы:

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; АРР

Челябинск, 23–24 ноября

III Съезд ревматологов

Уральского федерального округа

Место проведения: Челябинск, Южноуральский
государственный медицинский университет

Организаторы:

Несмеянова Ольга Борисовна

Москва, 8–9 декабря

Школа «Педиатрическая ревматология»

Место проведения:

115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Организаторы:

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; АРР

Тула, декабрь (вторая-третья декада)

«Насоновские чтения»

Организаторы:

Сороцкая Валентина Николаевна

Сальникова Татьяна Сергеевна

Общие условия

Подробную информацию о каждом мероприятии можно найти на сайте: www.rheumatolog.ru

Регистрация

Зарегистрироваться для участия в мероприятии можно на сайте либо в дни его проведения на месте.

Стоимость участия

Подробнее — в анонсах мероприятий.

Публикация тезисов

В рамках конференций и Евроазиатского конгресса предусмотрена возможность публикации тезисов научных работ.

Условия публикации и требования к оформлению работ изложены на сайте.

Выступление с докладом

При подаче заявки на публикацию тезисов можно заявить данную работу в виде устного доклада.

Решение о включении доклада в научную программу принимается Оргкомитетом после рассмотрения всех заявок.

Контакты

Вопросы, на которые вы не нашли ответа на сайте мероприятия, можно задать по телефонам:

+7 (499) 614-44-76, +7 (499) 614-44-90 или по электронной почте: sokrat@irramn.ru

Контакты по оформлению договоров и финансовым вопросам

Филимонов Тимофей Анатольевич

e-mail: filimonov@irramn.ru

тел./факс: +7 (499) 614-01-24

Родионова Тамара Михайловна

e-mail: arevm@mail.ru

тел./факс: +7 (495) 725-13-79
