

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2016 (54) 3

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Ю.А. Олюнин — д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

V.N. Amirdzhanova — DM, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

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

Б.С. Белов — д.м.н., Москва, Россия

Е.А. Галушко — д.м.н., Москва, Россия

Л.Н. Денисов — д.м.н., Москва, Россия

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

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

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

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

Т.В. Попкова — д.м.н., Москва, Россия

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

А.В. Смирнов — д.м.н., Москва, Россия

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

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

Иностранные члены редколлегии:

Т. Бардин — профессор, Париж, Франция

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

А. Гаспарян — профессор, Бирмингем, Великобритания

Н. Дамьянов — профессор, Белград, Сербия

М. Кутоло — профессор, Генуя, Италия

Дж.С. Смолен — профессор, Вена, Австрия

Е. Файст — ассистент профессора, Берлин, Германия

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova — Professor, DM, Moscow, Russia

E.N. Aleksandrova — DM, Moscow, Russia

L.I. Alekseeva — DM, Moscow, Russia

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

R.M. Balabanova — Professor, DM, Moscow, Russia

A.A. Baranov — Professor, DM, Yaroslavl, Russia

B.S. Belov — DM, Moscow, Russia

E.A. Galushko — DM, Moscow, Russia

L.N. Denisov — DM, Moscow, Russia

D.E. Karateev — DM, Moscow, Russia

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

Yu.V. Murav'ev — Professor, DM, Moscow, Russia

I.P. Nikishina — PhD, Moscow, Russia

T.V. Popkova — DM, Moscow, Russia

T.M. Reshetnyak — Professor, DM, Moscow, Russia

A.V. Smirnov — DM, Moscow, Russia

N.A. Shostak — Professor, DM, Moscow, Russia

Sh.F. Erdes — Professor, DM, Moscow, Russia

Foreign members of the Editorial Board:

T. Bardin — Professor of Medicine, Paris, France

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

A. Gasparyan — Professor of Medicine, Birmingham, UK

N. Damianov — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia

M. Cutolo — Professor of Medicine, Genoa, Italy

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

E. Feist — Professor Assistant, Berlin, Germany



Фото на обложке:

Салугина С.О.,
Фёдоров Е.С.,
Кузьмина Н.Н.,
Каменец Е.А.,
Захарова Е.Ю.

«Аутовоспалительные за-
болевания в ревматоло-
гии — российский опыт».
Кожные изменения
у больных с ББ

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,
2016;54(3):240–377
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Тел.: (495) 926-7814
Отпечатано в типографии «Логан»
Тираж — 3000 экз.
Подписной индекс в агентстве «Роспечать»
36 896

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация.	244
<i>Алекберова З.С.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус.	247
<i>Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Баринов А.Н., Барулин А.Е., Давыдов О.С., Данилов А.Б., Журавлева М.В., Заводовский Б.В., Копенкин С.С., Кукушкин М.Л., Парфенов В.А., Страхов М.А., Тюрин В.П., Чичасова Н.В., Чорбинская С.А.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг.	266
<i>Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.</i>	
Аутовоспалительные заболевания в ревматологии — российский опыт.	271
<i>Салугина С.О., Фёдоров Е.С., Кузьмина Н.Н., Каменец Е.А., Захарова Е.Ю.</i>	
Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой.	281
<i>Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Александрова Е.Н., Алксанкин А.П., Асеева Е.А., Насонов Е.Л.</i>	
Миозит, ассоциированный со злокачественными опухолями.	289
<i>Антелава О.А., Хелковская-Сергеева А.Н., Чичасова Н.В., Раденска-Лоповок С.Г., Глухова С.И.</i>	
Динамика структурно-функциональных показателей состояния артерий миокарда у больных ревматоидным артритом при лечении метотрексатом и гидроксихлорохином на протяжении 4-летнего периода наблюдения.	299
<i>Петров А.В., Заяева А.А., Матвеева Н.В.</i>	
Взаимосвязь ультразвуковых признаков воспаления суставов и рентгенологического прогрессирования у пациентов с ревматоидным артритом.	304
<i>Алексеева О.Г., Северинова М.В., Смирнов А.В., Демидова Н.В., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Глухова С.И., Волков А.В., Насонов Е.Л.</i>	
Динамические изменения индекса активности и суммарного индекса тяжести у больных системной склеродермией и интерстициальным поражением легких за 5-летний период наблюдения.	312
<i>Овсянникова О.Б., Ананьева Л.П., Лесняк В.Н., Конева О.А., Старовойтова М.Н., Десинова О.В.</i>	
Вирусные гепатиты В и С как коморбидная патология при ревматических заболеваниях: анализ данных клиники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за 4 года.	318
<i>Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Щурган А.В., Абрамкин А.А., Воробьева Л.Д., Буханова Д.В.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров.	324
<i>Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л.</i>	

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Влияние коморбидных психических расстройств на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом.	339
<i>Абрамкин А.А.</i>	

ОБЗОРЫ

Перспективы применения ингибиторов интерлейкина 17 — нового класса препаратов для таргетной терапии псориатического артрита.	346
<i>Коротяева Т.В.</i>	
Лечение IgG4-связанного заболевания.	352
<i>Сокол Е.В., Васильев В.И.</i>	

ДИСКУССИЯ

Несвоевременные мысли о применении генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях.	361
<i>Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А.</i>	

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Комментарий к статье И.З. Гайдуковой и соавт. «Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов)».	367
<i>Каратеев А.Е.</i>	

ИНФОРМАЦИЯ

«Обострения» при аксиальном спондилоартрите.	370
<i>Эрдес Ш.Ф.</i>	
Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» №16 от 26 марта 2016 г.	372

НЕКРОЛОГ

Фаина Ивановна Шеменёва.	376
-------------------------------	-----

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Behcet's disease: ethnos and familial aggregation 244
Alekberova Z.S.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. 247
*Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E., Alekseeva L.I., Barinov A.N.,
Barulin A.E., Davydov O.S., Danilov A.B., Zhuravleva M.V., Zavodovsky B.V., Kopenkin S.S.,
Kukishkin M.L., Parfenov V.A., Strakhov M.A., Tyurin V.P., Chichasova N.V., Chorbinskaya S.A.*

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Trends in the incidence of rheumatic diseases in the adult population of Russia over 2010–2014 266
Balabanova R.M., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.
- Autoinflammatory diseases in rheumatology: Russian experience 271
Salugina S.O., Fedorov E.S., Kuzmina N.N., Kamenets E.A., Zakharova E.Yu.
- Dual therapy with biologicals in patients with systemic lupus erythematosus. 281
Mesnyankina A.A., Solovyev S.K., Aleksandrova E.N., Aleksankin A.P., Aseeva E.A., Nasonov E.L.
- Myositis associated with malignant tumors 289
Antelava O.A., Khelkovskaya-Sergeeva A.N., Chichasova N.V., Radenska-Lopovok S.G., Glukhova S.I.
- Time course of structural and functional changes in the myocardial arteries of patients with rheumatoid arthritis treated
with methotrexate and hydroxychloroquine during a 4-year follow-up period 299
Petrov A.V., Zayaeva A.A., Matveeva N.V.
- Association between ultrasound signs of joint inflammation and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. 304
*Alekseeva O.G., Severinova M.V., Smirnov A.V., Demidova N.V., Aleksandrova E.N.,
Novikov A.A., Luchikhina E.L., Karateev D.E., Glukhova S.I., Volkov A.V., Nasonov E.L.*
- Changes of activity index and total severity index in patients with systemic sclerosis
and interstitial lung disease over a 5-year follow-up period 312
Ovsyannikova O.B., Ananyeva L.P., Lesnyak V.N., Koneva O.A., Starovoitova M.N., Desinova O.V.
- Viral hepatitis B and C as comorbidity in rheumatic diseases: Analysis of the data
of the V.A. Nasonov Research Institute of Rheumatology Clinic over 4 years 318
Karateev A.E., Gontarenko N.V., Tsurgan A.V., Abramkin A.A., Vorobyeva L.D., Bukhanova D.V.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21st CENTURY

- Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: Role of molecular and cellular biomarkers 324
Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L.

YOUNG SCIENTISTS FORUM

- Impact of comorbid mental disorders on the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis 339
Abramkin A.A.

REVIEWS

- Prospects for using interleukin-17 inhibitors, a new class of drugs for targeted therapy of psoriatic arthritis 346
Korotaeva T.V.
- Treatment of IgG-related disease 352
Sokol E.V., Vasilyev V.I.

DISCUSSION

- Tardy ideas on the use of biological agents in rheumatic diseases 361
Muravyev Yu.V., Muravyeva L.A.

LETTER TO THE EDITOR

- Commentary on the paper «Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment
of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety
(draft guidelines of the Expert Spondyloarthritis Diagnosis and Treatment Group)» by I.Z. Gaidukova et al. 367
Karateev A.E.

INFORMATION

- «Flares» in axial spondyloarthritis 370
Erdes Sh.F.
- March 26, 2016 Minutes No. 16 of the Rheumatology Task Force Meeting,
Expert Council, Ministry of Health of the Russian Federation 372

OBITUARY

- Faina Ivanovna Shemenova. 376

Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация

Алекберова З.С.

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

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

Контакты: Земфира Садуллаевна Алекберова;
sokrat@iramn.ru

Contact: Zemfira Alekberova;
sokrat@iramn.ru

Поступила 01.04.16

Семейная агрегация (повторные случаи заболевания в семьях пробандов) рассматривается как аргумент в пользу генетической природы болезни Бехчета (ББ). Результаты опроса 180 больных с ББ в трех этнических группах показали, что повторные случаи рецидивирующего афтозного стоматита (РАС) имелись в 54 семьях (30%): чаще — среди дагестанцев ($n=32$), реже — у чеченцев ($n=12$) и у русских ($n=10$). Таким образом, родственники пробанда с РАС должны быть включены в группу риска по ББ.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; сиблинги; афтозный стоматит; семейная агрегация; этническая принадлежность.

Для ссылки: Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):244–246.

BEHCET'S DISEASE: ETHNOS AND FAMILIAL AGGREGATION

Alekberova Z.S.

Familial aggregation (repeated cases of the disease in the families of probands) is considered as an argument in favor of the genetic nature of Behcet's disease (BD). The results of a survey of 180 patients with BD in three ethnic groups indicated that there were repeated cases of recurrent aphthous stomatitis (RAS) in 54 (30%) families: more commonly among Dagestanis ($n=32$), less commonly in Chechens ($n=12$) and Russians (10). Thus, the relatives of the RAS proband should be included in a group at risk for BD.

Key words: Behcet's disease; siblings; aphthous stomatitis; familial aggregation; ethnicity.

For reference: Alekberova ZS. HLA-B5/51 genotype: Behcet's disease: ethnos and familial aggregation. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):244–246 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-244-246>

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит с мультиорганным поражением. Семейная агрегация (повторные случаи ББ в семьях пробандов), наряду с особой географической распространенностью по ходу Великого шелкового пути и ассоциацией с HLA-B51, чаще всего рассматривается как свидетельство генетической предрасположенности к ББ [1, 2].

Первые сведения о случаях семейной агрегации при ББ принадлежат R. Mason и C. Barnes. В 1969 г. они описали две семьи, в одной из которых ББ страдали трое братьев, в другой — мать и дочь [3].

Спустя почти 10 лет японские ученые обратили внимание на то, что 10 больных с ББ (из 226 обследованных) были из пяти семей [4].

В большом эпидемиологическом исследовании, проведенном в Корее, было установлено, что у 410 пациентов с ББ из 55 семей имелись повторные случаи заболевания: чаще — у матерей пробандов (54,5%) и значительно реже — у отцов (18,2%). У сиблингов (брат или сестра) частота семейной агрегации составила 32,7% [5].

На 8-й международной конференции по ББ (1998) Ch. Zouboulis в сообщении, посвященном эпидемиологии заболевания, подчеркнул, что встречаемость семейной агрегации (полного типа или отдельных признаков ББ) колеблется от нулевой в Греции до 7,4% в Германии [6].

Работ, касающихся семейных случаев ББ, немного. Наиболее подробно эта проблема исследована в Турции. A. Gul и соавт. [1], используя детальный опросник, позволяющий изучить родословные больных, обследовали 170 амбулаторных пациентов. Повторные случаи ББ имелись в 51 (18%) семье, чаще у сиблингов. Высокая частота повторных случаев заболевания у сиблингов и их родителей прослежена среди детей пробандов с ББ [7]. Данные о повторных случаях заболевания в семьях пациентов с ББ, проживающих на территории России, отсутствуют.

Цель нашего исследования — изучить частоту семейной агрегации у больных ББ в трех группах: этнических дагестанцев, чеченцев и русских.

Нами было опрошено 180 больных ББ (пробандов), наблюдаемых амбулаторно или стационарно в период с 2011 по 2014 г. Распределение больных по этнической принадлежности было следующим: 86 дагестанцев, 34 чеченца и 60 русских. Диагноз ББ верифицировался в соответствии с международными критериями ISGBD [8]. Средний возраст больных ББ составил $30,7 \pm 9,6$ года, средняя длительность заболевания — $8,8 \pm 10,1$ года. У каждого пробанда брали интервью по специальному опроснику с целью уточнения родословного дерева и симптомов ББ у родственников.

Полученные результаты показали, что пациенты могли определенно указать лишь наличие рецидивов стоматита среди своих родителей, братьев и сестер, нередко — у кузин и кузенов, тетушек и другой родни.

Поскольку язвенное поражение слизистой оболочки ротовой полости является облигатным и чаще всего первым симптомом ББ, мы сочли возможным рассматривать его как проявление неполного варианта заболевания, при условии что рецидивы возникали более трех раз в год. Заметим, что Н. Ideguchi и соавт. в статье, вышедшей в 2011 г. [9], описывают ряд таких тенденций в течении ББ, как учащение неполных вариантов и снижение числа тяжелых форм ББ.

Результаты опроса 180 пациентов с ББ показали, что повторные случаи рецидивирующего афтозного стоматита (РАС) имелись в 54 (30%) семьях: чаще — среди дагестанцев ($n=32$; 37%), реже у чеченцев ($n=12$; 22%) и у русских ($n=10$; 18,5%). Таким образом, в дагестанских семьях частота повторных случаев РАС была в 2 раза выше, чем в двух других этнических группах.

Следующий вопрос, который представляет интерес, касался степени родства пробанда с членами семьи, у которых отмечались повторные случаи РАС. В таблице представлена частота РАС у членов семей пробандов с ББ.

У сиблингов повторные случаи РАС встречались чаще, чем у других родственников (см. таблицу). В некоторых семьях РАС имели несколько ее членов. Это так называемый кластерный вариант семейной агрегации [10].

В семьях 13 пробандов с ББ имелись следующие кластерные варианты: брат—отец ($n=3$), брат—сестра ($n=3$), брат—сын ($n=1$), отец—дядя ($n=2$), мать—отец ($n=1$), мать—дочь ($n=1$), дочь—сын ($n=1$), дочь—сестра ($n=1$). В трех семьях РАС наблюдался у трех их членов:

- мать—брат—дядя,
- мать—сын—дочь,
- брат—отец—дядя.

Таким образом, во всех этнических группах наблюдались повторные случаи РАС, при этом не у одного родственника, а у нескольких.

Интерес к семейной агрегации при ББ прослеживается на протяжении многих лет. Об этом свидетельствует хотя бы тот факт, что в двух из 15 известных вариантов классификационных критериев ББ семейная агрегация фигурировала как малый критерий заболевания. Напомним, что первые классификационные критерии ББ были предложены в 1946 г. в США (Н. Curth) [11].

В 1969 г. почти одновременно выходят два варианта классификационных критериев ББ; авторами одного из

них были R. Mason и С. Barnes (Великобритания) [3]. Они выделяют большие и малые критерии.

В число *больших критериев* вошли:

- язвы в ротовой полости,
- язвы гениталий,
- поражение глаз,
- поражение кожи.

К *малым критериям* отнесены:

- желудочно-кишечные проявления,
- кардиоваскулярные проявления,
- тромбофлебит,
- артрит,
- поражение ЦНС,
- случаи заболевания в семьях.

Диагноз считался достоверным при наличии трех больших и двух малых критериев.

В 1986 г. N. Dilsen и соавт. (Турция) предложили свой вариант классификационных критериев ББ [12], в которых «наличие ББ у других членов семьи» тоже рассматривалось как малый критерий.

К сожалению, в международных классификационных критериях ISGBD (1990), наиболее широко используемых при верификации диагноза ББ [8], исключены не только семейная агрегация, но и все малые критерии заболевания, отражающие органную патологию.

Семейная агрегация при ББ наблюдается в разных этнических группах с различной частотой [10]. В Турции она составляет 18,2%, в Корее — 15,4%, в Иране — 15,5%, что значительно выше, чем в Китае (2,6%), Японии (2,2%) и европейских странах (1%) [13].

В нашей работе повторные случаи РАС зафиксированы у родственников 54 (30%) больных ББ, относившихся к трем этническим группам: 32 из этих 54 пробандов оказались дагестанцами, 12 — чеченцами и 10 — русскими.

По мнению ряда авторов, семейные формы ББ чаще всего встречаются у сиблингов (9,1%), что согласуется с нашими результатами. Повторные случаи РАС у сиблингов (брат и сестра; $n=21$) встречались чаще (в 38,8% случаев), чем у других родственников пробанда.

При сопоставлении частоты случаев семейной агрегации при ББ в разных регионах оказалось, что она колеблется в широких пределах.

Даже внутри одной страны значение этого показателя в работах разных авторов существенно различается. Например, в Турции Т. Akpolat и соавт. [14] наблюдали семейную агрегацию в 8,7%, а P. Feeta и соавт. [10] — в 18,2% случаев.

Большим числом наблюдений располагают F. Shahram и соавт. [15]. При обследовании в Иране 1242 больных с ББ в семьях 68 (5,5%) пробандов были повторные случаи заболевания; в 72% случаев это были родственники первой степени родства (родители, дети, близнецы). Столь значительный разброс частоты (от 1 до 18%) семейных форм ББ может быть обусловлен рядом причин: применением разных методов при сборе данных или сроками наблюдений. Напомним, что самому Х. Бехчету понадобилось 17 лет, чтобы признать трехсимптомный комплекс самостоятельным заболеванием. Известно, что офтальмологическая патология присоединяется к афтозному стоматиту на 3–4-м году заболевания, а язвы гениталий могут рецидивировать всего два-три раза за весь период болезни.

Частота РАС у членов семей
54 пробандов с ББ

Степень родства	Число больных, n (%)
Отец	13 (24)
Мать	11 (20,3)
Сиблинг:	
брат	13 (24)
сестра	8 (14,8)
Сын	2 (3,7)
Дочь	7 (12,9)

Представляется, что на частоту семейной агрегации могут влиять разные факторы, такие как этнос (а не страна проживания пробанда), родственные браки, имеющие место среди определенных этнических групп, возможность проводить исследования в многодетных семьях, где выше вероятность выявить ББ у близнецов или сиблингов.

Мы наблюдаем семью, где имеются повторные случаи ББ у сиблингов (этнических дагестанцев): младший брат (1984 г. р.) имеет полный вариант ББ со следующим генотипом HLA I класса: A9, 10 (26); B51, 8; CW2, 6; BW4, 6. У второго брата (1983 г. р.) на момент обследования отмечаются только PAC и следующий генотип HLA I класса: A2, 10 (26); B8, 12; т. е. отсутствуют B51; CW5, 7; BW4, 6.

Сочетание HLA-B51 и -A26 аллелей, возможно, определило достоверность диагноза ББ по критериям ISGBD у младшего брата [8]. Второй брат страдает PAC всего три года и должен быть включен в группу риска по ББ.

В заключение следует сказать, что мы разделяем точку зрения других авторов [2], что семейная агрегация по-прежнему остается одним из аргументов, свидетельствующих о генетической природе ББ.

Нельзя не согласиться также с мнением известного турецкого ученого А. Gul [1], что сиблингов и других родственников больных ББ с изолированными язвами в полости рта следует включать в группу риска и наблюдать длительно, чтобы в будущем определить, являются ли эти субъекты носителями гена предрасположенности к ББ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Gul A, Jnane M, Ocul L, et al. Familial aggregation on Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:622-5. doi: 10.1136/ard.59.8.622
2. Kay T. Genetics of Behcet's disease. *Pathol Res Intern.* 2012; id 912589. P.6.
3. Mason R, Barnes S. Behcet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1969;28:95-103. doi: 10.1136/ard.28.2.95
4. Aoki K, Ohno S, Ohguchi M, et al. Familial Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol.* 1978;22:72-5.
5. Lee S, Bang D, Lee E, et al. Behcet's disease. Textbook end atlas. Berlin: Springer Verlag; 2001. P. 17.
6. Zouboulis Ch. In: 8th International Congress on Behcet's disease. Reggio Emilia; 1998. P. 41.
7. Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B, et al. Familial aggregation in Behcet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr.* 1999;135:89-93. doi: 10.1016/S0022-3476(99)70333-1
8. International Study group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet.* 1990;335:1078-80.
9. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, et al. Characteristics of vascular involvement in Behcet's disease in Japan a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheum.* 2011;29 Suppl 67:47-53.
10. Fietta P. Behcet's disease: familial clustering and immunogenetics. *Clin Rheumatol.* 2005;23(4 Suppl 38):96-105.
11. Curth HO. Recurrent genito-oral aphthosis and uveitis with hypopion (Behcet's syndrome). *Arch Dermat Syph.* 1946;54:179-96. doi: 10.1001/archderm.1946.01510370063005
12. Dilsen N, Konice M, Aral O. Our diagnostic criteria for Behcet's disease — an overview. In: Lehner T, Barnes C. Recent advance in Behcet's disease. *Jnt Congr.* 1986;ser.103:177-80.
13. Zouboulis C. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Intern.* 1999;150(6):488-98.
14. Akpolat T, Koc Y, Yeniy Y, et al. Familial Behcet's disease. *Eur J Med.* 1992;1(7):391-5.
15. Shahram F, Chams C, Davatchi F, et al. Familial study in Behcet's disease, analysis of 1242 patients In: 8th International Congress on Behcet's disease. Reggio Emilia; 1998. P. 103.

Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус

Насонов Е.Л.^{1,2}, Яхно Н.Н.², Каратеев А.Е.¹, Алексеева Л.И.¹, Баринов А.Н.², Барулин А.Е.³,
Давыдов О.С.⁴, Данилов А.Б.², Журавлева М.В.², Заводовский Б.В.⁵, Копенкин С.С.⁶,
Кукушкин М.Л.⁷, Парфенов В.А.², Страхов М.А.⁶, Тюрин В.П.⁸, Чичасова Н.В.², Чорбинская С.А.⁹

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; ³ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический психоневрологический центр

им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; ⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт

клинической и экспериментальной ревматологии» ФАНО России, Волгоград, Россия; ⁶ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет

им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁷ФГБНУ «Научно-исследовательский институт

общей патологии и патофизиологии» РАН, Москва, Россия; ⁸ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр

им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр»

Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³400131 Волгоград, площадь Павших борцов, 1; ⁴115419 Москва, ул.

Донская, 43; ⁵400138 Волгоград, ул. им. Землячки, 76; ⁶117997 Москва, ул. Островитянова, 1; ⁷125315

Основное проявление заболеваний суставов и позвоночника, таких как остеоартроз, неспецифическая боль в спине, ревматологическая патология околосуставных мягких тканей, — скелетно-мышечная боль (СМБ). Она приводит к значительным страданиям, временной и стойкой потере трудоспособности миллионов жителей нашей страны. Эти люди нуждаются в адекватной медицинской помощи, и прежде всего — в быстром и максимально полном обезболивании. К сожалению, в этой области медицины приходится видеть серьезные проблемы. Отсутствие единого подхода и преемственности в лечебном процессе, недостаточные знания о современной концепции патогенеза СМБ и возможностях ее терапии могут существенно затруднять работу практикующих врачей.

20 июня 2015 г. в Москве состоялось совещание российских экспертов, представляющих различные медицинские специальности и обсудивших вопросы оптимизации тактики лечения СМБ. По итогам совещания были выделены основные положения, касающиеся теоретических и практических аспектов СМБ, а также предложен алгоритм лечения этой патологии. Представляется, что использование этого алгоритма позволит облегчить работу практикующих врачей, повысить эффективность и безопасность анальгетической терапии.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль; остеоартроз; неспецифическая боль в спине; анальгетическая терапия; междисциплинарный консенсус.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–265.

GENERAL PRINCIPLES OF TREATMENT FOR MUSCULOSKELETAL PAIN: INTERDISCIPLINARY CONSENSUS

Nasonov E.L.^{1,2}, Yakhno N.N.², Karateev A.E.¹, Alekseeva L.I.¹, Barinov A.N.²,
Barulin A.E.³, Davydov O.S.⁴, Danilov A.B.², Zhuravleva M.V.², Zavadovsky B.V.⁵, Kopenkin S.S.⁶,
Kukishkin M.L.⁷, Parfenov V.A.², Strakhov M.A.⁶, Tyurin V.P.⁸, Chichasova N.V.², Chorbinskaya S.A.⁹

The main manifestation of joint and spine diseases, such as osteoarthritis, nonspecific back pain, and soft tissue rheumatic disorders, is musculoskeletal pain (MSP). It leads to considerable morbidity as well as temporary and permanent disability in millions of people of our country. These people need adequate medical care and most significantly a prompt and maximally complete analgesia. Unfortunately, serious problems are being faced in this field of medicine. The lack of a unified approach or continuity in the therapeutic process, inadequate knowledge of the pathogenesis of MSP and of the possibilities of its therapy may substantially hamper the work of practitioners.

The meeting of Russian experts who were represented in different medical specialties and discussed the optimization of MSP treatment policy was held in Moscow on 20 June 2015. According to the results of the meeting, the authors identified the main points regarding the theoretical and practical aspects of MSP and also proposed an algorithm for the treatment of this pathology. It seems that the use of this algorithm will be able to facilitate the work of practitioners and to enhance the efficiency and safety of analgesic therapy.

Key words: musculoskeletal pain; osteoarthritis; nonspecific back pain; analgesic therapy; interdisciplinary consensus.

For reference: Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):247–265 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>

Председатели:

Академик РАН **Насонов Е.Л.** — директор ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», зав. кафедрой ревматологии Института профессионального образования (ИПО) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, докт. мед. наук, профессор.

Академик РАН **Яхно Н.Н.** — заведующий научно-исследовательским отделом неврологии научно-исследовательского центра, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета, директор научно-образовательного клинического центра неврологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», президент Российского общества по изучению боли, докт. мед. наук, профессор.

Участники:

Кукушкин М.Л. — руководитель лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии РАН, ответственный секретарь Российского общества по изучению боли, докт. мед. наук, профессор; **Тюрин В.П.** — главный терапевт Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, заместитель заведующего кафедрой внутренних болезней ИУВ НМХЦ им. Н.И. Пирогова,

Москва, ул. Балтийская, 8;
¹105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;
²121359 Москва, улица Маршала Тимошенко, 21

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia;
⁴Z.P. Solovyev Research and Practical Center of Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ⁵Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Federal Agency of Scientific Organizations of Russia, Volgograd, Russia;
⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
⁷Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;
⁸N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁹Training and Research Medical Center, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia
¹⁰34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ¹¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ¹²1, Fallen Fighters Square, Volgograd 400131; ¹³43, Donskaya St., Moscow 115419; ¹⁴76, Zemlyachka St., Volgograd 400138; ¹⁵1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ¹⁶8, Baltiyskaya St., Moscow 125315; ¹⁷70, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow 105203; ¹⁸21, Marshal Timoshenko St., Moscow 121359

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aeakaratee@rambler.ru

Contact: Andrei Karateev;
aeakaratee@rambler.ru

Поступила 14.04.16

ва, заслуженный врач РФ, докт. мед. наук, профессор; **Журавлева М.В.** – главный клинический фармаколог Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», докт. мед. наук, профессор; **Парфенов В.А.** – заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, директор клиники нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», докт. мед. наук, профессор; **Данилов А.Б.** – профессор кафедры нервных болезней ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», докт. мед. наук, профессор; **Чорбинская С.А.** – заведующая кафедрой семейной медицины и заместитель директора по учебной работе Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации, докт. мед. наук, профессор; **Чичасова Н.В.** – профессор кафедры ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», докт. мед. наук, профессор; **Алексеева Л.И.** – заведующая лабораторией остеоартроза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук, профессор; **Барулин А.Е.** – заведующий курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», докт. мед. наук, профессор; **Заводовский Б.В.** – заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии», докт. мед. наук, профессор; **Каратеев А.Е.** – заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук; **Баринев А.Н.** – старший научный сотрудник клиники нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», канд. мед. наук, доцент; **Копенкин С.С.** – доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», канд. мед. наук; **Страхов М.А.** – доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», канд. мед. наук; **Давыдов О.С.** – ведущий научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения г. Москвы», канд. мед. наук.

Заболевания, характеризующиеся развитием скелетно-мышечной боли (СМБ), представляют собой одну из главных медицинских и социальных проблем. Эта патология – источник страданий и социальных потерь для миллионов людей, одна из наиболее частых причин кратковременной или стойкой утраты трудоспособности и серьезное бремя для государства и общества, вынужденных тратить огромные средства на диагностику, лечение и содержание больных [1–10].

Основными болезнями, вызывающими СМБ, являются неспецифическая боль в спине (НБС) [11–13], остеоартроз (ОА) [14–16] и ревматологическая патология околосуставных мягких тканей (РПОМТ) – тендиниты, бурситы, теносиновиты разной локализации [17–19]. Эти нозологические формы чрезвычайно распространены в современной популяции, а их лечение относится к сфере профессиональных обязанностей многих медицинских специалистов – терапевтов, ревматологов, неврологов, травматологов-ортопедов и физиотерапевтов.

Главное направление терапии этих заболеваний – эффективный контроль СМБ. Следует отметить, что СМБ, независимо от этиологического фактора, возникает и развивается в соответствии с едиными патогенетическими закономерностями [1, 20–23]. Так, в патогенезе СМБ всегда присутствуют элементы воспалительного процесса (в том числе протекающего субклинически), вовлечение связочного аппарата, стойкое напряжение мышц, нарушения биомеханики, недостаточность антиноцицептивных меха-

низмов и признаки периферической и центральной сенситизации. Это определяет единый спектр лекарственных средств, который применяется для лечения СМБ, независимо от ее этиологии: парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды, миорелаксанты, локально вводимые глюкокортикоиды (ГК), средства, снижающие проявления центральной сенситизации (антидепрессанты, габапентиноиды) [1, 3, 20, 24, 25].

К сожалению, до настоящего времени не существует единого подхода к терапии СМБ, хотя необходимость в его разработке явно назрела. Представители разных специальностей и различных медицинских направлений нередко имеют свое представление о лечении СМБ, поэтому столь часто приходится видеть серьезные расхождения в терапевтических подходах: в одном случае упор делается на «интервенционную» технику, в другом – на системное назначение лекарств, в третьем – на нетрадиционные методы (мануальная терапия, акупунктура, гомеопатия и т. д.).

В России до настоящего времени используется «эмпирический» подход к проведению анальгетической терапии, что связано с отсутствием четких представлений о «точках приложения» препаратов с разным механизмом действия. Так, некоторые врачи ограничивают терапию СМБ назначением одного типа анальгетиков (чаще всего НПВП), а другие сразу назначают комплекс препаратов, включая НПВП, миорелаксанты, «хондропротекторы», локальное введение ГК и гиалуроновой кислоты и т. д. Такая тактика, с од-

ной стороны, может приводить к недостаточной эффективности, а с другой — к неоправданным затратам и повышению риска лекарственных осложнений.

Нужно учесть, что подавляющее большинство пациентов с СМБ вынуждены обращаться не к «узким специалистам», а к врачам общей практики, которые имеют минимум времени для решения вопроса о выборе тактики лечения. Для врачей общей практики особенно важно иметь четкий алгоритм проведения терапии СМБ, основанный на едином понимании патогенеза этого страдания и едином подходе к его лечению.

Настоящее совещание проводилось по инициативе Российского общества по изучению боли, Ассоциации ревматологов России, Ассоциации травматологов-ортопедов России для разработки единого диагностического и терапевтического подхода к лечению СМБ. На основании проведенного обсуждения эксперты приняли ряд основных положений, касающихся лечения СМБ.

СМБ — это боль, связанная с физической нагрузкой и вызванными этой нагрузкой повреждением и асептическим воспалением различных мягкотканых элементов опорно-двигательного аппарата. СМБ характеризуется четкой локализацией и связана с движением определенной анатомической структуры.

Целесообразно отделить понятие СМБ от боли, связанной с онкологическими и инфекционными заболеваниями структур опорно-двигательного аппарата (хотя при этой патологии появление боли также связано с активацией периферических болевых рецепторов), а также заболеваниями, при которых появление боли связано с дисфункцией ноцицептивной системы (фибромиалгия), поскольку при этой патологии отсутствует прямая связь с функциональной активностью (движением).

Общие положения

- СМБ является мультидисциплинарной проблемой, имеющей серьезное медицинское и социальное значение.
- Лечение СМБ нередко требует совместных усилий представителей различных медицинских специальностей. Эффективная преемственность терапии возможна лишь при наличии единого представления о патогенезе СМБ и последовательном, четко обоснованном комплексном применении препаратов и немедикаментозных методов с различным механизмом анальгетического действия.

Пояснение. Заболевания опорно-двигательной системы, основным проявлением которых является СМБ, занимают в России третье место после болезней органов дыхания и травм/отравлений по числу дней временной нетрудоспособности. Хронические болезни суставов и позвоночника являются важнейшей причиной инвалидизации жителей нашей страны, уступая по этому показателю лишь кардиоваскулярной и онкологической патологии. По данным на 2012–2013 гг. число пациентов с нозологическими формами, относящимися к XIII классу Международной классификации болезней (МКБ), составило 16,5 млн человек, увеличившись в 2000-е годы на 30% [26, 27].

Пациенты с СМБ (НБС, ОА и РПОМТ) составляют важнейший контингент лиц, обращающихся к врачам общего профиля и представителям отдельных медицинских

специальностей. По результатам анкетирования 2102 врачей, работающих в России и странах СНГ, проведенного в ходе исследования КОРОНА-2, на приеме ревматологов эти пациенты составляют свыше 90%, неврологов — 54,2%, травматологов — 60,0%, врачей общего профиля — 34,3% [28].

На необходимость комплексного подхода и взаимодействия врачей разных специальностей при лечении СМБ указывают ведущие мировые эксперты. Так, эти положения включены в международные рекомендации по лечению больных ОА и НБС [1, 29–31].

Основные принципы лечения скелетно-мышечной боли

- Успех лечения СМБ (купирование острой боли и предотвращение формирования хронического болевого синдрома) напрямую зависит от времени начала терапии, поэтому следует начинать ее как можно раньше.
- В случае острой СМБ инструментальные и лабораторные методы имеют вспомогательное значение; основным показанием для их использования являются симптомы, указывающие на наличие угрожающих жизни заболеваний и патологических состояний («красные флажки»).
- Назначение анальгетических препаратов с различным механизмом действия должно быть основано на диагностике основных элементов патогенеза СМБ: локального воспаления, мышечного напряжения, нарушений биомеханики, центральной сенситизации.

Пояснение. Изучение причин развития хронической боли показывает существенное значение таких факторов, как выраженность болевых ощущений в дебюте заболевания, а также тревожность и депрессия, возникающие на фоне опасений рецидива боли [1, 20, 32–34]. Очевидно, что эффективный контроль острой или рецидивирующей боли способен существенно снизить вероятность формирования хронической боли. Поэтому эффективному лечению острой боли придается столь большое значение: оно должно быть активным и основываться на принципе патогенетического воздействия.

Важно отметить, что при НБС, ОА и РПОМТ точная диагностика, основанная на инструментальных методах (рентгенография, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография и т. д.), не оказывает существенного влияния на выбор консервативной терапии. Это связано с отсутствием четкой корреляции между характером структурных изменений и выраженностью боли [35]. Серия клинических и наблюдательных исследований показывает отсутствие различий в результатах лечения у пациентов с НБС, которое назначалось на основании «точной» инструментальной диагностики или только после физического осмотра [36, 37].

Поэтому лечение СМБ следует начинать как можно быстрее, не теряя времени на инструментальную диагностику. При этом следует помнить, что симптоматическое лечение СМБ не может заменить патогенетическую терапию основного заболевания. Купирование боли, если оно необходимо, должно проводиться параллельно с обследованием. При этом принципиальное зна-

чение имеет определение симптомов, которые могут свидетельствовать о наличии угрожающего жизни заболевания или патологического состояния, при котором приоритетной должна быть патогенетическая или этиотропная, а не симптоматическая терапия (см. «Алгоритм» в конце статьи).

Воспаление является универсальным механизмом развития острой и хронической боли. Именно воспаление выступает в роли важнейшего фактора, который обуславливает постоянную стимуляцию и повышенный тонус (сенситизацию) периферических болевых рецепторов в области патологического процесса [1, 20–22].

При НБС воспаление развивается вследствие повреждения (микротравматизация) элементов мышечного и связочного аппарата позвоночника, которое возникает из-за их локального перенапряжения и растяжения, в свою очередь, связанного с нарушениями биомеханики позвоночного столба. Конечно, признаки системной воспалительной реакции для НБС не характерны. Тем не менее на значение воспаления указывают сохранение болевых ощущений и в состоянии покоя (которое может отмечаться в периоды обострения), а также определенное уменьшение боли после разминочных упражнений. Изучение биологического материала, взятого непосредственно из вовлеченных в патологический процесс структур, четко определяет признаки воспалительной реакции [38–40]. Серьезным аргументом в пользу роли воспаления является хороший эффект противовоспалительных препаратов — НПВП и ГК, — который нередко отмечается при лечении острой и хронической НБС.

Аналогично, воспаление имеет ведущее значение в формировании стойких болевых ощущений, связанных с ОА и РПОМТ. При ОА крупных суставов, даже в отсутствие выраженного синовита, морфологически практически всегда обнаруживается субклиническое воспаление, сопровождающееся продукцией интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, фактора некроза опухоли α (ФНО α), экспрессией циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и активным синтезом простагландинов (ПГ) [41–44]. Эти биологически активные субстанции, помимо активации и сенситизации болевых рецепторов, способствуют развитию неоангиогенеза и «прорастанию» в синовию и хрящ новообразованных нервных волокон, что резко повышает чувствительность пораженной ткани к болевым и неболевым стимулам [21, 22, 42].

Роль мышечного спазма в патогенезе НБС несомненна; многие эксперты, обсуждая причины развития этого страдания, придают большое значение формированию «порочного круга»: боль $\leftrightarrow$ защитный гипертонус паравerteбральных мышц. Мышечная ткань в данном случае сама становится источником ноцицептивной стимуляции [1, 20, 45–47]. Кроме того, нарушение биомеханики позвоночного столба может приводить к локальным перенапряжениям связанных с ним мышц и повреждению отдельных мышечных волокон. Считается, что это может способствовать формированию ограниченных участков мышечного воспаления, а затем и фиброза — «tender points», являющихся морфологическим субстратом миофасциального синдрома (МФС) [48, 49].

Ряд экспертов считают возможным участие мышечного гипертонуса и в развитии хронической боли, связанной с ОА крупных суставов, в частности, гонартроза. Действительно, у многих больных гонартрозом может определяться болезненное напряжение мышц, ответственных

за движения в коленном суставе (к примеру, четырехглавой мышцы бедра) [50, 51]. С гипертонусом отдельных мышц и нарушением баланса между работой вовлеченных в патологический процесс мышц и мышц-антагонистов также может быть связано появление такого нередкого симптома, как ощущение «нестабильности» в пораженном суставе.

Роль болезненного напряжения мышц в патогенезе СМБ также может обсуждаться и при РПОМТ — в первую очередь, при хронической боли в области плеча, связанной с тендинитом мышц «вращающей манжеты» [52, 53].

Клинически выраженная энтезопатия — локальное воспаление в области прикрепления сухожилий мышц и связок к кости, — а также воспаление в сопряженных с ними структурах (синовиальные сумки, влагалища, фиброзные каналы) нередко сопровождают болезни суставов и позвоночника. Область энтезиса представляет собой сложное анатомическое образование, где взаимодействуют ткани различных анатомических структур (связка, хрящ, периост, субхондральная кость, синовия), где активно представлены лимфоидные элементы и иммунокомпетентные клетки. Эта область испытывает максимальное напряжение при физиологических и (в особенности) чрезмерных физиологических и нефизиологических усилиях, испытываемых опорно-двигательным аппаратом, и нередко становится первой «мишенью» повреждения. Поэтому энтезопатия закономерно развивается при острой патологии и хронических заболеваниях, сопровождающихся серьезными биомеханическими расстройствами [54, 55].

При острой и хронической боли в области плеча тендинит и энтезопатия выступают в роли наиболее частой патологии: поражаются сухожилия мышц — «ротаторов» плеча (надостная, подостная, подлопаточная и малая круглая), бицепса, а также соответствующих синовиальных сумок, таких как субакромиальная, субдельтовидная и др. [56–58].

Гонартроз также нередко сопровождается развитием энтезопатии и воспалением синовиальных сумок, которое, правда, может протекать субклинически. Нередко отмечается вовлечение энтезисов коллатеральных связок, бурсит над-, пре- и поднадколенниковой сумки, бурсит «гусиной лапки» и др. [21, 22, 59–61]. Морфологические данные свидетельствуют о тесной связи между энтезисами и синовией, а также о наличии воспалительных изменений в области «синовио-энтезиального комплекса» у 85% больных ОА [59].

Локальное повреждение связочного аппарата позвоночного столба, прежде всего коротких связок (желтых, межпоперечных и межостистых), стабилизирующих позвоночник на сегментарном уровне, играет важную роль в появлении острой боли в спине. Эти связки испытывают максимальное напряжение и могут травмироваться при нефизиологических движениях и чрезмерной нагрузке. Локальное воспаление, развивающееся на фоне этого повреждения, в дальнейшем становится источником ноцицептивной стимуляции, а при длительном течении процесса — одним из факторов его хронизации. Большое значение в формировании синдрома хронической боли в спине имеет вовлечение связанных с ним мышц, в том числе с развитием энтезопатии их сухожилий [19, 62, 63].

Дегенерация — один из основных патологических механизмов, лежащий в основе хронических заболеваний

опорно-двигательной системы. Это явление преждевременного «изнашивания» анатомических структур, испытывающих серьезную нагрузку, с изменением их биомеханических свойств, замедлением процессов репарации и замещением грубой соединительной тканью. Дегенерация суставного хряща, которая сопровождается снижением его гидрофильных свойств, нарушением связи с гиалуронатом синовиальной полости, некробиозом хондроцитов и др., определяет тяжесть биомеханических нарушений при ОА. Хотя ОА в последнее время уже не считается «дегенеративным» заболеванием, процесс дегенерации имеет огромное значение для его прогрессирования [21, 22, 43].

Аналогично, дегенеративные процессы характерны для элементов связочного аппарата, неизбежно развиваясь при хронической энтезопатии. Например, эти изменения нередко можно наблюдать во время проведения инструментальных методов обследования при хронической боли в плече: в виде оссификации связок и фиброза капсулы плечевого сустава [64, 65].

Признаки инволютивных изменений позвоночника — спондилез (неравномерное уменьшение высоты межпозвоночных дисков, оссификация передней продольной связки, формирование краевых остеофитов), а также ОА дугоотростчатых суставов — очень часто выявляются у лиц пожилого возраста, страдающих хронической НБС. Хотя клиническое значение этих находок неясно, тем не менее многие авторы считают дегенеративные изменения позвоночника, в особенности спондилоартроз, одним из важных факторов развития хронической боли — в частности, при формировании так называемого фасеточного синдрома [66–70].

Дисфункция ноцицептивной системы в последние годы рассматривается как важная составляющая формирования синдрома хронической СМБ. На присутствие данного феномена указывает частое несоответствие между достаточно умеренными структурными изменениями (например, при ОА крупных суставов) и выраженными болевыми ощущениями. По различным данным, до 30% пациентов с хронической СМБ имеют признаки центральной сенситизации — повышенную чувствительность к болевым и неболевым стимулам (гипералгезия и аллодиния), а также типичные для нейропатической боли жалобы (боль «жгучая», «режущая», «как удар током» и т. д.) [71–75].

Разумеется, речь не идет об истинной нейропатической боли, которая возникает при органическом поражении нервной ткани и, в частности, отмечается при сдавлении седалищного нерва (люмбоишиалгия). Люмбоишиалгия имеет характерную клиническую картину и в ряде случаев (около 5%) сопровождается острой НБС [1, 20, 76]. О наличии феномена центральной сенситизации при хронической СМБ можно говорить лишь тогда, когда отсутствует поражение нервной системы, связанное с основным заболеванием или коморбидной патологией (например, сахарным диабетом).

Таким образом, развитие СМБ, вне зависимости от этиологии, определяется несколькими взаимовлияющими патогенетическими механизмами: локальным воспалением, энтезопатией, мышечным спазмом, дисфункцией ноцицептивной системы. Их выделение имеет принципиальное значение для определения основных «мишеней» фармакотерапии [1, 20, 24, 25].

Основные положения относительно цели и оценки эффективности лечения скелетно-мышечной боли

- Основной целью лечения СМБ является ее полное купирование в максимально короткий срок.
- Для оценки выраженности СМБ и объективизации ее динамики в процессе лечения целесообразно применять стандартные методы, наиболее простыми и удобными из которых являются визуальная аналоговая шкала (ВАШ) и цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ).
- Хорошим «ответом» на лечение следует считать уменьшение боли на 50% и более, минимальным значимым «ответом» — уменьшение боли на 20% и более от исходного уровня.
- Сохранение боли на уровне >40 мм по 100-миллиметровой ВАШ или >4 пунктов по 10-балльной ЦРШ после 14 дней терапии следует считать признаком недостаточной эффективности лечения, что требует коррекции терапевтического подхода.

Пояснение. Как было отмечено выше, боль является важнейшим фактором, определяющим тяжесть страданий, снижение качества жизни и потерю трудоспособности; хроническая боль способствует прогрессированию заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), что определяет угрозу жизни больных. Поэтому основной целью анальгетической терапии следует считать быстрое и максимально полное купирование боли.

Для оценки эффективности проводимого лечения и фиксации отмеченных изменений в медицинской документации требуется объективный контроль динамики боли [77, 78]. Наиболее простыми и информативными инструментами объективизации боли, пригодными для использования в реальной клинической практике, следует считать ВАШ и ЦРШ [77]. При использовании ВАШ пациенту предлагается оценить выраженность боли, отметив ее уровень на специальной шкале от 0 до 100 мм (от 0 до 10 см), причем «0» соответствует отсутствию боли, а «100 мм (10 см)» — ее максимальной выраженности. ЦРШ основана на сходном принципе, но в этом случае пациенту предлагается оценить выраженность боли в баллах от 0 до 10, где «0» — отсутствие боли, а «10» — максимально выраженная боль. Значение ЦРШ может определяться устно, без использования готовой шкалы.

Оценка эффективности обезболивания должна проводиться с учетом критериев «хорошего» и «минимального» ответа на лечение [77–80]. Достижение «хорошего» ответа на терапию указывает на верность терапевтической концепции и возможность продолжения лечения без существенных изменений. «Минимальный» ответ указывает на тот факт, что назначенное лекарство или метод оказывает определенное действие, которое ощущается пациентом, однако есть необходимость увеличения дозы и/или дополнительного назначения препаратов, влияющих на другие патогенетические механизмы. Этот параметр имеет принципиальное значение при хронической боли, особенно в тех случаях, когда действие препарата развивается постепенно (например, антидепрессантов, антиконвульсантов, медленно действующих симптоматических средств — МДСС). Если же пациент не отмечает улучшения, то препарат или метод лечения следует заменить на другой.

Имеется четкая взаимосвязь между удовлетворенностью больных лечением и снижением боли по ВАШ или ЦРШ. Согласно данным клинических исследований, субъективно хорошая оценка лечения отмечается при уменьшении выраженности боли как минимум в 2 раза [81, 82]. Такая зависимость, в частности, изучалась в российском исследовании КУЛОН — наблюдательном исследовании эффективности различных форм кетопрофена лизиновой соли у 4609 пациентов с СМБ. В ходе этой работы проводилась оценка удовлетворенности больных по шкале от 1 («нет эффекта») до 5 баллов («отличный эффект»). Было показано, что «отличная» (5 баллов) и «хорошая» (4 балла) оценка удовлетворенности соответствовала снижению боли на 61,2 и 46,9 мм ВАШ, т. е. >75% и >50% от исходного уровня [83].

Уровень минимального значимого ответа на терапию определялся в серии клинических исследований. В среднем он соответствует снижению выраженности боли на 15–30% от исходного уровня [84–86].

Уровень боли >40 мм по 100-миллиметровой ВАШ или >4 баллов по 10-балльной ЦРШ обычно расценивается пациентами как умеренно выраженная боль, вызывающая серьезное беспокойство и значительно ухудшающая качество жизни. Поэтому, даже если исходно болевые ощущения достигали очень высокой интенсивности и снижение до указанных значений формально составляет улучшение на 50% (например, исходная оценка боли по ВАШ — 80 мм), может потребоваться изменение терапии — увеличение дозы препарата и/или добавление препаратов с иным фармакологическим действием.

Основные положения относительно применения нестероидных противовоспалительных препаратов

- НПВП являются средством «первой линии» для лечения СМБ. Их следует назначать во всех случаях СМБ умеренной и высокой интенсивности при отсутствии абсолютных противопоказаний.

- Максимальный эффект НПВП достигается при их регулярном использовании в средних и высоких терапевтических дозах. Оценка эффективности НПВП должна проводиться через 7–14 дней от начала приема полной терапевтической дозы препарата.

- Выбор лекарственной формы НПВП и конкретного препарата определяется клинической ситуацией. Наиболее целесообразным способом применения НПВП является пероральный прием. Использование инъекционных форм НПВП показано для кратковременного лечения очень интенсивной острой СМБ и/или при невозможности перорального приема. Длительное (более трех дней) применение инъекционных форм НПВП не оправдано с точки зрения эффективности и безопасности.

- Локальные формы НПВП (мази, гели, спреи) могут использоваться в качестве дополнительного анальгетика или самостоятельного обезболивающего средства при слабой или умеренно выраженной СМБ, а также в случае невозможности системного применения этих препаратов из-за высокого риска осложнений.

- Выбор НПВП должен основываться на критериях безопасности и определяться наличием тех или иных факторов риска.

Пояснение. НПВП — большая группа лекарственных препаратов, основной фармакологический эффект которых определяется блокадой ЦОГ2 и снижением синтеза ПГ в области тканевого повреждения и воспаления. НПВП обладают обезболивающей, противовоспалительной и жаропонижающей активностью и являются наиболее удобным и действенным средством для купирования симптомов, связанных с поражением органов опорно-двигательного аппарата [87, 88].

Главное достоинство НПВП — наличие противовоспалительного эффекта, что особенно важно при острой боли, связанной с повреждением и воспалением. Противовоспалительный потенциал определяет преимущество НПВП в сравнении с парацетамолом и опиоидными препаратами [89–94]. Подтверждением этого являются, в частности, результаты двух 6-недельных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых проводилось сравнение эффективности целекоксиба 400 мг/сут и трамадола 200 мг/сут у 1598 пациентов с НБС. В обеих работах НПВП четко демонстрировал большее облегчение страданий, чем трамадол: в первом РКИ доля пациентов с улучшением >30% составила 63,2 и 49,9%, во втором — 64,1 и 55,1% ($p=0,001$). При этом число нежелательных реакций (НР) на фоне приема трамадола было значительно выше: так, из-за лекарственных осложнений пришлось прервать лечение у 16% пациентов, получавших этот препарат, и лишь у 4% получавших целекоксиб.

Симптоматический эффект НПВП четко доказан при ОА, НБС и РПОМТ [95–97]. Целесообразность применения НПВП указана в международных рекомендациях по лечению ОА и НБС [29–31]. Тем не менее следует учесть, что значительное улучшение при использовании этих лекарств достигается не у всех пациентов, особенно при лечении хронических заболеваний.

Имеется достаточно четкая зависимость между выраженностью эффекта и дозой НПВП, что подтверждается данными ряда клинических исследований [98–100]. Это показывает, например, оценка эффективности однократного приема целекоксиба 200 и 400 мг для купирования острой боли по результатам метаанализа 10 РКИ ($n=1785$). Индекс NNT («Number Needed to Treat» — число больных, которых надо пролечить для получения одного эпизода улучшения >50% от исходного уровня) составил 4,2 и 2,6; повторное обезболивание потребовалось через 6,6 и 8,4 ч соответственно [100].

Максимальный эффект НПВП, как и других анальгетиков, может развиваться не сразу. Так, серия РКИ, в которых изучалось лечебное действие НПВП, парацетамола и трамадола при различных заболеваниях и патологических состояниях, демонстрирует отчетливое постепенное нарастание обезболивающего эффекта по дням в течение 1–2 нед от начала терапии [101–103]. Поэтому оценивать лечебный потенциал конкретного препарата следует не ранее чем через 7–14 дней после начала его использования в полной терапевтической дозе.

Основным методом использования НПВП является пероральный прием. Современные лекарственные формы для приема внутрь обеспечивают высокую биодоступность и хорошее быстрое действие. При соблюдении правильной кратности приема этот фармакологический путь позволяет поддерживать устойчивую равную концентрацию препарата в крови и стабильный эффект, необходимый для длительного контроля хронической СМБ.

Парентеральное введение НПВП целесообразно использовать в тех случаях, когда невозможен их пероральный прием. Преимущества внутримышечного введения в сравнении с пероральным приемом достаточно спорны: нет четких данных, подтвержденных хорошо организованными РКИ, что НПВП при парентеральном использовании обеспечивают более высокий анальгетический эффект [104]. Тем не менее в ряде случаев для получения более быстрого результата при очень выраженной («острейшей») СМБ возможно назначение инъекционной формы НПВП; однако следует использовать инъекции не более одного-трех дней, а затем, если требуется продолжение лечения, переходить на пероральный прием.

Локальные формы НПВП (мази и гели) могут использоваться в комбинации с пероральным приемом или в виде самостоятельного метода лечения. Эффективность локальных форм НПВП хорошо доказана при ОА и ревматологической патологии околосуставных мягких тканей в ходе серии РКИ и по результатам соответствующих мета-анализов. Хотя локальные формы НПВП могут уступать по своему терапевтическому потенциалу пероральным и инъекционным формам, их несомненным преимуществом является низкий риск системных осложнений. Поэтому локальные формы НПВП могут быть использованы даже в тех случаях, когда системное назначение этих препаратов противопоказано из-за выраженной коморбидной патологии [105–107].

Использование НПВП может сопровождаться развитием серьезных «класс-специфических» НР, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ССС [87, 108, 109] (см. таблицу).

Для их предупреждения российские и зарубежные эксперты рекомендуют использовать НПВП в минимальных эффективных дозах и короткими курсами. Однако, как было указано выше, эти лекарства хорошо «работают» лишь в средних и максимальных терапевтических дозах, а курс лечения всегда должен определяться временем сохранения СМБ. Достаточно абсурдной представляется ситуация, при которой в дебюте лечения доктор назначит пациенту с НБС или гонартрозом заведомо низкую дозу НПВП. Столь же ошибочным будет и прерывание успешного курса НПВП из-за опасения, что пациент получает это лекарство «слишком долго» — если боль значительно уменьшилась, но все же еще присутствует.

Уменьшение частоты осложнений при использовании НПВП достигается с помощью учета факторов риска и соответствующих мер профилактики [87, 108, 109].

Применение умеренно селективных ингибиторов ЦОГ2, таких как ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид, способно существенно повысить переносимость терапии НПВП и снизить частоту прерывания лечения из-за НР [87]. Наименьший риск серьезных осложнений со стороны ЖКТ показан для цекоксиба, что подтверждается результатами метаанализа 52 РКИ (n=51 048), в которых

Основные осложнения, связанные с приемом НПВП

Осложнение	Частота (на 100 больных в год)	Патогенез (основной механизм)	Типичные клинические проявления	Диагностика
НПВП-гастропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ1, снижение количества ПГ в слизистой оболочке ЖКТ, что уменьшает ее защитный потенциал и провоцирует повреждение под действием кислоты желудочного сока	Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ	ЭГДС
Диспепсия	10–40	Контактное действие НПВП; повышение проницаемости слизистой оболочки для H ⁺	Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП	Наличие жалоб при отсутствии выявляемых при ЭГДС изменений
НПВП-энтеропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ1, снижение количества ПГ в слизистой оболочке кишечника, что повышает ее проницаемость и провоцирует воспаление, связанное с транслокацией бактерий	Сочетание ЖДА и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии; кишечное кровотечение или непроходимость	ВКЭ; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)
Артериальная гипертензия	2–10	Блокада ЦОГ2 в почках	Повышение АД, снижение эффективности антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ и др.)	СМАД
Острые кардиоваскулярные нарушения	0,5–1,0	Усиление тромбообразования из-за нарушения баланса между синтезом ТхА2 (ЦОГ1-зависимый процесс) и простаглицлина (ЦОГ2-зависимый процесс) за счет подавления последнего	ИМ, ишемический инсульт, коронарная смерть	Ухудшение течения ИБС на фоне приема НПВП
Нефротоксические реакции	~1,0	Снижение ЦОГ1/ЦОГ2-зависимого синтеза ПГ в ткани почек	Задержка жидкости, снижение СКФ, развитие ОПН и прогрессирование ХБП	Контроль СКФ
Послеоперационное кровотечение	0,5–1,0	Антитромботическое действие из-за нарушения баланса между синтезом ТхА2 (ЦОГ1-зависимый процесс) и простаглицлина (ЦОГ2-зависимый процесс) за счет подавления первого	Повышенная кровоточивость после операции	Увеличение времени свертывания крови; тщательный контроль кровопотери

Примечание. ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия, ЖДА – железодефицитная анемия, ВКЭ – видеокапсульная эндоскопия, АД – артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОПН – острая почечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

безопасность этого препарата сравнивалась с таковой не-селективных НПВП (н-НПВП) и плацебо (ПЛ). Определялось общее негативное влияние на ЖКТ, включавшее частоту кровотечений и перфораций верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки, клинически выраженных язв и развития анемии (снижение гемоглобина — Нб — более чем на 20 г/л), связанной с кишечной кровопотерей. Частота этих осложнений на фоне приема целекоксиба, н-НПВП и ПЛ составила 1,0; 2,3 и 0,9 эпизода на 100 пациенто-лет [110].

С целью оптимизации применения НПВП при участии нескольких врачебных ассоциаций России были созданы национальные рекомендации по практическому использованию этих препаратов, опубликованные в начале 2015 г. [87].

Основные положения по применению парацетамола и опиоидных анальгетиков

- Парацетамол может использоваться как дополнительный анальгетик при лечении НПВП или как самостоятельное средство при умеренно выраженной, непостоянной СМБ.
- При использовании парацетамола следует учитывать возможность развития системных осложнений, прежде всего гепатотоксичности. Для предупреждения этого осложнения следует избегать передозировки парацетамола и его комбинированного применения с другими потенциально гепатотоксичными препаратами.
- Опиоиды (трамадол), в том числе в комбинации с парацетамолом, могут быть использованы как дополнительный анальгетик при недостаточной эффективности НПВП или в качестве самостоятельного анальгетического средства при невозможности системного назначения НПВП (например, при очень высоком кардиоваскулярном риске).
- Назначение опиоидных анальгетиков осуществляется методом «титрования» для подбора индивидуально эффективной и переносимой дозы. При использовании опиоидов следует тщательно соблюдать правовые аспекты назначения сильнодействующих лекарств и регулярно оценивать состояние пациента для предупреждения формирования лекарственной зависимости.

Пояснение. Парацетамол — анальгетик, основные фармакологические эффекты которого связаны с блокадой фермента ЦОГ2 и ЦОГ3 в ткани ЦНС [111, 112]. В целом, парацетамол обладает умеренной или даже слабой эффективностью при СМБ [113]. Это подтверждает метаанализ 13 РКИ, в которых сравнивалось действие парацетамола и ПЛ при НБС и ОА: динамика боли по 100-балльной шкале при использовании парацетамола отличалась от таковой при приеме ПЛ лишь на 0,5 балла (1,9–2,9), при ОА — на 3,7 (1,9–5,5). При этом риск повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) при использовании парацетамола был почти в 4 раза выше — 3,8 (1,9–7,4) [114].

Парацетамол не обладает значимым противовоспалительным действием, поэтому отчетливо уступает НПВП. Основным достоинством парацетамола считается низкий риск развития системных НР [111, 112]. Однако имеются данные, показывающие взаимосвязь между приемом максимальной терапевтической дозы этого препарата (4 г/сут) и развитием серьезных осложнений со стороны ЖКТ [115].

Также есть информация о негативном влиянии парацетамола на состояние ССС, в том числе повышения риска развития кардиоваскулярных катастроф [116–118]. Тем не менее российские и зарубежные эксперты рекомендуют использовать парацетамол в качестве средства «первой линии» при купировании боли у пациентов с ОА и НБС как более безопасное средство, чем НПВП [29–31]. Кроме того, парацетамол является единственным безрецептурным анальгетиком, который может назначаться в полной терапевтической дозе.

Применение парацетамола оправдано при умеренно выраженной боли, особенно в тех случаях, когда есть противопоказания для назначения НПВП. Важная область применения этого препарата — его назначение в качестве дополнительного анальгетика при недостаточной эффективности НПВП или опиоидов. По данным РКИ и их метаанализа, комбинация с парацетамолом усиливает анальгетический эффект последних на 20–50% [119, 120].

Основной проблемой, связанной с использованием парацетамола, считается опасность токсического поражения печени. Тяжелые гепатотоксические реакции, которые могут приводить к развитию острой печеночной недостаточности и летальному исходу, закономерно возникают при значительной передозировке парацетамола (>10 г/сут) в случае ошибок или суицидальных попыток [121]. При использовании парацетамола в дозе до 4 г/сут риск развития подобных осложнений достаточно низок [111–113]. Тем не менее даже при использовании терапевтических доз этого препарата нередко отмечается бессимптомное повышение уровня АЛТ, свидетельствующее о его негативном влиянии на печень [114]. Поэтому при длительном использовании парацетамола необходим соответствующий контроль; особую осторожность следует соблюдать при совместном использовании парацетамола и других потенциально гепатотоксичных препаратов, таких как флупиртин, нимесулид и диклофенак.

Трамадол — слабый агонист опиоидных рецепторов, обладающий также свойствами ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина. На сегодняшний день это фактически единственный опиоидный анальгетик, который, несмотря на серьезные ограничения по выписке, реально доступен российским врачам для лечения боли у неонкологических больных. Трамадол широко используется в мировой медицинской практике и доказал свою эффективность как анальгетик при ОА и НБС [122–124]. Однако, как показывает серия РКИ, его обезболивающий потенциал не превышает таковой НПВП, хотя переносимость его существенно хуже. Примерно у 15–20% больных, получавших трамадол, лечение приходится прерывать из-за НР — сонливости, тошноты, головокружения, нарушения сна, запоров и т. д. [91–94, 125, 126].

Главным достоинством трамадола является низкий риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ и ССС. Это определяет его основную область применения — лечение СМБ в тех случаях, когда имеются противопоказания для назначения НПВП. Кроме того, использование трамадола в качестве дополнительного анальгетика (как монотерапии или в комбинации с парацетамолом) повышает эффективность анальгезии в тех случаях, когда действие НПВП оказывается недостаточным.

Хотя трамадол редко вызывает лекарственную зависимость [127, 128], при его использовании целесообразно придерживаться общих правил назначения опиоидных анальгетиков: постепенно повышать и снижать дозу, четко объяснять пациентам правила получения, приема и хранения этих лекарств, тщательно отслеживать их применение и регулярно оценивать результаты лечения [129].

Основные положения по использованию миорелаксантов

- Миорелаксанты могут быть эффективны при комплексном лечении СМБ, в случае наличия выраженного болезненного напряжения мышц в пораженной анатомической области.
- Флупиртин является эффективным средством для кратковременного лечения СМБ. Этот препарат может рассматриваться как альтернатива НПВП в тех ситуациях, когда имеются противопоказания для системного назначения последних.

Пояснение. Миорелаксанты целесообразно применять в комплексном лечении СМБ при наличии болезненного гипертонуса мышц. К препаратам этого ряда, зарегистрированным в России, относятся толперизон, тизанидин и баклофен [1, 20]. Основной областью использования этих лекарств является терапия НБС; именно при этой патологии получены доказательства эффективности данных препаратов для лечения СМБ [130]. Тем не менее они могут быть назначены и при других заболеваниях, если врач предполагает важное значение в развитии болевых ощущений болезненного гипертонуса мышц. Это относится, в частности, к весьма популярному в нашей стране толперизону, эффективность и хорошая переносимость которого были показаны в серии открытых клинических исследований, в том числе при ОА крупных суставов [131–134].

Миорелаксанты целесообразно использовать в комбинации с НПВП: как показывают результаты РКИ, они способны усиливать анальгетическое действие последних [135–139]. Следует помнить, что миорелаксанты, особенно в высоких дозах, могут вызывать НР: головокружение, слабость, сонливость, снижение АД, нарушения координации движений и др. (осложнения чаще возникают при применении тизанидина) [140–143]. Поэтому данные препараты следует назначать лишь при наличии четких показаний.

Флупиртин — селективный активатор нейрональных калиевых каналов, способный оказывать обезболивающее, спазмолитическое и нейропротективное действие. Фармакологический эффект этого препарата определяется стабилизацией мембран нейронов и антагонизмом с NMDA- (N-метил-D-аспартат) рецепторами, отвечающими за активацию нейрональных кальциевых каналов [144–146]. Накоплен достаточно обширный опыт применения флупиртина при лечении СМБ, в большей степени при НБС [147–149]. Ряд исследователей считают, что этот препарат может рассматриваться как альтернатива НПВП при непереносимости последних и с успехом использоваться при состояниях, сопровождающихся мышечным спазмом.

Антидепрессанты и антиконвульсанты в качестве анальгетиков широко используются при нейропатиче-

ской боли, возникающей на фоне органического поражения нервной ткани (например, при диабетической и постгерпетической нейропатии). Кроме того, доказана эффективность препаратов при фибромиалгии, патогенез которой определяется дисфункцией ноцицептивной системы [1]. В последние годы активно обсуждается вопрос целесообразности их применения при заболеваниях опорно-двигательного аппарата в тех случаях, когда боль имеет хронический характер и в патогенезе участвует механизм центральной сенситизации [24, 25, 150]. В ходе РКИ получены четкие данные об эффективности дулоксетина для купирования боли при ОА и НБС [151–153]. Использование дулоксетина вошло в последние международные рекомендации по лечению ОА [29, 30]. Данных о результатах применения при ОА и НБС габапентина и прегабалина, зарекомендовавших себя как действенное средство для лечения невропатической боли, пока недостаточно. Имеются лишь единичные клинические и наблюдательные исследования, демонстрирующие эффективность этих препаратов при комбинированном использовании с НПВП [154–158].

Однако применение антидепрессантов и антиконвульсантов при СМБ целесообразно лишь в тех случаях, когда речь идет о лечении длительно сохраняющейся боли при хронических заболеваниях суставов и позвоночника. Определение показаний и контроль результатов при использовании этих препаратов должны осуществляться специалистами, имеющими опыт ведения пациентов с хронической болью. Поэтому в настоящем обзоре и в представленном в конце статьи «Алгоритме» использование антидепрессантов и антиконвульсантов не рассматривается.

Основные положения по локальному применению глюкокортикоидов и гиалуроновой кислоты

• Локальные инъекции ГК являются важным элементом комплексной терапии СМБ. Показаниями для их применения являются боль воспалительного характера, связанная с локальным воспалением в области четко определенной анатомической структуры, и отсутствие эффекта при использовании НПВП в течение как минимум 7–14 дней.

• Учитывая, что инъекции ГК могут сопровождаться рядом серьезных местных и системных осложнений, повторные инъекции в одну область должны проводиться не ранее чем через 2–3 нед после первого введения. Если эффект после одной-двух инъекций недостаточен, повторные введения проводить нецелесообразно. Не следует проводить более трех инъекций в одну область в течение года.

• Курсовое введение препаратов гиалуроновой кислоты является важным элементом лечения хронической СМБ, связанной с ОА крупных суставов.

• Локальные инъекции должен проводить лишь опытный специалист, имеющий официальный допуск для проведения подобных манипуляций, с тщательным соблюдением правил асептики/антисептики.

Пояснение. Локальное введение ГК и местных анестетиков является относительно несложной инвазивной методикой, применение которой позволяет добиться быстрого и весьма существенного терапевтического резуль-

тата — однако лишь в том случае, если эта процедура имеет «точку приложения» и проводится технически правильно. Инъекции ГК используют для подавления выраженного локального воспалительного процесса в ситуации, когда системная терапия НПВП не дает значимого улучшения. Они могут проводиться в область пораженных энтезисов, синовиальных сумок, «tender point» при МФС, а также внутрисуставно [159–163]. При этом внутрисуставные инъекции требуют специальной подготовки оператора, а в ряде случаев — инструментальной визуализации положения иглы.

Эффективность локальных инъекций ГК при ОА не вызывает сомнений: их использование рекомендовано российскими и зарубежными экспертами [29, 30, 164, 165].

Инъекции ГК и местных анестетиков широко применяются при лечении подострой и хронической НБС — в частности, при «фасеточном синдроме» (хронической БНС, развитие которой связывается с ОА дугоотростчатых суставов) и в область «tender point» при МФС. Этот метод определяет быстрое и в ряде случаев весьма существенное, но кратковременное улучшение. В то же время нет четких доказательств того, что локальные инъекции при НБС позволяют добиться стойкого снижения выраженности хронической НБС, а также значительно уменьшить выраженность функциональных нарушений [166–168].

Вообще любое локальное введение ГК обеспечивает лишь относительно кратковременное уменьшение боли. Важно отметить, что локальное действие ГК связано с фармакологическими свойствами конкретного препарата — прежде всего, возможности его депонирования в области введения. Поэтому для достижения более длительного действия целесообразно применять препараты с постепенным высвобождением действующего вещества (например, комбинацию бетаметазона фосфата и бетаметазона дипропионата).

Следует принять во внимание, что множественные инъекции могут приводить к атрофии мягких тканей и развитию такой патологии, как разрыв связок и ускорение прогрессирования ОА. Поэтому не следует проводить инъекции ГК более двух-трех раз в год в один анатомический объект. Необходимо также помнить о возможности развития опасных осложнений инъекций — прежде всего, септических. Кроме того, системное действие ГК может приводить к повышению АД и уровня глюкозы (что важно для страдающих сахарным диабетом), а также другим НР [169–172].

Внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты занимают важное место в лечении ОА. Имеются четкие доказательства эффективности этого метода для уменьшения боли при гонартрозе: курсовое применение гиалуроновой кислоты сопоставимо по обезболивающему действию с регулярным приемом НПВП [173–175].

Многие специалисты практикуют введение гиалуроновой кислоты в другие крупные и мелкие суставы (тазобедренный, плечевой, голеностопный, мелкие суставы кистей и т. д.), а также в сухожилия и энтезисы. Имеется ряд РКИ, в которых изучалась эффективность этого метода лечения СМБ, показавших неоднозначные результаты [176–180]. Поэтому целесообразность использования в рутинной практике локальных инъекций гиалуроновой кис-

лоты в иные области, чем коленный сустав, требует дальнейшего обсуждения.

Для лечения хронической НБС и радикулопатии используются более сложные малоинвазивные инъекционные методы. К ним относятся введение ГК и местных анестетиков в эпидуральное пространство, трансфораминальные инъекции, инъекции в область крестцово-подвздошных сочленений и т. д. Однако эти методики, в связи с их сложностью и небезопасностью, требуют особых навыков оператора и хорошего технического оснащения, включающего возможность инструментальной визуализации [181]. Поэтому данные методы относятся к области специализированного лечения хронической боли и не рассматриваются в настоящих рекомендациях.

Важно отметить, что основными средствами для локальной инъекционной терапии являются ГК, местные анестетики и гиалуроновая кислота. Применение для внутри- и околосуставного введения иных лекарственных средств: «хондропротекторов», гомеопатических препаратов, обогащенной тромбоцитами плазмы, ингибиторов протеаз, НПВП, генно-инженерных биологических препаратов и др. — не основано на четкой доказательной базе и не может рекомендоваться для рутинной клинической практики.

Основные положения относительно применения медленно действующих симптоматических средств («хондропротекторы»)

- МДСС способны уменьшать выраженность СМБ, возникшей на фоне ОА. Эффект МДСС развивается не сразу, и не у всех пациентов он достаточно высок, поэтому препараты этого ряда целесообразно назначать вместе с быстродействующими анальгетиками (НПВП, парацетамол) и оценивать их эффективность не ранее чем через 1–2 мес после начала приема.
- При наличии хорошего эффекта и переносимости МДСС следует назначать на длительный срок (≥ 6 мес).

Пояснение. МДСС — глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, диацереин и неомыляемые соединения авокадо и сои (НСАС) — широко используются для лечения ОА крупных суставов. По современным представлениям, их фармакологическое действие связано с подавлением активации цитокинового каскада, сопровождающего развитие хронического воспаления и деструкцию хрящевой ткани [182–185].

Особенностью МДСС является постепенное развитие терапевтического эффекта, который становится значимым не ранее чем через 1–2 мес после начала приема. Уменьшение боли, которое достигается при использовании МДСС, относительно невелико и обычно не превышает 20–25% от исходного уровня [186–189]. Однако их применение в комбинации с быстро действующими анальгетиками, такими как НПВП, позволяет существенно улучшить результаты лечения, снизить дозу последних или отменить их почти у 1/3 больных ОА. В настоящее время наметилась тенденция к расширению показаний для использования МДСС, в частности, для их применения в качестве компонента лечения НБС. Имеются открытые исследования, в которых была показана эффективность комплексной терапии, включавшей МДСС,

при НБС [190, 191]. Однако, в отсутствие хорошо организованных РКИ, однозначно судить о целесообразности применения МДСС при НБС представляется преждевременным.

Важнейшим достоинством МДСС следует считать их хорошую переносимость и отсутствие серьезных НР, что позволяет назначать их даже пациентам с тяжелыми коморбидными заболеваниями.

Основные положения относительно нефармакологических методов лечения

- Коррекция избыточной массы тела имеет принципиальное значение при лечении СМБ, связанной с гонартрозом, НБС и РПОМТ нижних конечностей.
- Использование внешних корригирующих приспособлений (ортезов): наколенников, суппортов, ортопедических стелек, тростей и т. д. — позволяет уменьшить выраженность биомеханических нарушений и занимает важное место среди методов лечения СМБ.
- Не все методы физиотерапии имеют доказанную эффективность при СМБ. Тем не менее гимнастика, массаж, лазеротерапия, магнитотерапия, мануальная терапия, рефлексотерапия и ряд других методов могут быть полезными в комплексной терапии СМБ.

Пояснение. Немедикаментозные методы должны сопровождать фармакотерапию. Одним из главных направлений такого воздействия при любых видах СМБ можно считать функциональную разгрузку соответствующей анатомической области при сохранении умеренной физической активности. Методики, позволяющие уменьшить осевую нагрузку (прежде всего, снижение массы тела), хорошо доказали свою эффективность в плане снижения болевых ощущений при ОА и НБС [192–196]. Так, показаны хорошие результаты при использовании тростей у больных коксартрозом и ортезировании при гонартрозе [197–200]. В настоящее время не вызывает сомнения, что сохранение физической активности при острой НБС обеспечивает лучший терапевтический результат, чем постельный режим [31].

Многие методики традиционной «физиотерапии», изучавшиеся в ходе РКИ, показали сомнительные результаты или отсутствие отличия от ПЛ [201]. Так, был проведен метаанализ 26 РКИ ($n=2565$), в которых изучалась эффективность различных видов массажа при заболеваниях, сопровождающихся СМБ. Умеренная или слабая обезболивающая эффективность была доказана для массажа при ОА и боли в плече, но не для НБС, улучшение функции — для ОА, боли в плече и НБС [202].

Эффективность низкоэнергетической лазерной терапии (НЭЛТ) при боли в шее (преимущественно связанной с МФС) оценивалась по результатам метаанализа 8 РКИ ($n=443$). Уменьшение боли было значимым, но небольшим, и в среднем составило 10,5 мм по 100-миллиметровой ВАШ [203]. Метаанализ 8 РКИ ($n=405$) НЭЛТ у больных с ОА различной локализации показал достоверное отличие от ПЛ (отключенный лазер) в пяти работах, а в трех различий между эффектом лазерного облучения и ПЛ не отмечалось [204].

По результатам метаанализа 9 РКИ, эффективность статического магнитного поля при ОА не отличалась от ПЛ: различие в уменьшении боли составило всего 2,1 мм

по 100-миллиметровой ВАШ [205]. В то же время физиотерапевтические методы, основанные на использовании переменного электромагнитного поля, показали хороший эффект при ОА коленного сустава. Так, по данным метаанализа 14 РКИ ($n=930$), при использовании этого метода отмечалось достоверное снижение боли, в отличие от ПЛ [206]. По данным другого метаанализа, включавшего данные 9 РКИ ($n=636$), среднее отличие от ПЛ по уровню снижения боли при гонартрозе составило 15,1 мм по 100-миллиметровой ВАШ [207].

До настоящего времени имеются серьезные расхождения в оценке терапевтической ценности мануальной терапии [208]. Так, по данным метаанализа 20 РКИ ($n=2674$), представленного в 2012 г., мануальная терапия не демонстрирует преимуществ при острой НБС в сравнении с инертным воздействием или ложной мануальной терапией [209]. С другой стороны, результаты более позднего метаанализа, включавшего данные 15 РКИ, показывают достоверное уменьшение боли — как при острой, так и при хронической НБС (в среднем на 12,91 мм по 100-миллиметровой ВАШ) [210]. Тем не менее многие эксперты рекомендуют рассматривать мануальную терапию как важный компонент лечения хронической СМБ при НБС и ОА.

Акупунктура (иглоукалывание, иглорефлексотерапия) — традиционный метод китайской медицины, при котором лечебный эффект объясняется воздействием на особые точки, расположенные в местах прохождения потоков жизненной энергии ци (меридианы). Акупунктура широко используется во всем мире; ее применение было одобрено Американской коллегией ревматологов как метод, представляющий ценность для купирования боли при ОА [29]. Тем не менее следует помнить, что принцип действия акупунктуры находится в области древних мифологических представлений китайского народа и не имеет четкого обоснования с точки зрения современной науки.

По данным метаанализа 25 РКИ, акупунктура достоверно снижает выраженность боли при хронической НБС (среднее отличие от ложной акупунктуры — 16,76 мм по 100-миллиметровой ВАШ), однако не имеет преимуществ по сравнению с другими видами активной терапии [211]. Результаты другого метаанализа (13 РКИ, $n=2678$) также показали значительное уменьшение боли и улучшение функции у пациентов с хронической НБС при использовании акупунктуры, по сравнению с больными, не получавшими активную терапию. Однако достоверных различий между настоящей и ложной акупунктурой отмечено не было [212]. Такой результат, например, демонстрирует немецкое исследование GERAC, в ходе которого 1162 пациента с хронической НБС получали лечение с применением настоящей и ложной акупунктуры, а также «обычную» терапию (анальгетики, физиотерапия). Через 6 мес доля пациентов с существенным улучшением ($\geq 33\%$, «ответившие» на лечение) в группе настоящей акупунктуры составила 47,6%, а в группе «обычной» терапии — лишь 27,4%. В то же время ложная акупунктура обеспечила такой же результат, как настоящая: доля «ответивших» на терапию составила 44,2% [213].

Похожие данные были получены в отношении применения акупунктуры при ОА. По результатам метаанализа 16 РКИ ($n=3498$), настоящая акупунктура обеспечивала статистически значимое, но кратковременное и очень небольшое уменьшение боли при ОА: отличие от

ложной акупунктуры составило лишь 0,9 балла по 20-балльной ВАШ (абсолютное различие 4,59%) [214]. Правда, авторы более позднего метаанализа, основанного на результатах 12 РКИ и меньшем клиническом материале ($n=1763$), определили наличие достоверных различий между настоящей и ложной акупунктурой в отношении купирования боли, улучшения функции и качества жизни при ОА [215].

Сходный принцип — воздействие на биологически активные точки и «восстановление энергетического баланса» — лежит в основе ряда других нетрадиционных методик лечения, таких как акупрессура, «целebное прикосновение», рэйки и др. Аналогично акупунктуре, эти методы могут уменьшать выраженность СМБ. Однако исследования, подтверждающие этот факт, основаны на ограниченном материале и в большинстве своем выполнены на недостаточном методическом уровне [216].

Гомеопатия — лечебная методика, разработанная немецким врачом С. Ганеманом в начале XIX в. Ее основным принципом является «лечение подобного подобным», т. е. биологическими или химическими веществами, отравление которыми способно вызвать симптомы, аналогичные тем, против которых направлено лечение. Главной особенностью гомеопатии является использование сверхмалых разведений («потенций»). Например, известный в России препарат атрофоон в качестве действующего начала содержит 3 мг раствора антител к ФНО α в концентрации 10–15 нг/г. Поскольку действующее вещество в такой концентрации не может быть определено, с точки зрения науки в классических гомеопатических препаратах нет активного начала, поэтому они не могут обладать фармакологическим эффектом [217]. Сторонники метода обосновывают его действие ненаучным принципом «биологической энергетической памяти воды». Следует отметить, что практически все хорошо организованные РКИ показали отсутствие разницы между эффектом гомеопатических препаратов и ПЛ [218–221].

Биоэнергетическое воздействие («квантовая терапия», «биоэнергетика», «биорезонансная терапия» и т. д.) — различные методики, направленные на восстановление «биологического поля» (ауры), якобы присутствующего всем клеткам живого организма и определяющего их взаимодействие [222–226]. В России широко применяются различные приборы для «диагностики» (в частности, по «методу Фолля») и «лечения» биоэнергетических нарушений. Как и две предыдущие методики, «биоэнергетика» не имеет серьезного научного обоснования, а ее эффективность не подтверждена исследованиями, выполненными на достаточном методическом уровне [226].

Тем не менее применение «комплементарной» медицины может быть оправданно у пациентов, доверяющих этим методикам.

На основании вышеизложенного, общие подходы к ведению пациента с СМБ могут быть представлены в виде «Алгоритма» (см. ниже), включающего ряд последовательных диагностических и терапевтических действий.

Представляется, что принятые положения и разработанный алгоритм позволят оптимизировать терапию СМБ, что существенно облегчит работу практикующих врачей, улучшит преемственность оказания медицинской помощи, повысит ее эффективность и позволит снизить прямые и косвенные затраты на лечение.

АЛГОРИТМ (по результатам совещания экспертов, состоявшегося 20 июня 2015 г., Москва)

Общие принципы лечения неспецифической скелетно-мышечной боли

Пациент с острой или обострением хронической СМБ: НБС, ОА, РПОМТ

Первый шаг:

Оценить наличие симптомов, характерных для системного заболевания или жизнеугрожающей патологии («красные флажки»)

- Серьезная травма.
- Признаки септического процесса (выраженное локальное воспаление, отек, локальная гипертермия) и/или системной воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз, немотивированное снижение массы тела, повышение СОЭ и/или уровня СРБ).
- Онкологическое заболевание в анамнезе.
- Любые симптомы, свидетельствующие о наличии системного заболевания (ревматического, гематологического, воспалительных заболеваний кишечника и т. д.).
- Наличие очаговой неврологической симптоматики (признаки радикулопатии при боли в спине) или двигательного дефекта.
- Наличие признаков психического расстройства (включая злоупотребление психоактивными веществами).

Наличие этих симптомов является показанием для направления к узким специалистам и проведения дальнейшего диагностического поиска. **NB!** В любом случае, независимо от дальнейших диагностических мероприятий, рекомендуется назначить обезболивающий препарат (выбор анальгетика осуществляется с учетом выраженности боли и наличия противопоказаний, см. ниже) для уменьшения страданий и улучшения качества жизни пациента, а также повышения приверженности дальнейшей терапии.

При отсутствии указанных выше симптомов, после определения диагноза основного заболевания (включая классификацию по МКБ-10):

- оценить характер и выраженность боли;
- оценить противопоказания к назначению НПВП. К ним относятся: аллергическая реакция на НПВП; очень высокий кардиоваскулярный риск — наличие в анамнезе кардиоваскулярных катастроф, клинически выраженной ИБС; открытая язва/множественные эрозии ЖКТ, воспалительные заболевания кишечника; хроническое заболевание почек при СКФ <30 мл/мин.

Назначить*:

- При выраженной боли (ВАШ >40 мм) — НПВП.
- При выраженной боли, сопровождающейся болезненным мышечным напряжением, — НПВП + миорелаксант.
- При умеренно выраженной боли (ВАШ <40 мм) — НПВП местно с парацетамолом до 3 г/сут или без него.
- При наличии противопоказаний к назначению НПВП при выраженной боли — трамадол с парацетамолом или без него, парацетамол + НПВП местно, флупиртин.

*См. «Основные положения» по использованию различных классов анальгетиков.

Дополнение: если установлен диагноз ОА, целесообразно сразу назначить препарат из группы МДСС («хондропротекторы»). Эффективность применения МДСС оценивается не ранее чем через 1–2 мес после начала применения. Курсовое применение МДСС, если боль купирована или значительно снизилась, продолжать на протяжении ≥ 3 –6 мес.

Второй шаг:

Оценить эффективность назначенной терапии через 7 дней

- Если боль купирована (ВАШ < 10 мм) — прекратить анальгетическую терапию.
- Если боль значительно уменьшилась (на 50% и более от исходного уровня) — продолжить начатое лечение до ее купирования.
- Если нет эффекта при использовании НПВП (улучшение $< 20\%$) — заменить назначенный препарат на другой препарат из группы НПВП
- Если эффект недостаточен (улучшение есть, но менее 50%), изменить лечение:
 - при выраженной локальной боли и воспалении — рассмотреть возможность локального введения ГК с местным анестетиком или без него;
 - при наличии болезненного мышечного напряжения, если ранее не были назначены миорелаксанты, — назначить миорелаксант.

Третий шаг:

Оценить эффект назначенной терапии через 7–28 дней

- Если боль купирована (ВАШ < 10 мм) — прекратить анальгетическую терапию.

- Если боль значительно уменьшилась (на 50% и более от исходного уровня) — продолжить начатое лечение до ее купирования.
- Если эффект недостаточен, пересмотреть диагностическую концепцию, обратиться к специалисту (неврологу, ревматологу, физиотерапевту); рассмотреть возможность применения дополнительных методов лечения СМБ.
- Если эффект недостаточен, но диагностическая концепция не вызывает сомнений (например, при повторных эпизодах НБС, имеющих длительный анамнез) — дополнительно назначить трамadol с парацетамолом или без него.

Дополнительные методы лечения СМБ:

- Малоинвазивные интервенционные методы.
- Физиотерапевтические методы.
- Методы ортопедической коррекции.
- Психотерапия.
- Дополнительная («комплементарная») медицина.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (a practical guide for doctors)]. Moscow: Publishing of Russian Academy of Medical Sciences; 2012. 512 p.]
2. Яхно НН, Кукушкин МЛ. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник РАМН. 2012;(9):54–8 [Yakhno NN, Kukushkin ML. Chronic pain: medical-biological and socio-economic aspects. *Vestnik RAMN*. 2012;(9):54–8 (In Russ.)].
3. Яхно НН, Баринов АН, Подчуфарова ЕВ. Невропатическая и скелетно-мышечная боль. Современные подходы к диагностике и лечению. Клиническая медицина. 2008;(11):9–15 [Yakhno NN, Barinov AN, Podchufarova EV. Neuropathic and musculoskeletal pain. Current approaches to diagnosis and treatment. *Klinicheskaya Meditsina*. 2008;(11):9–15 (In Russ.)].
4. Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. Consilium medicum. 2000;2(12):7–14 [Nasonov EL, Nasonova VA. Pharmacotherapy of pain: a view of the rheumatologist. *Consilium medicum*. 2000; 2 (12): 7–14 (In Russ.)].
5. Кукушкин МЛ, Хитров НК. Общая патология боли. Москва: Медицина; 2004. 144 с. [Kukushkin ML, Khitrov NK. *Obshchaya patologiya boli* [General pathology of pain]. Moscow: Medicine; 2004. 144 p.]
6. Голубев ВЛ. Боль — междисциплинарная проблема. Русский медицинский журнал. 2008;16 (Спец. выпуск):3–7 [Golubev VL. The pain — an interdisciplinary problem. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2008;16 (Special Issue):3–7 (In Russ.)].
7. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
8. Harker J, Reid K, Bekkering G, et al. Epidemiology of chronic pain in Denmark and Sweden. *Pain Res Treat*. 2012;2012:371248. doi: 10.1155/2012/371248
9. Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull WHO*. 2003;81:646–56.
10. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009
11. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Галушко ЕА. Боли в нижней части спины в общеклинической практике. Терапевтический архив. 2008;80(5):59–61 [Erdes ShF, Dubinina TV, Galushko EA. Pain in the lower back in the general clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2008;80(5):59–61 (In Russ.)].
12. Friedly J, Standaert S, Chan L. Epidemiology of spine care: the back pain dilemma. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2010;21(4):659–77. doi: 10.1016/j.pmr.2010.08.002
13. Juniper M, Le T, Mladi D. The epidemiology, economic burden, and pharmacological treatment of chronic low back pain in France, Germany, Italy, Spain and the UK: a literature-based review. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(16):2581–92. doi: 10.1517/14656560903304063
14. Litwic A, Edwards M, Dennison E, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105:185–99. doi: 10.1093/bmb/ldt038
15. Zhang Y, Jordan J. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010;26(3):355–69. doi: 10.1016/j.cger.2010.03.001
16. Murphy L, Helmick C. The impact of osteoarthritis in the United States: a population-health perspective. *Am J Nurs*. 2012;112(3 Suppl 1):13–9. doi: 10.1097/01.NAJ.0000412646.80054.21
17. Millar NL, Murrell GA, McInnes IB. Alarmins in tendinopathy: unravelling new mechanisms in a common disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May;52(5):769–79. doi: 10.1093/rheumatology/kes409. Epub 2013 Jan 28.

18. Scott A, Ashe MC. Common tendinopathies in the upper and lower extremities. *Curr Sports Med Rep*. 2006 Sep;5(5):233-41. doi: 10.1097/01.CSMR.0000306421.85919.9c
19. Van Tulder M, Malmivaara A, Koes B. Repetitive strain injury. *Lancet*. 2007;369(9575):1815-22. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60820-4
20. Кукушкин МЛ, Табеева ГР, Подчуфарова ЕВ. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2011. 72 с. [Kukushkin ML, Tabeeva GR, Podchufarova EV. *Bolevoi sindrom: patofiziologiya, klinika, lechenie* [Pain syndrome: pathophysiology, clinical features, treatment]. Moscow: IMA-PRESS; 2011. 72 p.].
21. Staud R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Dec;13(6):513-20. doi: 10.1007/s11926-011-0206-6
22. Edmonds S. Therapeutic targets for osteoarthritis. *Maturitas*. 2009 Jul 20;63(3):191-4. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.03.015. Epub 2009 May 6.
23. Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Sep;17(5):624-8. doi: 10.1097/01.bor.0000172800.49120.97
24. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2013 Jun 1;87(11):766-72.
25. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 May-Jun;31(3):206-19. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2008.12.006. Epub 2009 Mar 4.
26. Насонова ВА, Фоломеева ОМ, Эрдес ШФ. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики. Терапевтический архив. 2009;(6):5-10 [Nasonova VA, Folomeeva OM, Erdes ShF. Rheumatic diseases in the Russian Federation at the beginning of the XXI century through the eyes of statistics. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2009;(6):5-10 (In Russ.)].
27. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;52(2):120-4 [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012-2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
28. Каратеев АЕ. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). *Consilium medicum*. 2013;15(9):95-100 [Karateev AE. Diseases of the musculoskeletal system in practice in 2102 doctors of different specialties: pathology structure and experts' opinion on the effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs (preliminary data of CROWN-2 epidemiological studies). *Consilium medicum*. 2013;15(9):95-100. (In Russ.)].
29. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
30. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J-P, et al. An algorithm recommendation for the management of knee Osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
31. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2075-94. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y
32. Van Hecke O, Torrance N, Smith B. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):13-8. doi: 10.1093/bja/aet123
33. Smith B, Elliott A, Hannaford P, Chambers W. Factors related to the onset and persistence of chronic back pain in the community: results from a general population follow-up study. *Spine*. 2004;29(9):1032-40. doi: 10.1097/00007632-200405010-00016
34. Bergman S, Herrstrom P, Jacobsson L, Petersson I. Chronic widespread pain: a three year follow-up of pain distribution and risk factors. *J Rheumatol*. 2002;29:818-25.
35. Andersen JC. Is immediate imaging important in managing low back pain? *J Athl Train*. 2011 Jan-Feb;46(1):99-102. doi: 10.4085/1062-6050-46.1.99
36. Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009 Feb 7;373(9662):463-72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60172-0
37. Jarvik J, Gold L, Comstock B, et al. Association of early imaging for back pain with clinical outcomes in older adults. *JAMA*. 2015;313(11):1143-53. doi: 10.1001/jama.2015.1871
38. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Oct 1;29(19):2091-5. doi: 10.1097/01.brs.0000141265.55411.30
39. Genevay S, Finckh A, Payer M, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Sep 1;33(19):2041-6. doi: 10.1097/BRS.0b013e318183bb86
40. Cuellar JM, Golish SR, Reuter MW, et al. Cytokine evaluation in individuals with low back pain using discographic lavage. *Spine J*. 2010 Mar;20(3):212-8. doi: 10.1016/j.spinee.2009.12.007
41. Schaible H. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(6):549-56. doi: 10.1007/s11926-012-0279-x
42. Walsh D, Bonnet C, Turner E, et al. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Jul;15(7):743-51. Epub 2007 Mar 21. doi: 10.1016/j.joca.2007.01.020
43. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1237-47. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1237::AID-ART214>3.0.CO;2-F
44. Alvarez-Soria MA, Largo R, Santillana J, et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann Rheum Dis*. 2006 Aug;65(8):998-1005. Epub 2006 Feb 13. doi: 10.1136/ard.2005.046920
45. McCarberg BH, Ruoff GE, Tenzer-Iglesias P, Weil AJ. Diagnosis and treatment of low-back pain because of paraspinal muscle spasm: a physician roundtable. *Pain Med*. 2011 Nov;12 Suppl 4:S119-27. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01253.x
46. Lund JP, Donga R, Widmer CG, Stohler CS. The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991;69:683-94. doi: 10.1139/y91-102
47. Roland M. A critical review of the evidence for pain-spasm-pain cycle in spinal disorders. *Clin Biomech*. 1986;1:102-9. doi: 10.1016/0268-0033(86)90085-9
48. Iglesias-Gonzalez JJ, Munoz-Garcia MT, Rodrigues-de-Souza DP, et al. Myofascial trigger points, pain, disability, and sleep quality in patients with chronic nonspecific low back pain. *Pain Med*. 2013 Dec;14(12):1964-70. doi: 10.1111/pme.12224. Epub 2013 Aug 15.
49. Ramsook RR, Malanga GA. Myofascial low back pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Oct;16(5):423-32. doi: 10.1007/s11916-012-0290-y
50. Fisher NM, Pendergast DR. Reduced muscle function in patients with osteoarthritis. *Scand J Rehabil Med*. 1997 Dec;29(4):213-21.
51. Arokoski MH, Arokoski JP, Haara M, et al. Hip muscle strength and muscle cross sectional area in men with and without hip osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2002 Oct;29(10):2185-95.
52. Blume C, Wang SS. Comparison of changes in supraspinatus muscle thickness in persons with subacromial impingement syndrome and asymptomatic adults. *Physiother Theory Pract*. 2014 Nov;30(8):544-51. doi: 10.3109/09593985.2014.902522. Epub 2014 Mar 28.
53. Silldorff MD, Choo AD, Choi AJ, et al. Effect of supraspinatus tendon injury on supraspinatus and infraspinatus muscle passive tension and associated biochemistry. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Oct 15;96(20):e175. doi: 10.2106/JBJS.M.01315

54. Thomopoulos S, Parks WC, Rifkin DB, Derwin KA. Mechanisms of tendon injury and repair. *J Orthop Res*. 2015 Jan 29. doi: 10.1002/jor.22806 [Epub ahead of print].
55. Millar NL, Hueber AJ, Reilly JH, et al. Inflammation is present in early human tendinopathy. *Am J Sports Med*. 2010;38(10):2085-91. doi: 10.1177/0363546510372613. Epub 2010 Jul 1.
56. McGonagle D, Benjamin M. Entheses, enthesitis and enthesopathy. Report of rheumatic diseases, series 6, autumn 2009, №4. Available from: www.arc.org.uk/arthritis/rdr.asp
57. Gotoh M, Hamada K, Yamakawa H, et al. Interleukin-1-induced glenohumeral synovitis and shoulder pain in rotator cuff diseases. *J Orthop Res*. 2002 Nov;20(6):1365-71. doi: 10.1016/S0736-0266(02)00063-3
58. Voloshin I, Gelinas J, Maloney MD, et al. Proinflammatory cytokines and metalloproteases are expressed in the subacromial bursa in patients with rotator cuff disease. *Arthroscopy*. 2005 Sep;21(9):1076.e1-1076.e9. doi: 10.1016/j.arthro.2005.05.017
59. Benjamin M, McGonagle D. Histopathologic changes at «synovio-enthesal complexes» suggesting a novel mechanism for synovitis in osteoarthritis and spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56 (11):3601-9. doi: 10.1002/art.23078
60. Haviv B, Bronak S, Thein R. The complexity of pain around the knee in patients with osteoarthritis. *Isr Med Assoc J*. 2013 Apr;15(4):178-81.
61. Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Jan;21(1):10-5. doi: 10.1016/j.joca.2012.09.012. Epub 2012 Oct 4.
62. Tsao H, Tucker KJ, Coppieters MW, Hodges PW. Experimentally induced low back pain from hypertonic saline injections into lumbar interspinous ligament and erector spinae muscle. *Pain*. 2010 Jul;150(1):167-72. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.023. Epub 2010 May 26.
63. Panjabi MM. A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction. *Eur Spine J*. 2006 May;15(5):668-76. doi: 10.1007/s00586-005-0925-3. Epub 2005 Jul 27.
64. Longo UG, Berton A, Khan WS, et al. Histopathology of rotator cuff tears. *Sports Med Arthrosc*. 2011 Sep;19(3):227-36. doi: 10.1097/JSA.0b013e318213bccb
65. Ko JY, Wang FS. Rotator cuff lesions with shoulder stiffness: updated pathomechanisms and management. *Chang Gung Med J*. 2011 Jul-Aug;34(4):331-40.
66. Raastad J, Reiman M, Coeytaux R, et al. The association between lumbar spine radiographic features and low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Apr;44(5):571-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.006. Epub 2014 Dec 8.
67. De Schepper EI, Damen J, van Meurs JB, et al. The association between lumbar disc degeneration and low back pain: the influence of age, gender, and individual radiographic features. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Mar 1;35(5):531-6. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181aa5b33
68. Scheele J, de Schepper EI, van Meurs JB, et al. Association between spinal morning stiffness and lumbar disc degeneration: the Rotterdam Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Sep;20(9):982-7. doi: 10.1016/j.joca.2012.05.011. Epub 2012 Jun 12.
69. Beresford ZM, Kendall RW, Willick SE. Lumbar facet syndromes. *Curr Sports Med Rep*. 2010 Jan-Feb;9(1):50-6. doi: 10.1249/JSR.0b013e3181caba05
70. Cohen SP, Raja SN. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiology*. 2007 Mar;106(3):591-614. doi: 10.1097/00000542-200703000-00024
71. Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ. Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):438-44 [Turovskaya EF, Alekseeva LI, Filatova EG. Current ideas about the pathogenetic mechanisms of pain in osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):438-44 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-438-444
72. Mease P, Hanna S, Frakes E, Altman R. Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1546-51. doi: 10.3899/jrheum.100759
73. Hochman J, French M, Bermingham S, Hawker G. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(7):1019-23. doi: 10.1002/acr.20142
74. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J. What is the evidence that neuropathic pain is present in chronic low back pain and soft tissue syndromes? An evidence-based structured review. *Pain Med*. 2014 Jan;15(1):4-15. doi: 10.1111/pme.12229. Epub 2013 Oct 4.
75. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Thermal hyperalgesia distinguishes those with severe pain and disability in unilateral lateral epicondylalgia. *Clin J Pain*. 2012;28:595-601. doi: 10.1097/AJP.0b013e31823dd333
76. Данилов АБ, Давыдов ОС. Нейропатическая боль. Москва: Боргес; 2007. С. 11, 37-45 [Danilov AB, Davydov OS. *Neuropathicheskaya bol'* [Neuropathic pain]. Moscow: Borges; 2007. P. 11, 37-45].
77. Englbrecht M, Tamer I, van der Heijde D, et al. Measuring pain and efficacy of pain treatment in inflammatory arthritis: A systematic literature review. *J Rheumatol Suppl*. 2012;90:3-10. doi: 10.3899/jrheum.120335
78. Whittle S, Colebatch A, Buchbinder R, et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: Integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology*. 2012;51(8):1416-25. doi: 10.1093/rheumatology/kes032
79. Ostelo R, de Vet H. Clinically important outcomes in low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(4):593-607. doi: 10.1016/j.berh.2005.03.003
80. Stauffer M, Taylor S, Watson D, et al. Definition of nonresponse to analgesic treatment of arthritic pain: An analytical literature review of the smallest detectable difference, the minimal detectable change, and the minimal clinically important difference on the pain visual analog scale. *Int J Inflam*. 2011;2011:231926. doi: 10.4061/2011/231926
81. Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Rheum*. 2001;45(4):384-91. doi: 10.1002/1529-0131(200108)45:4<384::AID-ART352>3.0.CO;2-0
82. Cepeda M, Africano J, Polo R, et al. What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain*. 2003;105(1-2):151-7. doi: 10.1016/S0304-3959(03)00176-3
83. Каратеев АЕ. Факторы, влияющие на эффективность обезболивающей терапии. Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия. 2013;47(5):46-53 [Karateev AE. Factors affecting the effectiveness of pain therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i Psikhatriya*. 2013;47(5):46-53 (In Russ.)].
84. Farrar J, Young J, La Moreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94(2):149-58. doi: 10.1016/S0304-3959(01)00349-9
85. Salaffi F, Stancati A, Silvestri C, et al. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain*. 2004;8(4):283-91. doi: 10.1016/j.ejpain.2003.09.004
86. Kovacs F, Abaira V, Royuela A, et al. Minimum detectable and minimal clinically important changes for pain in patients with nonspecific neck pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:43. doi: 10.1186/1471-2474-9-43
87. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24 [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;9(1):4-23. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
88. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
 89. Daniels S, Bandy D, Christensen S, et al. Evaluation of the dose range of etoricoxib in an acute pain setting using the postoperative dental pain model. *Clin J Pain*. 2011;27(1):1-8. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181ed0639
 90. Brattwall M, Turan I, Jakobsson J. Pain management after elective hallux valgus surgery: a prospective randomized double-blind study comparing etoricoxib and tramadol. *Anesth Analg*. 2010;111(2):544-9. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181e3d87c
 91. O'Donnell J, Ekman E, Spalding W, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009;37(6):1789-802. doi: 10.1177/147323000903700615
 92. DeLemos B, Xiang J, Benson C, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther*. 2011;18(3):216-26. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181cec307
 93. Innes G, Croskerry P, Worthington J, et al. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department treatment of acute low back pain. *J Emerg Med*. 1998 Jul-Aug;16(4):549-56. doi: 10.1016/S0736-4679(98)00044-4
 94. Beaulieu A, Peloso P, Haraoui B, et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain Res Manag*. 2008;13(2):103-10. doi: 10.1155/2008/903784
 95. Bjordal J, Klovning A, Ljunggren A, Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007 Feb;11(2):125-38. Epub 2006 May 8. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.02.013
 96. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3
 97. Boudreault J, Desmeules F, Roy J, et al. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2014 Apr;46(4):294-306. doi: 10.2340/16501977-1800
 98. Moore R, Derry S, McQuay H. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R53. doi: 10.1186/ar2422
 99. Furst D, Kolba K, Fleischmann R, et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol*. 2002;29(3):436-46.
 100. Derry S, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 22;10:CD004233. doi: 10.1002/14651858.CD004233.pub4
 101. Yakhno N, Guekht A, Skoromets A, et al. Analgesic efficacy and safety of lornoxicam quick-release formulation compared with diclofenac potassium. *Clin Drug Invest*. 2006;26(5):267-77. doi: 10.2165/00044011-200626050-00004
 102. Dougados M, Le Henaff A, Logeart I, Ravaut P. Short-term efficacy of rofecoxib and diclofenac in acute shoulder pain: a placebo-controlled randomized trial. *PLoS Clin Trials*. 2007 Mar 9;2(3):e9. doi: 10.1371/journal.pctr.0020009
 103. Chandanwale AS, Sundar S, Latchoumibady K, et al. Efficacy and safety profile of combination of tramadol-diclofenac versus tramadol-paracetamol in patients with acute musculoskeletal conditions, postoperative pain, and acute flare of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a Phase III, 5-day open-label study. *J Pain Res*. 2014 Aug 12;7:455-63. doi: 10.2147/JPR.S67817. eCollection 2014.
 104. Tramer MR, Williams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 Jan;42(1):71-9. doi: 10.1111/j.1399-6576.1998.tb05083.x
 105. Altman R, Barthel H. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs*. 2011;71(10):1259-79. doi: 10.2165/11592550-000000000-00000
 106. Derry S, Moore R, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD 007400.
 107. Baraf H, Gloth F, Barthel H, et al. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging*. 2011;28(1):27-40. doi: 10.2165/11584880-000000000-00000
 108. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015 Jan 22;7:31-41. doi: 10.2147/DHPS.S71976. eCollection 2015.
 109. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47. doi: 10.18433/J3VW2F
 110. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 8;15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134
 111. Day R, Graham G, Whelton A. The position of paracetamol in the world of analgesics. *Am J Therap*. 2000;7:51-5. doi: 10.1097/00045391-200007020-00002
 112. Prescott L. Paracetamol: past, present and future. *Am J Ther*. 2000;7:135-43. doi: 10.1097/00045391-200007020-00011
 113. Towheed T, Maxwell L, Judd M, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25(1):CD004257. doi: 10.1002/14651858.cd004257.pub2
 114. Machado G, Maher C, Ferreira P, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *Brit Med J*. 2015 Mar 31;350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225
 115. Garcia Rodriguez L, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001;12(5):570-6. doi: 10.1097/00001648-200109000-00018
 116. Chan A, Manson J, Albert C, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113(12):1578-87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595793
 117. Dedier J, Stampfer M, Hankinson S, et al. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension*. 2002;40(5):604-8. doi: 10.1161/01.HYP.0000035856.77718.DA
 118. Forman J, Rimm E, Curhan G. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):394-9. doi: 10.1001/archinte.167.4.394
 119. Ong C, Seymour R, Lirk P, Merry A. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg*. 2010;110(4):1170-9. doi: 10.1213/ane.0b013e3181cf9281
 120. McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2003;28:19-22.
 121. Bronstein A, Spyker D, Cantilena L, et al. 2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Poison Data System (NPDS). *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45:815-917. doi: 10.1080/15563650701754763
 122. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, et al. Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: an update of the Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Apr 1;39(7):556-63. doi: 10.1097/BRS.0000000000000249

123. Cepeda M, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2007;34(3):543-55.
124. Da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 17;9:CD003115. doi: 10.1002/14651858.cd003115.pub4
125. Metscher B, Kübler U, Jähnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig*. 2001;118(4):147-51.
126. Pavelka K, Peliskova Z, Stehlikova H, et al. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Investig*. 1998;16(6):421-9. doi: 10.2165/00044011-199816060-00002
127. Adams E, Breiner S, Cicero T, et al. A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(5):465-76. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2005.10.006
128. Ritvo J, Koonce R, Thurstone C, Causey HL 3rd. Tramadol dependence: treatment with buprenorphine/naloxone. *Am J Addict*. 2007;16(1):67-8. doi: 10.1080/10550490601080118
129. Trescott A, Helm S, Hansen H, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: An update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician*. 2008;Opioids Special Issue 11:5-62.
130. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004252. doi: 10.1002/14651858.cd004252
131. Гурак СВ, Парфенов ВА, Борисов КН. Мидокалм в комплексной терапии острой поясничной боли. *Боль*. 2006;(3):27-30 [Gurak SV, Parfenov VA, Borisov KN. Mydocalm in the treatment of acute low back pain. *Bol'*. 2006;(3):27-30 (In Russ.)].
132. Ходинка Л, Меилингер М, Сабо Ж, Залавари И. Лечение острой поясничной боли Мидокалмом. Результаты международного мультицентрового рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Русский медицинский журнал*. 2003;(5):246-9 [Khodinka L, Meilinger M, Sabo Zh, Zalavari I. Treatment of acute low back pain Mydocalm. The results of an international, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2003;(5):246-9 (In Russ.)].
133. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996 Oct;67(2-3):417-25. doi: 10.1016/0304-3959(96)03187-9
134. Кукушкин МЛ. Современный взгляд на механизм действия Мидокалма. *Consilium medicum*. 2013;15(2):89-94 [Kukushkin ML. Modern view of the mechanism of action Mydocalm. *Consilium medicum*. 2013;15(2):89-94. (In Russ.)].
135. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ и др. Применение миорелаксантов в комплексной терапии остеоартроза. *Consilium medicum*. 2008;(2):30-2 [Sharapova EP, Alekseeva LI, Zaitseva EM, et al. The use of muscle relaxants in the treatment of osteoarthritis. *Consilium Medicum*. 2008;(2):30-2 (In Russ.)].
136. Berry H, Hutchinson D. A multicentre placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. *J Int Med Res*. 1988;16(2):75-82.
137. Berry H, Hutchinson D. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res*. 1988;16(2):83-91.
138. Sirdalud Ternilin Asia-Pacific Study group. Efficacy and gastro-protective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasm. *Curr Ther Res*. 1998;59:13-22. doi: 10.1016/S0011-393X(98)85019-4
139. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale A, et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J*. 2009;18(12):1836-42. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4
140. Karol D, Muzyk A, Preud'homme X. A case of delirium, motor disturbances, and autonomic dysfunction due to baclofen and tizanidine withdrawal: a review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(1):84.
141. Del Rosario M, Weachter R, Flaker G. Drug-induced QT prolongation and sudden death. *Mol Med*. 2010;107(1):53-8.
142. Kaddar N, Vigneault P, Pilote S, et al. Tizanidine (Zanaflex): A muscle relaxant that may prolong the QT interval by blocking IKr. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012 Mar;17(1):102-9. doi: 10.1177/1074248410395020. Epub 2011 Feb 11.
143. Publow S, Branam D. Hypotension and bradycardia associated with concomitant tizanidine and lisinopril therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(19):1606-10. doi: 10.2146/ajhp090657
144. Devulder J. Flupirtine in pain management: pharmacological properties and clinical use. *CNS Drugs*. 2010;24(10):867-81. doi: 10.2165/11536230-000000000-00000
145. Klawe C, Maschke M. Flupirtine: pharmacology and clinical applications of a nonopioid analgesic and potentially neuroprotective compound. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(9):1495-500. doi: 10.1517/14656560902988528
146. Harish S, Bhuvana K, Bengalorkar GM, Kumar TN. Flupirtine: Clinical pharmacology. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012;28:172-7. doi: 10.4103/0970-9185.94833
147. Ueberall M, Mueller-Schwefe G, Terhaag B. Efficacy and tolerability of flupirtine in subacute/chronic musculoskeletal pain – results of a patient level, pooled re-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011;49(11):637-47. doi: 10.5414/CP210000
148. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. *Curr Med Res Opin*. 2012 Oct;28(10):1617-34. doi: 10.1185/03007995.2012.726216
149. Данилов АБ, Николаева НС. Эффективность новой формы флупиртина® (Катадолона форте) в лечении острой боли в спине. *Manage pain*. 2013;(1):44-8 [Danilov AB, Nikolaeva NS. The effectiveness of a new form of flupirtina® (Katadolona fort) in the treatment of acute pain in the back. *Manage Pain*. 2013;(1):44-8 (In Russ.)].
150. Richards B, Whittle S, van der Heijde D, Buchbinder R. Efficacy and safety of neuromodulators in inflammatory arthritis: A Cochrane Systematic Review. *J Rheumatol Suppl*. 2012;90:28-33. doi: 10.3899/jrheum.120339
151. Chappell A, Ossanna M, Liu-Seifert H, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: A 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain*. 2009;146(3):253-60. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.024
152. Williamson O, Schroer M, Ruff D, et al. Onset of response with duloxetine treatment in patients with osteoarthritis knee pain and chronic low back pain: a post hoc analysis of placebo-controlled trials. *Clin Ther*. 2014 Apr 1;36(4):544-51. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.02.009. Epub 2014 Mar 17.
153. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Taylor R Jr, et al. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Pain Pract*. 2013 Mar;13(3):239-52. doi: 10.1111/j.1533-2500.2012.00578.x. Epub 2012 Jun 21.
154. Giladi H, Choiniere M, Fitzcharles MA, et al. Pregabalin for chronic pain: does one medication fit all? *Curr Med Res Opin*. 2015 Jul;31(7):1403-11. doi: 10.1185/03007995.2015.1040750. Epub 2015 May 11.
155. Sakai Y, Ito K, Hida T, et al. Pharmacological management of chronic low back pain in older patients: a randomized controlled trial of the effect of pregabalin and opioid administration. *Eur Spine J*. 2015 Jun;24(6):1309-17. doi: 10.1007/s00586-015-3812-6. Epub 2015 Feb 15.
156. Romano CL, Romano D, Lacerenza M. Antineuropathic and antinociceptive drugs combination in patients with chronic low

- back pain: a systematic review. *Pain Res Treat.* 2012;2012:154781. doi: 10.1155/2012/154781. Epub 2012 Apr 26.
157. Ohtori S, Inoue G, Orita S, et al. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis. *Yonsei Med J.* 2013 Sep;54(5):1253-8. doi: 10.3349/ymj.2013.54.5.1253
 158. Carmichael N, Katz J, Clarke H, et al. An intensive perioperative regimen of pregabalin and celecoxib reduces pain and improves physical function scores six weeks after total hip arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *Pain Res Manag.* 2013 May-Jun;18(3):127-32. doi: 10.1155/2013/258714
 159. Hameed F, Ihm J. Injectable medications for osteoarthritis. *PM&R.* 2012;4(5 Suppl):75-81. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.02.010
 160. Habib G, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol.* 2010;29(4):347-56. doi: 10.1007/s10067-009-1357-y
 161. Dean BJF, Lostis E, Oakley T, et al. Risks and benefits of glucocorticoid treatment for tendinopathy: A systematic review of the effects of local glucocorticoid on tendon. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):570-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.006
 162. Tallia A, Cardone D. Diagnostic and therapeutic injection of the shoulder region. *Am Fam Physician.* 2003;67(6):1271-8.
 163. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2010 Nov 20;376(9754):1751-67. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61160-9. Epub 2010 Oct 21.
 164. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD005328. doi: 10.1002/14651858.cd005328.pub2
 165. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
 166. Peloso P, Gross A, Haines T, et al. Medicinal and injection therapies for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD000319. doi: 10.1002/14651858.cd000319.pub4
 167. Staal JB, de Bie RA, de Vet HC, et al. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009 Jan 1;34(1):49-59. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181909558
 168. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Pain Management Injection Therapies for Low Back Pain [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Mar. AHRQ Technology Assessments.
 169. Farooq M, Devitt A. Perceived efficacy and risks of infection following intra-articular injections: a survey of orthopaedic surgeons. *Ir J Med Sci.* 2005;174(1):26-32. doi: 10.1007/BF03168515
 170. Charalambous C, Tryfonidis M, Sadiq S, et al. Septic arthritis following intraarticular glucocorticoid injection of the knee – a survey of current practice regarding antiseptic technique used during intra-articular glucocorticoid injection of the knee. *Clin Rheumatol.* 2003;22:386-90. doi: 10.1007/s10067-003-0757-7
 171. Younes M, Neffati F, Touzi M, et al. Systemic effects of epidural and intra-articular glucocorticoid injections in diabetic and non-diabetic patients. *Joint Bone Spine.* 2007 Oct;74(5):472-6. Epub 2007 Jul 6. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.10.009
 172. Moon HJ, Choi KH, Lee SI, et al. Changes in blood glucose and cortisol levels after epidural or shoulder intraarticular glucocorticoid injections in diabetic or nondiabetic patients. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014 May;93(5):372-8. doi: 10.1097/PHM.0000000000000001
 173. Strand V, McIntyre LF, Beach WR, et al. Safety and efficacy of US-approved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *J Pain Res.* 2015 May 7;8:217-28. doi: 10.2147/JPR.S83076. eCollection 2015.
 174. Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, et al. Is local viscosupplementation injection clinically superior to other therapies in the treatment of osteoarthritis of the knee: A systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy.* 2015 May 18. pii: S0749-8063(15)00257-1. doi: 10.1016/j.arthro.2015.03.030 [Epub ahead of print].
 175. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Apr;43(5):593-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002. Epub 2013 Oct 14.
 176. Colen S, Haverkamp D, Mulier M, van den Bekerom MP. Hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis in all joints except the knee: what is the current evidence? *BioDrugs.* 2012 Apr 1;26(2):101-12. doi: 10.2165/11630830-000000000-00000
 177. Lieberman JR, Engstrom SM, Solovyova O, et al. Is intra-articular hyaluronic acid effective in treating osteoarthritis of the hip joint? *J Arthroplasty.* 2015 Mar;30(3):507-11. doi: 10.1016/j.arth.2013.10.019. Epub 2013 Nov 8.
 178. Van den Bekerom MP, Lamme B, Sermon A, Mulier M. What is the evidence for viscosupplementation in the treatment of patients with hip osteoarthritis? Systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008 Aug;128(8):815-23. Epub 2007 Sep 15. doi: 10.1007/s00402-007-0447-z
 179. Blaine T, Moskowitz R, Udell J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(5):970-9. doi: 10.2106/JBJS.F.01116
 180. Chang KV, Hsiao MY, Chen WS, et al. Effectiveness of intra-articular hyaluronic acid for ankle osteoarthritis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013 May;94(5):951-60. doi: 10.1016/j.apmr.2012.10.030. Epub 2012 Nov 10.
 181. Баринов АН, Пархоменко ЕВ, Махинов КА. Причины отрицательных исходов лечения боли в спине и способы их преодоления. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2014;49(5):40-50 [Barinov AN, Parkhomenko EV, Makhinov KA. The reasons for the negative outcomes of the treatment of back pain and how to overcome them. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya.* 2014;49(5):40-50 (In Russ.)].
 182. Алексеева ЛИ. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза. Русский медицинский журнал. 2012;(7):389-94 [Aleksееva LI. Slow-acting drugs in the treatment of osteoarthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2012;(7):389-94 (In Russ.)].
 183. Imagawa K, de Andres M, Hashimoto K, et al. The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF-kB) inhibitor on primary human chondrocytes – implications for osteoarthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;405(3):362-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.01.007
 184. Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B, et al. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R138. doi: 10.1186/ar3077
 185. Au R, Au A, Rashmir-Raven A, Frondoza C. Inhibition pro-inflammatory gene expression in chondrocytes, monocytes, and fibroblasts by combination of avocado soybean unsaponifiables, glucosamine and chondroitin sulfate. *FASEB.* 2007;21(6):702-7.
 186. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades T, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.cd002946.pub2
 187. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med.* 2007;146(8):580-90. doi: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00009
 188. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moca Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 10;2:CD005117. doi: 10.1002/14651858.cd005117.pub3
 189. Christensen R, Bartels E, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(4):399-408. doi: 10.1016/j.joca.2007.10.003
 190. Singh G, Alekseeva L, Alexeev V, Triadafilopoulos G. Glucosamin-chondroitin sulfate reduces pain, disability and NSAID consumption in patients with chronic low back pain: a

- large, community-based, pilot, open prospective observational study. *ELAR*, 2013, SAT0419
191. 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
 192. Atchison J, Vincent HK. Obesity and low back pain: relationships and treatment. *Pain Manag*. 2012 Jan;2(1):79-86. doi: 10.2217/pmt.11.64
 193. Kotowski S, Davis KG. Influence of weight loss on musculoskeletal pain: Potential short-term relevance. *Work*. 2010;36(3):295-304. doi: 10.3233/WOR-2010-1031
 194. Wai EK, Rodriguez S, Dagenais S, Hall H. Evidence-informed management of chronic low back pain with physical activity, smoking cessation, and weight loss. *Spine J*. 2008 Jan-Feb;8(1):195-202. doi: 10.1016/j.spinee.2007.10.024
 195. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr;66(4):433-9. doi: 10.1136/ard.2006.065904. Epub 2007 Jan 4.
 196. Gudbergensen H, Boesen M, Lohmander LS, et al. Weight loss is effective for symptomatic relief in obese subjects with knee osteoarthritis independently of joint damage severity assessed by high-field MRI and radiography. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Jun;20(6):495-502. doi: 10.1016/j.joca.2012.02.639. Epub 2012 Mar 5.
 197. Jones A, Silva PG, Silva AC, et al. Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb;71(2):172-9. doi: 10.1136/ard.2010.140178. Epub 2011 Nov 29.
 198. Duijvenvoorden T, Brouwer RW, van Raaij TM, et al. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 16;3:CD004020. doi: 10.1002/14651858.cd004020.pub3
 199. Segal NA. Bracing and orthoses: a review of efficacy and mechanical effects for tibiofemoral osteoarthritis. *PM&R*. 2012 May;4(5 Suppl):S89-96. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.01.018
 200. Raja K, Dewan N. Efficacy of knee braces and foot orthoses in conservative management of knee osteoarthritis: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011 Mar;90(3):247-62. doi: 10.1097/PHM.0b013e318206386b
 201. Bennell KL, Buchbinder R, Hinman RS. Physical therapies in the management of osteoarthritis: current state of the evidence. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 May;27(3):304-11. doi: 10.1097/BOR.0000000000000160
 202. Bervoets DC, Luijsterburg PA, Alessie JJ, et al. Massage therapy has short-term benefits for people with common musculoskeletal disorders compared to no treatment: a systematic review. *J Physiother*. 2015 Jul;61(3):106-16. doi: 10.1016/j.jphys.2015.05.018. Epub 2015 Jun 17.
 203. Kadhim-Saleh A, Maganti H, Ghert M, et al. Is low-level laser therapy in relieving neck pain effective? Systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013 Oct;33(10):2493-501. doi: 10.1007/s00296-013-2742-z. Epub 2013 Apr 12.
 204. Brosseau L, Robinson V, Wells G, et al. WITHDRAWN: Low level laser therapy (Classes III) for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(1):CD002046.
 205. Pittler MH, Brown EM, Ernst E. Static magnets for reducing pain: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*. 2007 Sep 25;177(7):736-42. doi: 10.1503/cmaj.061344
 206. Ryang We S, Koog YH, Jeong KI, Wi H. Effects of pulsed electromagnetic field on knee osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May;52(5):815-24. doi: 10.1093/rheumatology/kes063. Epub 2012 Apr 13.
 207. Li S, Yu B, Zhou D, et al. Electromagnetic fields for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 14;12:CD003523. doi: 10.1002/14651858.cd003523.pub2
 208. Menke JM. Do manual therapies help low back pain? A comparative effectiveness meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Apr 1;39(7):E463-72. doi: 10.1097/BRS.0000000000000230
 209. Rubinstein SM, Terwee CB, Assendelft WJ, et al. Spinal manipulative therapy for acute low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD008880. doi: 10.1002/14651858.cd008880.pub2
 210. Franke H, Franke JD, Fryer G. Osteopathic manipulative treatment for nonspecific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Aug 30;15:286. doi: 10.1186/1471-2474-15-286
 211. Lam M, Galvin R, Curry P. Effectiveness of acupuncture for non-specific chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Nov 15;38(24):2124-38. doi: 10.1097/01.brs.0000435025.65564.b7
 212. Xu M, Yan S, Yin X, et al. Acupuncture for chronic low back pain in long-term follow-up: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Am J Chin Med*. 2013;41(1):1-19. doi: 10.1142/S0192415X13500018
 213. Haake M, Müller H, Schade-Brittinger C, et al. German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups. *Arch Intern Med*. 2007;167(17):1892-8. doi: 10.1001/Archinte.167.17.1892
 214. Manheimer E, Cheng K, Linde K, et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD001977. doi: 10.1002/14651858.CD001977.pub2
 215. Manyanga T, Froese M, Zarychanski R, et al. Pain management with acupuncture in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med*. 2014 Aug 23;14:312. doi: 10.1186/1472-6882-14-312
 216. So P, Jiang Y, Qin Y. Touch therapies for pain relief in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD006535. doi: 10.1002/14651858.cd006535.pub2
 217. Smith K. Against homeopathy – a utilitarian perspective. *Bioethics*. 2012;26(8):398-409. doi: 10.1111/j.1467-8519.2010.01876.x
 218. Brien S, Lachance L, Prescott P, et al. Homeopathy has clinical benefits in rheumatoid arthritis patients that are attributable to the consultation process but not the homeopathic remedy: a randomized controlled clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1070-82. doi: 10.1093/rheumatology/keq234
 219. Beer A, Fey S, Zimmer M, et al. Effectiveness and safety of homeopathic drug combination in the treatment of chronic low back pain. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *MMW Fortschr Med*. 2012 Jun 28;154 Suppl 2:48-57.
 220. Long L, Ernst E. Homeopathic remedies for the treatment of osteoarthritis: a systematic review. *Br Homeopath J*. 2001 Jan;90(1):37-43. doi: 10.1054/homp.1999.0449
 221. Koley M, Saha S, Ghosh S. A double-blind, randomized, placebo-controlled feasibility study evaluating individualized homeopathy in managing pain of knee osteoarthritis. *J Evid Based Complement Altern Med*. 2015 Jul;20(3):186-91. doi: 10.1177/2156587214568668
 222. Lembeck M. Quantum physics, medicine and insurance. *Versicherungsmedizin*. 2007;59(4):179-85.
 223. Jain S, Mills P. Biofield therapies: helpful or full of hype? A best evidence synthesis. *Int J Behav Med*. 2010;17(1):1-16. doi: 10.1007/s12529-009-9062-4
 224. Rosch P. Bioelectromagnetic and subtle energy medicine: the interface between mind and matter. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1172:297-311. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04535.x
 225. Galle M. Bioresonance, a study of pseudo-scientific language. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2004;11(5):306.
 226. Hammerschlag R, Marx B, Aickin M. Nontouch biofield therapy: a systematic review of human randomized controlled trials reporting use of only nonphysical contact treatment. *J Altern Complement Med*. 2014 Dec;20(12):881-92. doi: 10.1089/acm.2014.0017

Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг.

Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.

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

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

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova_41@mail.ru

Contact: Rimma Balabanova; balabanova_41@mail.ru

Поступила 01.04.16

Проведенный анализ показал, что за пятилетний период (2010–2014) заболеваемость взрослого населения Российской Федерации, рассчитанная на 100 тыс. человек, возросла по ревматоидному артриту (РА) на 5%, спондилопатиями (СП) — на 32,2%, остеоартрозами (ОА) — на 12,1%, остеопорозами (ОП) — на 7,3%, снизилась только по реактивным артропатиям (РеА) — на 8,6% и практически не изменилась по псориатическому артриту (ПсА) и системным заболеваниям соединительной ткани (СЗСТ), для которых прирост составил соответственно 1,3 и 0,3%. Обращает на себя внимание высокая заболеваемость РА в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) — 300,7, со значительным приростом за 5 лет (+30%), и высокая в течение всего анализируемого периода — в Приволжском ФО (ПФО; 342,4 в 2014 г.). Заболеваемость СП выше средней по России отмечается в СКФО (124,5) с приростом к 2014 г. на 48,4%, Дальневосточном ФО (ДВФО; 136,1, с приростом на 47,5%), и особенно высока в Крымском ФО (КФО) — 380,0. Постоянно высокой сохраняется заболеваемость РеА в СКФО (до 129,0 в 2014 г.); напротив, очень низкой оказалась заболеваемость РеА в КФО (7,8). Только в СКФО за весь анализируемый период оказалась выше средней по России заболеваемость ПсА (59,0). Заболеваемость ОА ниже средней по России в 2014 г. отмечена в СКФО (1893,3) и КФО (1875,8). Высокая заболеваемость ОП отмечена в Уральском ФО (УФО; 148,9) и Сибирском ФО (СФО; 228,2). В то же время в ряде ФО она находится на низком уровне: в Южном ФО (ЮФО; 54,1), СКФО (68,7), ПФО (89,9) и очень низкая — в КФО (36,7).

Ключевые слова: заболеваемость; ревматоидный артрит; реактивные артропатии; спондилопатии; остеопороз; остеопороз; псориатический артрит; системные заболевания соединительной ткани.

Для ссылки: Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):266–270.

TRENDS IN THE INCIDENCE OF RHEUMATIC DISEASES IN THE ADULT POPULATION OF RUSSIA OVER 2010–2014

Balabanova R.M., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

The analysis covering the five-year period (2010–2014) showed that the adult population of the Russian Federation showed increases in the incidence of rheumatoid arthritis (RA), estimated per 100,000 population, by 5%, in that of spondylopathies (SP), osteoarthritis (OA), and osteoporosis (OP) by 32.2, 12.1, 7.3%, respectively, and an 8.6% decrease in that of only reactive arthropathies (ReA); the incidence of psoriatic arthritis (PsA) and systemic connective tissue diseases was virtually unchanged with increment of 1.3 and 0.3%, respectively. Our attention is engaged by the high incidence of RA (300.7) in the North Caucasian (NC) Federal District (FD) with a considerable increment (+30%) over the 5 years and by that in the Volga (V) FD throughout the analyzed period (342.4 in 2014). The incidence of SP higher than Russia's average was noted in the NCFD (124.5) with a 48.4% increment by 2014 and in the Far Eastern FD (136.1 with a 47.5% increment); and that was especially high in the Crimean (C) FD (380.0). The incidence of ReA remained constantly high in the NCFD (as high as 129.0 in 2014); on the contrary, it turned out to be very low in the CFD (7.8%). Only the NCFD showed a higher than average incidence of PsA (59.0) throughout the analyzed period in Russia. In 2014 the incidence of OA below Russia's average was seen in the NCFD (1893.3) and CFD (1875.8). The high incidence of OP was observed in the Ural (148.9) and Siberian (228.2) FDs. At the same time it was low in a number of FDs: the Southern FD (54.1), NCFD (68.7), and VFD (89.9) and very low in CFD (36.7).

Key words: incidence; rheumatoid arthritis; reactive arthropathies; spondylopathies; osteoarthritis; osteoporosis; psoriatic arthritis; systemic connective tissue diseases.

For reference: Balabanova RM, Dubinina TV, Erdes ShF. Trends in the incidence of rheumatic diseases in the adult population of Russia over 2010–2014. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):266–270 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-266-270>

Ревматические заболевания (РЗ) входят в XIII класс по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) — «Болезни костно-мышечной системы» (БКМС). По заболеваемости на 100 тыс. населения БКМС занимают третье место после болезней органов дыхания и системы кровообращения. В 2014 г. для России эти показатели составили: 13 446,6; 38 198,9 и 23 247,1 соответственно.

За анализируемый пятилетний период отмечен рост общей заболеваемости БКМС среди взрослого населения Российской Феде-

рации на 8% (с 15 829 тыс. до 17 112 тыс.). Такая же тенденция (+7%) прослеживается и при расчете на 100 тыс. населения: с 13 613,8 до 14 512,8. Прирост заболеваемости зарегистрирован по всем федеральным округам (ФО), наиболее значимый — в Северо-Западном (СЗФО; +5%). Число больных с впервые установленным диагнозом, вошедших в кластер БКМС, в 2014 г. снизилось по сравнению с 2010 г. во всех ФО, за исключением Северо-Кавказского (СКФО) и Сибирского (СФО), в которых при расчете на 100 тыс. населения был прирост на 12 и 11% соответственно.

В кластер БКМС входят не только воспалительные артропатии и аутоиммунные заболевания, но и заболевания связочного аппарата, различные остео- и хондропатии и др. В отчетные документы Минздрава России включено 7 нозологий, входящих в компетенцию ревматологов: ревматоидные артриты (РА), реактивные артропатии (РеА), спондилопатии (СП), остеоартрозы (ОА), остеопорозы (ОП), псориатический артрит (ПсА) и системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ), которые составляют лишь 29% от всей группы БКМС; основная часть из них (86%) приходится на ОА (табл. 1).

Нами проведен анализ заболеваемости РЗ в расчете на 100 тыс. населения, что позволяет сравнивать показатели в различных субъектах Федерации вне зависимости от численности населения.

Из табл. 2 следует, что с 2010 г. заболеваемость в России, рассчитанная на 100 тыс. взрослого населения, возросла по РА, СП, ОА, ОП, снизилась по РеА и осталась практически на прежнем уровне по ПсА и СЗСТ.

РА по заболеваемости занимает лидирующее место среди воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. За анализируемый период число зарегистрированных в течение года больных РА менялось с небольшой тенденци-

ей к росту, за исключением СКФО, в котором заболеваемость на 100 тыс. населения возросла на 30%. Незначительное снижение показателей отмечено в ЮФО и ЦФО (табл. 3).

При сравнении заболеваемости РА по субъектам Федерации за 2010 и 2014 гг. обращает на себя внимание большой разброс показателей. В СЗФО превышение от средних по России значений отмечено в Ненецком автономном округе (462,0 и 479,9), Новгородской области (432,3 и 567,8), Карелии (337,0 и 378,5). В СКФО высокая заболеваемость РА отмечается в республиках Дагестан (319,2 и 325,6), Кабардино-Балкарской (309,2 и 333,6), Чеченской (178,8 и 612,9), Ингушетии (148,4 и 704,5). В половине субъектов ПФО показатели превышали общероссийские, особенно в республиках Башкирия (564,1 и 474,1), Татарстан (384,9 и 373,6), Марий Эл (295,4 и 476,2), Самарской области (343,5 и 566,6). В ДВФО – в Республике Саха (549,9 и 599), Чукотском автономном округе (395,8 и 380,3), Камчатском крае (199,0 и 341,6).

Заболеваемость СП среди воспалительных заболеваний суставов занимает второе место после РА. До 2010 г. эта группа включала только пациентов с анкилозирующим спондилитом. Видимо, расширение спектра заболеваний позвоночника невоспалительного характера привело к резкому скачку числа зарегистрированных больных с этой патологией – на 35 843

Таблица 1 Удельный вес РЗ среди БКМС взрослого населения России (2014)

Диагноз	БКМС	ОА	РА	ОП	СП	СЗСТ	РеА	ПсА	Всего РЗ	Доля РЗ от БКМС
Всего зарегистрировано (n)	17 111 898	4 266 190	295 977	153 511	108 986	53 887	47 799	17 969	4 944 319	29

Таблица 2 Заболеваемость РЗ на 100 тыс. населения по ФО в 2010 и 2014 гг.

Регион	РА	РеА	ПсА	СП	ОА	ОП	СЗСТ
Россия	238,2/251,0	44,0/40,5	15,0/15,2	62,7/92,4	3182,1/3618,2	120,8/130,2	45,6/45,7
ЦФО	208,3/200,3	29,7/22,2	15,6/15,0	53,1/72,7	3152,0/3531,4	120,1/139,5	40,3/42,3
СЗФО	242,3/268,3	41,5/32,3	13,7/14,6	71,3/83,2	4017,8/4796,9	127,2/137,8	45,8/50,7
ЮФО	184,8/181,6	30,5/36,6	11,4/10,8	51,3/54,5	2686,3/3096,4	48,8/54,1	46,7/30,7
СКФО	210,6/300,7	120,8/129,6	54,0/59,0	64,2/124,5	1560,0/1893,3	48,5/68,7	40,8/43,3
ПФО	323,0/342,4	47,4/38,4	12,5/11,5	69,5/93,3	3588,4/4058,1	92,6/89,9	52,6/50,7
УФО	230,5/251,6	43,2/36,1	10,3/11,4	57,8/69,2	2498,4/2983,7	122,4/148,9	46,6/50,2
СФО	222,4/227,0	45,4/56,2	8,0/8,3	65,7/108,9	3641,0/4129,4	213,0/228,2	45,0/49,8
ДВФО	218,6/252,9	44,2/41,7	9,9/10,2	71,5/136,1	2476,8/2957,5	105,3/131,4	44,0/47,8
КФО	НД/243,0	НД/7,8	НД/15,8	НД/380,0	НД/1875,8	НД/36,7	НД/32,0

Примечание. ЦФО – Центральный ФО, ЮФО – Южный ФО, ПФО – Приволжский ФО, УФО – Уральский ФО, ДВФО – Дальневосточный ФО, КФО – Крымский ФО. В числителе – показатели 2010 г., в знаменателе – показатели 2014 г. НД – нет данных.

Таблица 3 Динамика заболеваемости РА по ФО за 2010–2014 гг.

Регион	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Динамика на 100 тыс. населения
Россия	276 976/ 238,2	279 991/240,1	281 163/241,3	286 005/245,8	295 977/251,0	+ 5%
ЦФО	66 287/208,3	63 112/194,9	63 597/196,2	64 654/199,3	64 959/200,3	-4%
СЗФО	27 435/242,3	27 911/244,5	27 853/243,9	29 511/257,8	30 700/268,3	+11%
ЮФО	20 823/184,8	19 956/176,4	20 196/176,2	20 745/182,9	20 592/181,6	- 2%
СКФО	14 500/210,6	17 243/249,9	19 094/275,1	20 516/293,3	21 230/300,7	+30%
ПФО	79 133/323,0	79 100/324,3	78 112/321,6	77 499/321,1	82 008/342,4	+6%
УФО	22 660/230,5	23 503/241,2	24 104/247,2	24 773/254,5	24 387/251,6	+9%
СФО	34 572/222,4	36 782/238,7	34 935/227,3	35 083/229,5	34 476/227,0	+2%
ДВФО	11 157/218,6	11 944/236,7	12 795/254,8	12 681/254,7	12 452/252,9	+16%
КФО	НД	НД	НД	НД	4553/243,0	НД

Примечание. В числителе – общее число зарегистрированных больных, в знаменателе – показатель на 100 тыс. взрослого населения (здесь и в табл. 4–9).

(по России прирост составил 32,2%). Особенно высок прирост заболеваемости в расчете на 100 тыс. населения в ДВФО, СКФО и СФО (+ 47,5; 48,4 и 39,7% соответственно). Незначительным прирост оказался лишь в ЮФО (+6%; табл. 4).

По субъектам Федерации разброс показателей заболеваемости СП на 100 тыс. населения еще более значимый — от 13,7 в Ивановской области до 589,0 в Чукотском автономном округе. К 2014 г. заболеваемость СП существенно снизилась в Новгородской области (с 242,5 до 49,8), незначительное снижение отмечено в Курганской (со 180,6 до 155,5), Сахалинской (со 145,6 до 129,1) областях. Прирост заболеваемости СП произошел в четырех областях ЦФО — Воронежской (со 142,1 до 174,2), Орловской (с 96,2 до 316,6), Тверской (с 77,9 до 177,8), Ярославской (с 65,1 до 101,9); в трех субъектах СЗФО — Архангельской (с 30,5 до 102,6), Мурманской (с 45,2 до 107,0) областях, Ненецком автономном округе (с 22,2 до 175,7); в двух республиках СКФО — Дагестане (со 123,3 до 199,1) и Чеченской (с 38,7 до 273,8); в Ямало-Ненецком автономном округе УФО (с 74,1 до 132,9); в трех республиках ПФО — Марий Эл (со 199,6 до 312,4), Мордовской (с 69,7 до 193,1), Чувашской (со 170,5 до 198,1) и в Ульяновской области (с 96,7 до 105,8); в Ямало-Ненецком автономном округе УФО (с 74,0 до 132,9); в трех областях СФО — Иркутской (с 68,8 до 135,1), Кемеровской (с 73,8 до 139,5), Омской (с 34,3 до 172,1) и Алтайском крае (со 133,7 до 148,6); в двух субъектах ДВФО — Республике Саха (со 165,8 до 477,9) и Чукотском крае (с 95,3 до 589,0).

Высокой заболеваемость СП оказалась в КФО (380,0).

Заболеваемость взрослого населения РеА за анализируемый период в целом по России снизилась незначительно как по числу зарегистрированных больных, так и по числу больных на 100 тыс. населения (табл. 5).

Общее число зарегистрированных больных РеА в течение пяти лет существенным образом по ФО не менялось, но при расчете на 100 тыс. населения в трех ФО — ЦФО, СЗФО, ПФО — произошло снижение заболеваемости РеА почти на треть, в то же время в ЮФО и СФО отмечено повышение этого показателя. Низкой по сравнению с общероссийской оказалась заболеваемость РеА в КФО (7,8).

Заболеваемость РеА в 2010 и 2014 гг. оставалась низкой в трех областях ЦФО — Ивановской (13,8 и 9,5), Липецкой (11,2 и 6,4), Тамбовской (9,2 и 4,4), а также в г. Москве (4,4 и 6,1); в двух областях СЗФО — Калининградской (11,5 и 7,8) и Псковской (4,4 и 6,1); в Республике Адыгея ЮФО (4,8 и 1,1). Высокая заболеваемость РеА взрослого населения в 2010 и 2014 гг. сохранялась в Тверской области ЦФО (95,6 и 23,4), в Новгородской области СЗФО (110,9 и 59,0), четырех республиках СКФО — Дагестане (257,9 и 224,1), Ингушетии (253,2 и 324,8), Кабардино-Балкарии (116,8 и 155,5) и Чеченской (145,1 и 84,5); в трех республиках ПФО — Марий Эл (91,5 и 33,4), Мордовской (96,6 и 58,8) и Чувашской (107,0 и 79,0); в двух субъектах СФО — Бурятии (477,9 и 40,5) и Алтайском крае (80,9 и 110,2).

Среди 290 тыс. больных псориазом поражение суставов — ПсА — развивается лишь у 6% пациентов. Заболеваемость ПсА на 100 тыс. взрослого населения в среднем по России практически остается на одном уровне за анализируемый период (табл. 6). По большинству ФО заболеваемость ПсА ниже общероссийской — от 8 до 15 на 100 тыс. Исключение составляют показатели СКФО, где заболеваемость ПсА была 54,0 в 2010 г., оставалась высокой в течение всего анализируемого периода и возросла до 59,0 в 2014 г.

Анализ заболеваемости ПсА по субъектам Федерации показал ее снижение в ряде областей: Новгородской (с 57,3

Таблица 4 Динамика заболеваемости СП взрослого населения по ФО за 2011–2014 гг.

Регион	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Динамика на 100 тыс. населения
Россия	73 143/62,7	90 524/77,7	89 023/76,5	108 986/92,4	+32,2%
ЦФО	17 202/53,1	20 319/62,7	18 253/56,3	23 573/72,7	+27%
СЗФО	8145/71,3	9865/86,4	10 364/90,5	9516/83,2	+14,3%
ЮФО	5799/51,3	7065/62,3	6241/55,0	6185/54,5	+6%
СКФО	4430/64,2	6520/93,9	7324/104,7	8792/124,5	+48,4%
ПФО	16 963/69,5	19 951/82,1	20 398/84,5	22 355/93,3	+25,8%
УФО	5633/57,8	6944/71,2	5732/58,9	6710/69,2	+16,5%
СФО	10 127/65,7	10 677/69,5	13 227/86,5	16 540/108,9	+40%
ДВФО	3609/71,5	7907/157,5	6147/123,5	6701/136,1	+47,5%
КФО	НД	НД	НД	7121/380,0	НД

Таблица 5 Динамика заболеваемости взрослого населения реактивными артропатиями по ФО за 2010–2014 гг.

Регион	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Динамика на 100 тыс. населения
Россия	51 138/44,0	47 732/40,9	46 779/40,1	49 802/42,8	47 799/40,5	-8,6%
ЦФО	9438/29,7	7325/22,6	7760/23,9	7049/21,7	7193/22,2	-25%
СЗФО	4693/41,5	3986/34,9	4144/36,3	3420/29,9	3695/32,3	-22,5%
ЮФО	3432/30,5	3647/32,2	3757/33,1	5568/49,1	4154/36,6	+16,7 %
СКФО	8317/120,8	9740/141,2	9997/144,0	9714/138,8	9104/129,0	+6,8%
ПФО	11 621/47,4	10 226/41,9	9104/37,5	10 835/44,9	9209/38,4	-19,4%
УФО	4251/43,2	3834/39,4	3587/36,8	3641/37,4	3497/36,1	-16,6%
СФО	7061/45,4	6322/41,0	6052/39,4	7030/46,0	8538/56,2	+19,4%
ДВФО	2255/44,2	2557/50,7	2231/44,4	2314/46,5	2054/41,7	-5,9%
КФО	НД	НД	НД	НД	147/7,8	НД

до 6,1), Белгородской (с 43,1 до 32,5), Рязанской (с 34,2 до 24,3), — при этом она все-таки превышала общероссийский уровень. Особое внимание обращают на себя показатели в республиках СКФО, где заболеваемость ПсА почти на порядок превышает среднюю по России: Дагестан (84,4 и 88,9), Ингушетия (200,4 и 120,1), Кабардино-Балкария (72,0 и 96,8), Карачаево-Черкесия (49,5 и 106,3); высокой сохраняется заболеваемость ПсА в Ненецком автономном округе (53,8 и 53,3 соответственно за 2010 и 2014 гг.).

Заболеваемость СЗСТ за пятилетний период не перетерпела существенных изменений, оставаясь на уровне около 45 на 100 тыс. населения в целом по России (табл. 7). Снижение заболеваемости на 34% произошло в ЮФО (с 46,7 до 30,7) и незначительное (на 3,7%) — в ПФО. В остальных ФО заболеваемость СЗСТ несколько возросла (в пределах 5–10%).

Анализ по субъектам Федерации выявил снижение заболеваемости к 2014 г. в Чувашской республике (с 88,0 до 59,0), Алтайском крае (с 81,9 до 47,5); Владимирской (с 89,1 до 85,3), Ульяновской (с 139,8 до 84,2) областях и более значительное — в Рязанской области (с 235,3 до 40,0). Несмотря на некоторое снижение, очень высокая заболеваемость СЗСТ сохраняется в Республике Ингушетия (230,1 и 222,6 соответственно в 2010 и 2014 гг.). Повышение заболеваемости к 2014 г. по сравнению с 2010 г. выявлено в Белгородской (с 40,2 до 160,4), Калужской (с 27,3 до 81,9), Липецкой (с 48,5 до 73,6) областях ЦФО; Ненецком автономном округе (с 82,3 до 112,9), Санкт-Петербурге (с 63,6 до 70,1) СЗФО; Республике Мордовия (с 39 до 79,5) ПФО; Ямало-Ненецком автономном округе (с 52,4 до 93,6) УФО; Республике Тыва (с 78,5 до 146,0) СФО; Республике Саха (с 78,9 до 89,6) и Чукотском автономном округе (с 37,7 до 87,2) ДВФО.

Заболеваемость ОА — самая высокая среди РЗ: она составляет свыше 3 тыс. на 100 тыс. взрослого населения (табл. 8). За пятилетний период число зарегистрированных больных ОА повысилось на 566 тыс. В четырех ФО, несмотря на повышение заболеваемости к 2014 г.: ЮФО (с 2686,3 до 3096,4); СКФО (с 1560,0 до 1893,3); УФО (с 2498,3 до 2983,7); ДВФО (с 2476,8 до 2957,5) — она остается ниже средней по России.

Анализ заболеваемости ОА по регионам свидетельствует о более высоких показателях в ЦФО и СЗФО. Так, в ЦФО в половине областей заболеваемость ОА в 2010 и 2014 гг. превышает среднюю по России: в Белгородской (4139,5 и 4627,2), Брянской (4548,8 и 4181,3), Владимирской (4548,8 и 4664,9), Липецкой (4040,0 и 4104,4), Орловской (3338,9 и 4493,1), Смоленской (2846,8 и 4445,3), Тверской (3718,7 и 4475,4), Тульской (4383,3 и 4776,2).

Высокая заболеваемость ОА отмечается в семи субъектах СЗФО: республиках Карелия (4437,5 и 5388,0), Коми (3848,2 и 4972,2), Ненецком автономном округе (5205,6 и 5778,6), Мурманской (3926,7 и 4966,5) и Архангельской (3154,3 и 4221,9) областях и Санкт-Петербурге (3154,3 и 4221,9). В ПФО — в двух республиках: Башкирии (4280,1 и 4407,3) и Чувашии (5227,2 и 5866,7); в Пермском крае (4007,8 и 4359,2) и Самарской области (4327,0 и 5292,9). В УФО — в Республике Алтай (4175,9 и 4000,1) и Алтайском крае (5627,2 и 5772,0).

Заболеваемость ОП сохраняется низкой за пятилетний период в ЮФО, СКФО и ПФО, почти втрое превышает среднюю по России — в СФО (табл. 9). По ЦФО снижение заболеваемости ОП из расчета на 100 тыс. взрослого населения произошло во Владимирской области (с 251,9 до 155,9) и г. Москве (с 257,2 до 246,1). Прирост заболеваемо-

Таблица 6 Динамика заболеваемости взрослого населения ПсА за 2010–2014 гг.

Регион	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Динамика на 100 тыс. населения
Россия	17 390/15,0	17 004/14,6	16 799/14,4	17 280/14,9	17 969/15,2	+1,3%
ЦФО	4953/15,6	4684/14,5	4814/14,9	4698/14,5	4869/15,0	-4%
СЗФО	1547/13,7	1721/15,1	1791/15,7	1665/14,5	1673/14,6	+6,6%
ЮФО	1284/11,4	1259/11,1	1390/12,3	1380/12,2	1224/10,8	-5,5%
СКФО	3717/54,0	3786/54,9	3340/48,1	4045/57,8	4166/59,0	+9,2%
ПФО	3066/12,5	2721/11,2	2671/11,0	2479/10,3	2763/11,5	-8,6%
УФО	1014/10,3	1316/13,5	1022/10,5	1174/12,1	1108/11,4	+10,7%
СФО	1236/ 8,0	929/6,0	1161/7,6	1236/8,1	1256/8,3	+3,7%
ДВФО	506/9,9	515/10,2	536/10,7	509/10,2	500/10,2	+3,0%
КФО	НД	НД	НД	НД	297/15,8	НД

Таблица 7 Динамика заболеваемости СЗСТ у взрослого населения России за 2010–2014 гг.

Регион	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Динамика на 100 тыс. населения
Россия	52 970/45,6	53 891/46,2	59 507/51,1	55 856/48,0	53 887/45,7	+0,3%
ЦФО	12 832/40,3	13 810/42,6	16 748/51,7	13 697/42,2	13 728/42,3	+4,9%
СЗФО	5180/45,8	5228/45,8	5760/50,4	5551/48,5	5798/50,7	+10,7%
ЮФО	5262/46,7	4017/35,5	5732/50,6	4709/41,5	3477/30,7	- 34%
СКФО	2806/40,8	4097/59,4	3605/51,9	5168/73,9	3054/43,3	+6,1%
ПФО	12 880/52,6	11 546/47,3	11 972/49,3	12 124/50,2	12 134/50,7	-3,7%
УФО	4582/46,6	4223/43,3	5623/57,7	4684/48,1	4865/50,2	+7,7%
СФО	6993/45,0	8169/53,0	7496/48,8	7219/47,2	7564/49,8	+10,6%
ДВФО	2245/44,0	2596/51,4	2333/46,5	2411/48,4	2352/47,8	+8,6%
КФО	НД	НД	НД	НД	600/32,0	НД

сти ОП отмечен в Воронежской (со 135,5 до 167,3), Тульской (со 159,2 до 212,1), Ярославской (со 134,6 до 318,6) и особенно в Костромской (с 19,9 до 205,7) областях. В СЗФО заболеваемость ОП за 2010 и 2014 гг. превышает средние показатели по России в Республике Карелия (149,2 и 222,6), Вологодской (133,6 и 178,6) и Новгородской (344,4 и 310,6) областях, Ненецком автономном округе (218,4 и 319,9) и Санкт-Петербурге (209,3 и 203,2 соответственно). В СКФО только в Республике Ингушетия отмечена высокая заболеваемость ОП (110,2 и 189,1). В ПФО — в двух субъектах: Республике Башкортостан (140,3 и 142,1) и Кировской области (237,5 и 238,5). В УФО — в трех областях: Свердловской (133,8 и 180,0), Тюменской (94,0 и 178,3) и Челябинской (148,5 и 165,3). Отличается по заболеваемости ОП СФО, где в 2010 и 2014 гг. она превышает среднюю по России в 10 из 12 субъектов: республиках Алтай (149,9 и 405,7), Бурятия (195,0 и 155,9), Тыва (121,3 и 293,1); Алтайском (144,0 и 172,1), Красноярском (158,0 и 169,7) и Забайкальском (133,8 и 232,8) краях; четырех областях — Иркутской (244,8 и 277,5), Кемеровской (124,0 и 177,0), Тюменской (133,9 и 168,4) и особенно — Омской (766,9 и 738,1). В ДВФО высокие показатели отмечены в Хабаровском крае (205,5 и 256,5) и Сахалинской области (114,9 и 225,6).

Заключение

Проведенный анализ показал, что за пятилетний период заболеваемость взрослого населения Российской Федерации, рассчитанная на 100 тыс. населения, возросла по РА (+5%), СП (+32,2%), ОА (+12,1%), ОП (+7,3%), снизилась только по РеА (-8,6%) и практически не изменилась по ПсА (+1,3%) и СЗСТ (+0,3%). Обращает на себя внимание

высокая заболеваемость РА в СКФО (300,7) со значительным приростом за 5 лет (+30%) и высокая в течение всего анализируемого периода в ПФО — до 342,4 к 2014 г. Заболеваемость СП выше средней по России имеет место в СКФО (124,5) с приростом на 48,4%, ДВФО (136,1) с приростом на 47,5% и особенно высока в КФО (380,0). Постоянно высокой сохраняется заболеваемость РеА в СКФО (до 129,0 в 2014 г.); напротив, очень низкой оказалась заболеваемость РеА в КФО (7,8). Только в СКФО за весь анализируемый период оказалась выше средней по России заболеваемость по ПсА (59,0). Заболеваемость ОА ниже средней по России в 2014 г. отмечена в СКФО (1893,3) и КФО (1875,8). Высокая заболеваемость ОП отмечена в УФО (148,9) и СФО (228,2). В то же время в ряде ФО она находится на низком уровне: ЮФО (54,1), СКФО (68,7), ПФО (89,9) и очень низкая — в КФО (36,7). Различия заболеваемости РЗ по субъектам Федерации трудно объяснить только климато-географическими особенностями регионов; играет роль отсутствие квалифицированной ревматологической помощи в отдельных регионах, а также недостаточная обеспеченность лечебных учреждений диагностической аппаратурой.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Таблица 8 Динамика заболеваемости ОА за 2010–2014 гг.

Регион	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Динамика на 100 тыс. населения
Россия	3 700 005/3182,1	3 851 420/3302,7	3 996 889/3429,7	4 112 364/3534,1	4 266 190/3618,2	+12,1%
ЦФО	1 003 000/3152,0	1 069 650/3302,5	1 097 149/3385,4	1 113 751/3432,7	1 145 450/3531,4	+10,8%
СЗФО	454 833/4017,8	467 368/4093,9	511 013/4474,9	524 134/4578,7	548 922/4796,9	+16,3%
ЮФО	302 746/2686,3	312 179/2759,3	331 362/2923,3	337 517/2975,5	351 103/3096,4	+13,3%
СКФО	107 389/1560,0	113 388/1643,3	116 854/1683,5	132 183/1889,4	133 636/1893,3	+17,6%
ПФО	879 047/3588,4	889 339/3645,8	927 922/3819,9	944 931/3915,3	971 978/4058,1	+11,6%
УФО	245 629/2498,4	257 687/2644,8	267 277/2740,8	282 326/2900,4	289 176/2983,7	+16,3%
СФО	566 009/3641,0	599 415/3889,4	592 808/3857,0	620 445/4059,1	627 219/4129,4	+11,8%
ДВФО	126 429/2476,8	127 649/2529,2	137 150/2731,4	139 972/2811,9	145 634/2957,5	+16,3%
КФО	НД	НД	НД	НД	35 152/1875,8	НД

Таблица 9 Динамика заболеваемости ОП за 2010–2014 гг.

Регион	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Динамика на 100 тыс. населения
Россия	140 493/120,8	142 645/122,3	151 035/129,6	152 321/130,9	153 511/130,2	+7,3%
ЦФО	41 070/129,1	42 437/131,0	43 978/135,7	44 328/136,6	45 237/139,5	+7,6%
СЗФО	14 398/127,2	14 276/125,1	15 571/136,4	16 158/141,2	15 771/137,8	+7,7%
ЮФО	5501/48,8	5884/52,0	5868/51,8	5947/52,4	6133/54,1	+9,8%
СКФО	3338/48,5	4159/60,3	4342/62,6	4602/65,8	4852/68,7	+29,5%
ПФО	22 694/92,6	21 396/87,9	23 783/97,9	22 851/94,7	21 524/89,9	-3,0%
УФО	12 036/122,4	13 058/134,0	13 157/134,9	13 825/142,0	14 427/148,9	+17,8%
СФО	33 112/213,0	32 886/213,4	34 816/226,5	34 686/226,9	34 658/228,2	+7%
ДВФО	5375/105,3	5455/108,4	6152/122,5	6391/128,4	6471/131,4	+19,9%
КФО	НД	НД	НД	НД	687/36,7	НД

Аутовоспалительные заболевания в ревматологии – российский опыт

Салугина С.О.¹, Фёдоров Е.С.¹, Кузьмина Н.Н.¹, Каменец Е.А.², Захарова Е.Ю.²

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

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

²115478 Москва, ул. Москворечье, 1

¹V.A. Nasonova
Research Institute of
Rheumatology, Moscow,
Russia; ²Research
Center of Medical
Genetics, Moscow,
Russia

¹34A, Kashirskoe
Shosse, Moscow
115552; ²1,
Moskvorechye St.,
Moscow 115478

Контакты: Светлана
Олеговна Салугина;
pafon1@yandex.ru

Contact: Svetlana
Salugina;
pafon1@yandex.ru

Поступила 01.12.15

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) характеризуются наличием периодических, иногда самоограничивающихся приступов, которые манифестируют лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин. Группа АВЗ включает большой спектр нозологий; с некоторыми из них в последние годы приходится иметь дело ревматологам.

Цель — определить спектр АВЗ в практике педиатра ревматолога по результатам обращаемости в Российский федеральный ревматологический центр.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты, обратившиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2007 по 2015 г. для уточнения диагноза, имеющие лихорадку и другие признаки системного воспалительного процесса при исключении инфекционной, онкогематологической и других причин. Всем проводилось общепринятое в ревматологии обследование, типирование на HLA I класса и молекулярно-генетическое тестирование.

Результаты и обсуждение. За 9 лет выявлен 101 пациент с АВЗ в возрасте от 6,5 мес до 60 лет. Диагностированы следующие заболевания. Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ, син. периодическая болезнь) выявлена у 17 пациентов, соотношение мужского и женского пола (М/Ж) — 6/11; болезнь Бехчета (ББ) — у 25 детей (М/Ж — 14/11); криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС) — у 17 больных, в том числе: синдром Макла–Уэллса — у 13 (М/Ж — 4/9); синдром CINCA/NOMID — у 4 (М/Ж — 3/1); синдром PFAPA — у 17 (М/Ж — 10/7), гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонаткиназы (СДМК) — у 3 (М/Ж — 0/3), TRAPS (периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли, — ПСАФ) — у 7 (М/Ж — 4/3), недифференцированное АВЗ — у 14, синдром Блау — у одного пациента. Этническая принадлежность пациентов с ББ была довольно разнообразной: среди них были представители народов Северного Кавказа, татары, узбеки, молдаване и др.; русских пациентов было семь. Среди больных ССЛ преобладали армяне (15 из 17 больных). При других нозологиях встречались больные преимущественно русской национальности. HLA-B5 антиген был выявлен у 9 (36%) пациентов с ББ. Практически у всех пациентов с моногенными АВЗ диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим анализом.

Выводы. Наиболее частыми АВЗ в нашей практике были ББ, ССЛ, КАПС и PFAPA. Пациенты с КАПС наиболее близки по клинико-лабораторной картине к ревматологическим больным, особенно к имеющим диагноз «системный ювенильный артрит», и это заболевание следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики. Наш практический опыт показал высокую эффективность таргетной терапии ингибиторами интерлейкина 1 у больных КАПС. Такое лечение способно существенно улучшить исходно неблагоприятный прогноз.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания; терапия; ингибиторы интерлейкина 1.

Для ссылки: Салугина С.О., Фёдоров Е.С., Кузьмина Н.Н. и др. Аутовоспалительные заболевания в ревматологии — российский опыт. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):271–280.

AUTOINFLAMMATORY DISEASES IN RHEUMATOLOGY: RUSSIAN EXPERIENCE

Salugina S.O.¹, Fedorov E.S.¹, Kuzmina N.N.¹, Kamenets E.A.², Zakharova E.Yu.²

Autoinflammatory diseases (AIDs) are characterized by periodic, sometimes self-limiting attacks that appear as fever and clinical symptoms resembling rheumatic ones, in the absence of autoimmune or infectious diseases. The group of AIDs encompasses a broad spectrum of nosological entities; some of them have been recently dealt with by rheumatologists.

Objective: to define the spectrum of AIDs in the practice of a pediatric rheumatologist from the results of visits to the Russian Federal Rheumatology Center.

Subjects and methods. The investigation enrolled patients who had visited the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2007 to 2015 for fever and other signs of a systemic inflammatory process in order to specify their diagnosis and to rule out infections, blood cancer, and other diseases. All underwent conventional rheumatologic examination, HLA Class A typing, and molecular genetic testing.

Results and discussion. 101 patients aged 6.5 months to 60 years with AIDs were identified over 9 years and diagnosed as having the following diseases. Familial Mediterranean fever (FMF) was detected in 17 patients (the female to male (M/F) ratio was 6:11); Behcet's disease (BD) in 25 children (M/F, 14:11), cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) in 17 patients, including Muckle–Wells syndrome in 13 (M/F, 4:9); chronic infantile neurologic cutaneous articular and neonatal onset multisystem inflammatory disease (CINCA/NOMID) syndrome in 4 (M/F, 3:1), periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome in 17 (M/F, 10:7), hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency syndrome in 3 (M/F, 0:3), tumor necrosis factor receptor periodic syndrome (TRAPS) in 7 (M/F, 4:3), undifferentiated AID in 14, and Blau syndrome in one patient. The patients with BD were rather ethnically diverse: among them, there were representatives of North Caucasian peoples, Tatars, Uzbeks, Moldavians, and others; there were 7 ethnic Russians. There was a preponderance of Armenians among FMF patients (15/17). Ethnic Russians were predominant among the patients with other nosological entities. HLA-B5 antigen was found in 9 (36%) patients with BD. Molecular genetic analysis confirmed the diagnosis in virtually all the patients with monogenic AIDs.

Conclusion. The most common AIDs in our practice were BD, FMF, CAPS, and PFAPA. The patients with CAPS were closest in clinical and laboratory presentations to those with rheumatic disease, particular to those diagnosed with systemic juvenile arthritis and this disease should be kept in mind in differential diagnosis. Our practical experience indicated that targeted therapy with interleukin 1 inhibitors was effective in CAPS patients. This treatment is able to substantially improve an initial poor prognosis.

Key words: autoinflammatory diseases; therapy; interleukin 1 inhibitors.

For reference: Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN, et al. Autoinflammatory diseases in rheumatology: Russian experience. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):271-280 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-271-280>

Среди множества острых лихорадочных состояний встречаются, хотя и нечасто, формы, проявляющиеся более или менее регулярно возникающими «беспричинными» подъемами температуры, сопровождающимися однократными симптомами. Эти эпизоды клинически имитируют либо инфекционный процесс, либо болезни из группы ревматических заболеваний; тем не менее ни инфекционного агента, ни иммунодефицита, ни высоких титров каких-либо антител, характерных для аутоиммунных заболеваний, не выявляется. Группа подобных состояний, с которыми в последние годы приходится иметь дело ревматологу, получила название аутовоспалительных заболеваний (АВЗ) и включает большой спектр нозологий. В традиционное определение АВЗ, представленное Н.А. Reiman и P. Fietta, входит наличие периодических, иногда самоограничивающихся приступов, манифестирующих лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [1]. Однако в реальной клинической практике эти заболевания довольно разнообразны по своим проявлениям, диагностика их затруднена и нередко отсрочена по времени. Тем не менее в клинической картине АВЗ основными являются возвратные эпизоды системного воспалительного процесса, которые, помимо лихорадки, проявляются асептическим воспалением серозных оболочек, суставов, миндалин, кожных покровов, слизистых оболочек [2, 3]. Отсюда и общность клинической симптоматики, а также повышенные СОЭ, уровни лейкоцитов, фибриногена, сывороточного амилоида А (САА) и нередко высокий риск развития амилоидоза. Подобная картина встречается и при некоторых ревматических заболеваниях, что является поводом для обращения за помощью к ревматологу при АВЗ.

АВЗ обусловлены первичной врожденной дисфункцией иммунной системы, приводящей к нарушению функционирования и гиперактивации естественного (антиген-неспецифического) иммунитета, а также путем сложного механизма, лежащего в основе процессов воспаления и аутовоспаления, к гиперпродукции острофазовых реактантов — С-реактивного белка, САА и др., избыточной секреции одного из провоспалительных цитокинов — интерлейкина 1 (ИЛ1), который и является основным медиатором для большинства АВЗ [4–6].

Перечень АВЗ, представленный в различных классификациях и по данным проекта EUROFEVER, довольно широк [2, 6–8]. Он включает различные группы, в том числе те, с которыми приходится сталкиваться педиатру ревматологу и, в меньшей степени, специалисту взрослой ревматологической службы. К ним относится ряд моногенных периодических лихорадок: семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС), включающие семейную холодовую крапивницу (СХК)/FCAS, синдром Макла–Уэллса (MWS), синдром CINCA/NOMID, гипер-IgD/HIDS/синдром дефицита мевалонаткиназы (СДМК), TRAPS-синдром — периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли α (ПСАРФ), и другие состояния, относящиеся к немонагенным (мультифакториальным) заболеваниям: болезнь Бехчета (ББ), PFAPA (синдром Маршалла) и т. д. Список АВЗ постоянно расширяется, обнаруживаются новые генетические мутации, характерные для того или иного АВЗ. К 2015 г. в регистре EUROFEVER насчитывался 3201 пациент (данные, собранные из 37 стран мира и представленные на сайте PRINTO), среди них 288 — с КАПС, 905 — с ССЛ, 192 — с СДМК, 271 — с ПСАРФ, 650 — с PFAPA. Это далеко не точные цифры, поскольку процесс включения в регистр кропотливый, требует от врача достаточно много времени и возможностей, и в связи с этим регистр не охватывает истинное число больных. А количество пациентов с лихорадочными синдромами, направляемых к ревматологу, неуклонно растет, что напрямую связано с большей информированностью врачей об этих редких заболеваниях и расширением диагностических возможностей. Несомненно, частота некоторых АВЗ напрямую зависит от региона и этнической принадлежности и может существенно различаться в зависимости от популяции.

Несмотря на сходство, каждое из входящих в эту многочисленную группу заболеваний имеет свои характерные черты и особенности, позволяющие заподозрить и установить тот или иной диагноз (табл. 1) [9, 10]. В диагностике помогает генетическое тестирование, поскольку АВЗ являются наследственно обусловленными состояниями и в основе развития большинства из них лежит мутация определенного гена. Этим также отчасти можно объяснить преимущественное распространение некоторых заболеваний (ССЛ, ББ и др.) в определенных этнических группах.

Несмотря на сходство, каждое из входящих в эту многочисленную группу заболеваний имеет свои характерные черты и особенности, позволяющие заподозрить и установить тот или иной диагноз (табл. 1) [9, 10]. В диагностике помогает генетическое тестирование, поскольку АВЗ являются наследственно обусловленными состояниями и в основе развития большинства из них лежит мутация определенного гена. Этим также отчасти можно объяснить преимущественное распространение некоторых заболеваний (ССЛ, ББ и др.) в определенных этнических группах.

Целью нашего исследования было определение спектра АВЗ в практике педиатра ревматолога по результатам обращаемости в российский федеральный ревматологический центр.

Материал и методы

В исследование включались пациенты с лихорадкой и другими признаками системного воспалительного процесса, обратившиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2007 по 2015 г. для уточнения диагноза. При этом предварительно были исключены инфекционные, онкогематологические и другие причины лихорадки неясного генеза. Всем проводилось общепринятое в ревматологии обследование, а также типирование на HLA I класса при подозрении на ББ, молекулярно-генетический анализ на наличие мутаций генов *MEFV* при диагностике ССЛ, генов *CIAS1/NLRP3*, *MVK*, *TNFRSF1A* — пациентам с подозрением на моногенные АВЗ. Генотипирование выполнялось в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва). Диагностика заболеваний основывалась на имеющихся сведениях о клинико-лабораторных проявлениях и генетических характеристиках; кроме того, использовались имеющиеся диагностические критерии [11–14].

Результаты и обсуждение

За 9 лет выявлен 101 пациент с АВЗ в возрасте от 6,5 мес до 60 лет с длительностью заболевания от 1 мес до 44 лет. Были диагностированы следующие заболевания

Таблица 1 Характеристики основных моногенных периодических лихорадок [15]

Заболевание	Ген, хромосома	Белок	Путь передачи	Клинические проявления
ССЛ	<i>MEVF</i> , 16p13.3	Пирин	Аутосомно-рецессивный	Короткие эпизоды лихорадки: 24–48 ч. Боли в животе и груди. Эризипелоидоподобная эритема. Частое развитие почечного амилоидоза у нелеченых пациентов. Хороший ответ на колихин. Амилоидоз – 25–30% случаев. Возможный ответ на блокаду ИЛ1
Гипер-IgD (МКД) СДМК	<i>MVK</i> , 12q24	Мевалонаткиназа	Аутосомно-рецессивный	Раннее начало (обычно до года). Средняя длительность лихорадки: 4–5 дней. Тяжелое состояние во время лихорадочных эпизодов. Боли в животе, рвота и диарея. Спленомегалия. Хороший ответ на ГК. Частое самоизлечение в процессе взросления. Амилоидоз – редко
TRAPS PFAPA	<i>TNFRSF1A</i> , 12p13	p55 ФНО-рецептор	Аутосомно-доминантный	Длительные эпизоды лихорадки: 1–3 нед. Периорбитальный отек, моноцитарный фасциит. Частота амилоидоза почек – 15–25%. Ответ на блокаду ИЛ1
КАПС: FCAS, MWS, CINCA	<i>CIAS1/NALP3/NLRP3</i> , 1q44	Криопирин	Аутосомно-доминантный	FCAS: сыпь, лихорадка и артралгии после воздействия холода. MWS: периодические или практически постоянные высыпания по типу крапивницы, нейросенсорная тугоухость, амилоидоз. CINCA: вышеперечисленное + задержка умственного развития, хронический асептический менингит и костные деформации. Хороший ответ на блокаторы ИЛ1. Амилоидоз – 25–40% случаев

Примечание. FCAS /Familial Cold Autoinflammatory Syndrome – семейный холодовой аутовоспалительный синдром; MWS / Muckle-Wells Syndrome – синдром Мак-ла-Уэллса; CINCA/NOMID (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) – хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание. ГК – глюкокортикоиды.

(рис. 1): ССЛ (n=17), КАПС (n=17), ПСАРФ (n=7), СДМК (n=3), ББ (n= 25), PFAPA (синдром Маршалла; n=17), синдром Блау (n=1), недифференцированное АВЗ (n=14). Выявлено также 5 семейных случаев (3 – КАПС, 2 – ПСАРФ). Характеристика больных с наиболее частыми АВЗ представлена в табл. 2.

Семейная средиземноморская лихорадка (син.: периодическая болезнь, Familial mediterranean fever – FMF) – моногенное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющееся периодическими атаками лихорадки и полисерозитами. Диагноз был установлен 17 пациентам, преимущественно женского пола (Ж:М – 11:6) и армянской национальности (15 из 17; 1 – аварец, 1 – представитель народов Северного Кавказа). Средний возраст на момент включения составил 10,1±4,1 года (4–15 лет), длительность заболевания колебалась от 1 мес до 9 лет (в среднем 3,0±2,9 года). Средний

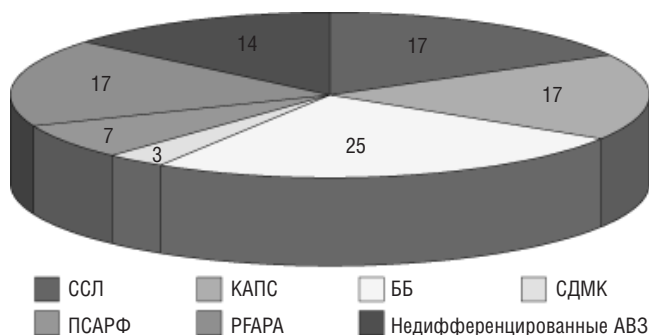


Рис. 1. Спектр АВЗ у больных, включенных в исследование (число больных)

возраст дебюта – 7,0±4,4 года (от 2 до 15 лет). У всех больных отмечались лихорадочные эпизоды длительностью от нескольких часов до 5 дней, сопровождавшиеся абдоминальным синдромом у 9 (69,2%), торакальными симптомами – у 6 (46,2%), кожными проявлениями – у 7 (у 5 – эризипелоидоподобные/рожеподобные, у одного – геморрагические высыпания, у одного – узловатая эритема). Суставные проявления имели 69,2% больных, преимущественно в виде олигоартрита. У одной пациентки отмечались симптомы, заставляющие заподозрить затяжную фебрильную миалгию, являющуюся одним из редких и прогностически серьезных проявлений ССЛ. Все больные во время приступов имели повышенные уровни острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ). Лейкоцитоза в большинстве случаев не отмечалось. У 8 пациентов ССЛ сочеталась с другими заболеваниями: у 5 – с ювенильным артритом (ЮА), у одного – с ювенильным анкилозирующим спондилитом (ЮАС) и геморрагическим васкулитом; у одного – с хронической ревматической болезнью сердца (достоверная атака острой ревматической лихорадки совпала с первым приступом ССЛ), у одного – с хроническим небактериальным остеомиелитом. У всех пациентов диагноз соответствовал диагностическим критериям [9, 13] и был подтвержден молекулярно-генетическим анализом. Выявлялись известные мутации гена *MEVF*, среди которых наиболее часто – *M694V* в гомозиготном (n=6) и гетерозиготном (n=2) состоянии, реже другие мутации: компаунд гетерозиготы *V726A/M680I* (n=2), *M694V/M694I* (n=1), *M694V/M680I* (n=1), *M680I* в гетерозиготном (n=1), *E148Q* в гетерозиготном состоянии (n=1). Семейная агрегация отмечена у четверых, у родственников троих пациентов имелись артриты. 16 из 17 получали (или им был

Таблица 2 Клинико-демографические характеристики больных с наиболее частыми АВЗ в исследовании, М±σ (min–max)

АВЗ	Пол, мужчины/женщины (соотношение)	Возраст, годы	Давность болезни, годы	Возраст дебюта, годы
ССЛ (n=17)	6/11 (1:1,8)	10,1±4,1 (4–15)	3,0±2,9 (1 мес – 9 лет)	7,0±4,4 (2–15)
ББ (n=25)	14/11 (1,3:1)	13,9±4,6 (2–22)	6,9±4,7 (1–13,5)	6,9±5,8 (0,5–17)
PFAPA (n=17)	10/7 (1,4:1)	6,8±3,7 (2,5–19)	3,7±3,6 (0,5–16)	3,0±2,2 (0,5–7)

впервые назначен) колхицин в соответствующих возрастных дозировках с хорошим ответом на терапию. У троих проводились попытки назначения ГК на длительный срок, двое получали сульфасалазин при наличии стойкого артрита, двум больным назначен этанерцепт с положительным эффектом.

В качестве примера развития ССЛ у пациентки, компаунд-гетерозиготной по двум мутациям (типичной и редко встречающейся), приводим клиническое наблюдение.

Пациентка К.С., 2009 г. р., армянка. Семейный анамнез по ССЛ не отягощен. Девочка от первой беременности, протекавшей с фетоплацентарной недостаточностью и гестозом первой половины. В родах применялась вакуум-экстракция, при рождении — признаки гипоксии, оценка по Апгар 7/8 баллов.

Анамнез заболевания: в марте 2012 г. (в возрасте 3 лет) перенесла инфекционный мононуклеоз. После этого отмечались эпизоды повторяющейся изолированной лихорадки продолжительностью 4–5 дней, трактовавшиеся как острое респираторное заболевание. Попытки лечения антибиотиками — без эффекта. В июле 2012 г. (через 4 мес от начала заболевания) появились боли и припухлость в правом голеностопном и правом локтевом суставах. Назначен преднизолон 35 мг/сут в течение 3 дней. Лихорадка и артрит быстро купировались. В августе 2012 г. — рецидив заболевания в виде фебрильной лихорадки и олигоартрита. Девочка была госпитализирована по месту жительства. В стационаре отмечалось значительное повышение острофазовых маркеров (при поступлении СОЭ по Панченкову 63 мм/ч, СРБ 40,9 мг/л при норме до 5 мг/л) и быстрое их снижение за время госпитализации (при выписке СОЭ — 5 мм/ч, СРБ — 12,03 мг/л), что сопровождалось нормализацией температуры и исчезновением артрита. Исключались разнообразная инфекционная патология, гемобластоз (выполнена трепанобиопсия костного мозга).

Первая госпитализация в детскую клинику НИИР им. В.А. Насоновой — в августе 2012 г. Физическое развитие удовлетворительное: рост 107 см, масса тела 20 кг.

При поступлении состояние удовлетворительное, температура нормальная, тонзиллярные лимфатические узлы увеличены, слабовыраженный артрит правого коленного сустава, самостоятельно купировавшийся на второй день госпитализации. В общем анализе крови при поступлении гемоглобин (Hb) 102 г/л, лейкоциты — $9,9 \cdot 10^9/\text{л}$, увеличение числа нейтрофилов до 60%, тромбоциты — $557 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ — 27 мм/ч, небольшое снижение уровня сывороточного железа до 4,4 ммоль/л (норма — 5–31 ммоль/л). Остальные параметры биохимического анализа крови в норме. В иммунологическом анализе крови: СРБ — 54 мг/л, содержание антинуклеарного фактора (АНФ), антител к нативной ДНК, ревматоидного фактора (РФ), иммуноглобулинов G, A и M — в норме. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) внутренних органов выявлено небольшое увеличение размеров печени и селезенки, эхокардиография (ЭхоКГ) — без особенностей, УЗИ коленных суставов — без особенностей, УЗИ голеностопных суставов — признаки теносиновита с двух сторон. На 3-й день пребывания в нашем стационаре отмечен подъем температуры, купированный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в пределах 12 ч, что сопровождалось повышением СОЭ до 40 мм/ч. Во время пребывания в стационаре отмечались явления нестойкого артрита правого голеностопного и правого локтевого суставов. Выписана без каких-либо клинических проявлений. В круг дифференцируемых па-

тологий включались ССЛ и другие АВЗ: гипер-IgD-синдром, PFAPA. Уровень IgD — в норме. При молекулярно-генетическом исследовании 10-го экзона (места локализации большинства частых мутаций) гена MEKV выявлена мутация M694V в гетерозиготном состоянии. При повторном полногеномном секвенировании выявлены две мутации M694V и P369S (3-й экзон), т. е. пациентка является компаунд-гетерозиготной по двум мутациям. Был установлен диагноз ССЛ. С сентября 2012 г. назначен колхицин в стартовой дозе 0,5 мг/сут. На фоне приема колхицина с сентября 2012 г. по февраль 2013 г. эпизодов лихорадки и жалоб не отмечалось. В конце марта 2013 г. — рецидив артрита правого голеностопного сустава, сопровождавшийся интенсивными болями, делавшими невозможной ходьбу; 01.04.2013 г. отмечен подъем температуры до субфебрильных значений, сопровождавшийся болями в правом подреберье, которые сохранялись в течение 1 сут. 03.04.2013 г. для купирования выраженного артрита произведено внутрисуставное введение ГК с положительной динамикой. Следующий рецидив — в мае 2013 г. в виде лихорадки до 39,0 °C в течение 3 дней, увеличения шейных лимфатических узлов, а затем артрита локтевых и правого голеностопного суставов. Была увеличена доза колхицина до 0,75 мг/сут.

В течение второй половины 2013 г. отмечались эпизоды умеренных болей в животе продолжительностью до 1 нед с интервалом 2 нед, дважды сопровождавшиеся лихорадкой продолжительностью 3–4 дня. В январе 2014 г. отмечен эпизод артрита правого голеностопного сустава продолжительностью 4 дня, в феврале — рецидив артрита с преходящей болевой сибательной контрактурой левого локтевого сустава. В феврале 2014 г. зафиксирован уровень СРБ — 42,2 мг/л, САА — 39,9 мг/л (норма — 0–6,34 мг/л). В период обострения артритов к терапии колхицином добавляется НПВП.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует особенности течения ССЛ у пациентки с редкой мутацией, проявляющиеся торпидным к лечению артритом, который расценивается пока как проявление основного заболевания (ССЛ), однако может развиваться параллельно как коморбидная ревматическая патология — ЮА. Подобные ситуации в нашем исследовании отмечались у 6 пациентов.

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (характеристика представлена в табл. 3) в нашей когорте установлены у 17 пациентов: синдром Макла–Уэллса (MWS) — у 13 (М/Ж—4/9); синдром CINCA/NOMID — у 4 (М/Ж—3/1); 13 из 17 заболели в возрасте до 1 года, причем у 11 (64,7%) из них первые симптомы появились сразу после рождения. Этими первыми признаками у всех были лихорадка и кожные высыпания в виде пятнисто-папулезных элементов или по типу крапивницы (рис. 2, 3), не сопровождавшиеся зудом, которые были довольно стойкими и иногда отмечались у ребенка на протяжении практически всех лет его жизни и во взрослом состоянии. Лихорадочные эпизоды чаще не имели четких временных интервалов и периодичности, отмечалась неполная эффективность жаропонижающих средств. Глазные проявления у 10 больных варьировали от конъюнктивитов и преходящих увеитов, более характерных для больных с MWS (n=7), до тяжелых увеитов у пациентов с CINCA/NOMID (n=3). У 8 (47,1%) отмечалось снижение слуха и развитие нейросенсорной тугоухости. У 13 (76,5%) были артралгии или припухлость суставов. Тяжелые деформации в виде сгибательных контрактур и нару-

Таблица 3 Клинико-генетическая характеристика пациентов с КАПС

№	Пациент (возраст)	Диагноз	Возраст дебюта	Лихорадка	Сыпь	Офтальмологические симптомы	Нейросенсорная тугоухость	Суставы	ЦНС	Тип мутации
1	К. (7 лет)	CINCA/NOMID	С рождения	+	+	+	+	+	+	G569R
2	Б. (2 года 3 мес)	« «	« «	+	+	+	+	+	+	Met406Thr
3	П. (9 лет)	« «	« «	+	+	+	-	+	+	-
4	В. (17 лет)	« «	« «	+	+	-	+	+	+	-
5	Р. (9 мес)	MWS	« «	+	+	-	-	-	+	Thr350Met
6	Д. (3 года)	«	« «	+	+	+	-	+	-	Thr436Ile
7	К. (9 лет)	«	« «	+	+	+	+	+	+	Y441H
8	Ч. (16 лет)	«	1 год	+	+	+	+	+	-	P350L
9	К. (5 лет)	«	1 мес	+	+	-	-	-	-	Thr438Ile
10	К. (13 лет)	«	9 лет	+	+	-	-	+	-	Gly455Term
11	М. (17 лет)	«	10 мес	+	+	+	-	+	-	Thr350Met
12	М. (41 год)	«	7 лет	+	+	+	+	+	-	Thr350Met
13	Ю. (14 лет)	«	3,5 года	+	+	-	-	+	+	Gln703Lys
14	Ч. (2,5 года)	«	2мес	+	+	-	-	-	+/-	Val200Met
15	В. (14 лет)	«	2 мес	+	+	+	+	+	-	Thr350Met
16	П. (43 года)	«	С рождения	+	+	+	+	+	-	Thr350Met
17	С. (57 лет)	«	51 год	+	-	-	-	+	-	Val200Met

шение опороспособности отмечалось только у одного больного с CINCA/NOMID (рис. 4). Регистрировались также проявления со стороны центральной нервной системы (ЦНС) в виде перенесенных в анамнезе менингитов, признаков гидроцефального синдрома (n=7), атрофических процессов в головном мозге, кистовидных образований, отставания в физическом (n=4) и психическом развитии (n=2). При молекулярно-генетическом обследовании мутации гена *NLRP3* (*CIAS1*) были выявлены у большинства (88,2%) пациентов, все – в гетерозиготном состоянии; из 4 пациентов с CINCA/NOMID двое не имели мутаций (см. табл. 3). Нами были диагностированы три семейных случая MWS, причем в первом диагностический поиск растянулся на 17 лет у дочери и на 33 года у матери [15], во втором – у матери, имеющей признаки заболевания практически с рождения, диагноз был верифицирован на 44-м году жизни.

Лечение наших пациентов на протяжении всего периода болезни представляло большие сложности и носило симптоматический характер. В течение предыдущих лет заболевания практически все больные получали ка-

кие-либо противоревматические препараты (в том числе НПВП, ГК, азатиоприн, циклоспорин А, колхицин и др.), которые не оказывали должного эффекта. У одной пациентки с CINCA/NOMID была предпринята попытка назначения ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНО α) адалимумаба, приведшая к ухудшению состояния. К настоящему времени 11 из 17 пациентов получают ингибиторы ИЛ1 (3 – анакинру, назначенную в США, 8 – канакинумаб). Канакинумаб назначался в нашей клинике в дозе 4 мг/кг при массе тела до 15 кг, 2 мг/кг при массе тела свыше 15 кг, вводится каждые 8 нед подкожно. На фоне лечения канакинумабом у всех пациентов в течение нескольких суток отмечено достоверное клиническое улучшение: нормализация самочувствия, существенное улучшение настроения, купирование лихорадки, исчезновение сыпи, уменьшение выраженности лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, купирование или уменьшение выраженности глазных симптомов, улучшение слуха, снижение уровней острофазовых маркеров (рис. 5). У всех на протяжении всего периода наблюдения сохраняется эффект одинаковой выраженности. У пациентов,



Рис. 2. Кожные высыпания у пациента В.А. (17 лет) с CINCA/NOMID



Рис. 3. Кожные высыпания у пациентки П.С. (43 года) с MWS (а, б)



Рис. 4. Сгибательные контрактуры в коленных суставах у больного Б. (2 года 3 мес) с CINCA/NOMID

получавших ГК, их удалось полностью отменить, исчезли проявления имевшего место ранее медикаментозного синдрома Иценко—Кушинга. Представленный ниже клинический пример демонстрирует сложный путь диагностики синдрома CINCA/NOMID у подростка, страдающего им с рождения. Показаны влияние болезни и поздней диагностики на соматический, ментальный и социальный статус пациента, качество его жизни, а также эффективность проводимой таргетной терапии.

Больной В.А., 1996 г. р. (17 лет). Диагноз: КАПС; синдром CINCA/NOMID. Наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2013 г.

Анамнез жизни: ребенок от второй беременности, протекавшей с анемией легкой степени у матери, гриппом во второй половине беременности. Роды вторые, самостоятельные, в срок. Родился с массой 4100 г, ростом 56 см. На грудном вскармливании до 3 лет. Из детских инфекций — перенес ветряную оспу. Привит по календарю. Аллергологический и лекарственный анамнез не отягощен. Семейный анамнез: у бабушки по материнской линии — сахарный диабет 2-го типа; по ревматологической патологии не отягощен. Случаев аналогичных заболеваний в семье нет.

Анамнез настоящего заболевания: болен с первых дней жизни. При выписке из роддома — сыпь на животе и шее, исчезнувшая на следующий день. Расценена как аллергическая реакция. Через 2 нед сыпь рецидивировала, сопровождалась подъемом температуры до 38,0 °С, сохранялась 1 день. В дальнейшем подобные эпизоды продолжительностью 1–2 дня повторялись каждые 2–3 нед, с более старшего возраста — сопровождалась также головной болью. Сыпь не проходила в ответ на применение антигистаминных препаратов. С 10 мес стала отмечаться утрата ранее появившихся психомоторных навыков (перестал вставать на ноги, хотя впервые встал в 6 мес), изменилась форма головы (увеличилась). В 10 мес выполнен первый в жизни общий анализ крови. Обнаружены выраженная анемия и значительное повышение СОЭ. Постепенно стала нарастать задержка психомоторного развития, до 3 лет не ходил. С 1,5 года наблюдался неврологом, заболевание расценивалось как следствие тяжелой перинатальной энцефалопатии. С этого возраста регулярно отмечалось повышение СОЭ до высоких значений (30–55 мм/ч, лейкоцитоз $11\text{--}30 \cdot 10^9/\text{л}$). В 1999 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, выявлены множественные арахноидальные кисты. Лечение у неврологов с минимальным положительным эффектом. Периодически отмечался разжиженный стул, прожилки крови в стуле.

С февраля 2004 г. (с возраста 7 лет) наблюдался ревматологами по месту жительства. При первом обращении отмечены выраженное отставание в физическом и психическом развитии, гидроцефальная форма головы, экзофтальм, пятнистая сыпь, гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, значительное повышение СОЭ и уровня СРБ, увеличение числа лейкоцитов в крови до $9,9\text{--}29,07 \cdot 10^9/\text{л}$. Проводился широкий поиск инфекционной или паразитарной природы заболевания. Неоднократно проводились курсы лечения антибиотиками, противовирусными препаратами, антигельминтными средствами — без эффекта. Выполнялась биопсия костного мозга, которая позволила исключить онкогематологическую патологию и выявить увеличение соотношения гранулоцитарный/эритроцитарный росток, расширение гранулоцитарного ростка и увеличение относительного количества миелоцитов и сегментоядерных лейкоцитов. Повторные пробы на АНФ, антитела к ДНК, РФ дали отрицательный результат.

Было высказано предположение о болезни Крона, в связи с чем в мае 2004 г. выполнялась фиброколоноскопия (ФКС) с биопсией, выявившая поверхностный катаральный колит и полностью опровергнувшая диагноз болезни Крона.

Осенью 2007 г. (в 10 лет) в связи с сохранением описанных выше жалоб и появлением повторяющихся отеков мошонки повторно госпитализирован по месту жительства, где вновь обследован на широкий круг инфекционных агентов, включая возбудителей внутриутробной инфекции (ВУИ). Выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), повторно выполнена ФКС с биопсией, в которой отмечена положительная окраска на амилоид. Данных, свидетельствующих о болезни Крона, не получено. Был установлен диагноз ювенильного ревматоидного артрита, алергосептического варианта, проводилась терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ).

В конце августа 2013 г. (в 16 лет) впервые появились припухлость и сильные боли в левом коленном и обоих голеностопных суставах. 02.09.2013 г. госпитализирован по месту жительства. Отмечалось повышение СОЭ до 68 мм/ч, уровня СРБ — до 192 мг/л, числа лейкоцитов — до $17,8 \cdot 10^9/\text{л}$, снижение содержания Hb до 94 г/л. Повторно выполнены ЭГДС и ФКС, выявившие только слабые признаки еунита, геморрой, трещину слизистой оболочки ануса. Лечение: НПВП + ГК внутрисуставно в оба голеностопных сустава с уменьшением суставных болей. При повторной биопсии слизистой оболочки толстой кишки на амилоид получен отрицательный результат. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга наблюдалась картина атрофических

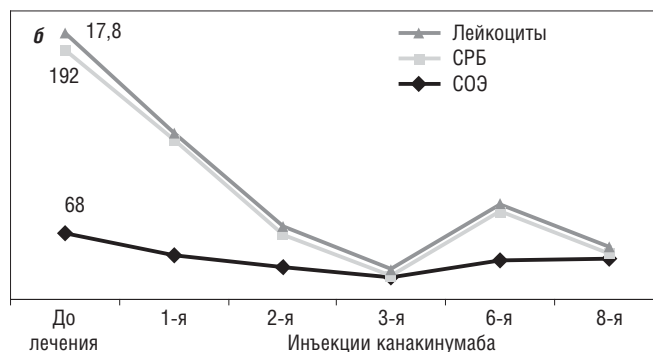
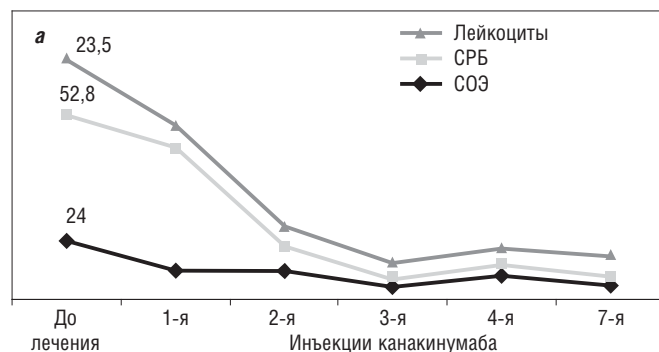


Рис. 5. Динамика лабораторных показателей у пациентов с КАПС на фоне лечения канакинумабом: а — К.Ю. (5,5 года) с MWS; б — В.А. (18 лет) с CINCA

изменений с признаками внутричерепной гидроцефалии, множественные петрификаты твердой мозговой оболочки. В связи с подозрением на АВЗ 21.10.2013 г. консультирован в НИИР им. В.А. Насоновой, где поставлен диагноз КАПС: синдром CINCA/NOMID, рекомендована госпитализация.

Первая госпитализация в наше отделение 13.11–03.12.2013 г.: отмечались рецидивирующая фебрильная лихорадка, пятнистая сыпь, генерализованная лимфаденопатия, край печени на 4,5 см, селезенки — на 1 см ниже края реберной дуги, деформация обоих голеностопных суставов. По заключению оториноларинголога — нейросенсорная тугоухость 2–3-й степени, по заключению офтальмолога — остаточные явления застойных зрительных нервов. Частичная нисходящая атрофия зрительных нервов. Ангиорецинопатия сетчатки без окклюзий. СОЭ 64–45 мм/ч, СРБ — 121–134 мг/л. Выполнен молекулярно-генетический анализ генов *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* — патологических мутаций не выявлено.

В Институте инициирована терапия ингибитором ИЛ1 канакинумабом в дозе 2–3 мг/кг подкожно каждые 8 нед, первая инъекция в дозе 80 мг выполнена 28.11.2013 г. На следующий день нормализовалась температура и исчезла сыпь. После выписки из стационара состояние оставалось стабильно удовлетворительным: лихорадка и сыпь не рецидивировали, боли в суставах не беспокоили.

Неоднократно повторно госпитализирован. Продолжено введение канакинумаба. Всего выполнено 7 инъекций. Последняя госпитализация в наш стационар — с 22 по 25.09.2014 г.

Статус при поступлении: состояние удовлетворительное. Выраженное отставание в физическом развитии и росте. Кожа без высыпаний. Видимые слизистые оболочки чистые, розовые. Увеличены до 2,0 см паховые лимфатические узлы. Край печени на 2 см ниже реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Суставы внешне не изменены, при пальпации безболезненны, подвижность сохранена. *Hb* — 104 г/л, лейкоциты — $7,8 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы — 1%, СОЭ — 40 мм/ч, СРБ — 51,4 мг/л. Роговица прозрачна, хрусталик в норме. Стекловидное тело без признаков воспаления. Глазное дно: диск зрительного нерва бледный, желтого цвета, границы четкие, воспалительных фокусов по периферии и в центре нет. Вены расширены, извиты, паравазальный отек по ходу сосудов.

Рост 137 см, масса тела 35,8 кг. Можно констатировать, что на фоне применения канакинумаба отмечена выраженная положительная динамика в виде исчезновения рецидивов лихорадки, сыпи, артрита и гепатоспленомегалии, уменьшения лимфаденопатии, достоверного улучшения психоэмоционального статуса, появления признаков задержанного ранее полового развития. Возобновился линейный рост (+11 см за 1,5 года).

Интересным является также наблюдение 57-летней пациентки, страдающей генетически подтвержденным MWS наряду с двумя другими членами ее семьи (дочерью и внучкой). Проявления КАПС были минимальны (эпизодическая лихорадка и небольшое повышение уровней острофазовых маркеров), и больная не нуждалась в проведении таргетной терапии. В то же время на первый план выступала коморбидная патология — классический ревматоидный артрит (РА), требующий активного лечения.

Болезнь Бехчета — системный васкулит, характеризующийся рецидивирующим эрозивно-язвенным пора-

жением слизистой оболочки рта и половых органов, частым вовлечением глаз. В последние годы обсуждается воспалительная природа заболевания, о чем свидетельствует присутствие ББ в перечне АВЗ как представителя мультифакториальных болезней. ББ встречается преимущественно у народов, проживающих на территориях, по которым проходил Великий шелковый путь, дебютирует обычно во второй-четвертой декадах жизни. У детей заболевание встречается существенно реже и менее изучено [2, 16, 17].

В последние годы (вероятно, в связи с миграцией населения) ББ нередко встречается в практике детского ревматолога; в нашем центре она диагностирована у 25 пациентов (М/Ж — 14/11). Диагноз ставился на основании диагностических критериев Международной группы по изучению ББ (1990) [12, 13]. Среди наших пациентов было три представителя народов Северного Кавказа, пять татар, один узбек, один азербайджанец, один украинец, два аварца, один табасаранец, один чуваш, один ингуш, два молдаване, один немец, 7 русских и 4 представителя смешанной национальности. У 9 больных семейный анамнез был отягощен, у 3 детей близкие родственники страдали ББ, в остальных семьях отмечался рецидивирующий афтозный стоматит, в 6 семьях наблюдалась узловатая эритема, и в одной диагностирована лихорадка неясного генеза.

Средний возраст на момент включения в исследование составил $13,9 \pm 4,6$ года (2–22 лет), длительность заболевания колебалась от 1 до 13,5 года (в среднем $6,9 \pm 4,7$ года). Возраст дебюта варьировал от 6 мес до 17 лет (в среднем $6,9 \pm 5,8$ года), 4 пациента заболели в возрасте до 1 года, 13 — в 1–7 лет, 4 — в 7–15 лет и 4 — в 15 лет и старше. Афтозный стоматит отмечался у всех пациентов, у 12 (48%) первым признаком болезни была лихорадка, достигающая $38,0^\circ\text{C}$ и выше, которая чаще встречалась у детей раннего возраста. Длительное время лихорадка и афтозный стоматит были единственными проявлениями заболевания, природа которого чаще всего расценивалась как вирусная (герпетическая). Язвы гениталий отмечались у 12 (48%), чаще у подростков, у четверых они были первыми симптомами болезни, у одного выявлен орхитидимит, у 5 (20%) — перианальные язвы, у одного — язва тела желудка. Поражение кожи (44%) было представлено узловатой эритемой у 6, псевдопустулезом — у 8, язвенно-некротическим кожным васкулитом — у одного, буллезными высыпаниями — у одного (рис. 6). Поражение глаз в виде увеита отмечалось у 6 (24%) пациентов, из них у 5 — с вовлечением задних отделов или развитием панuveита. Тест патергии был положительным у 4. У 6 больных имелось поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): боли в животе, диарея, гастроэнтероколит, язвы пищевода, желудка. Один подросток имел тяжелые проявления со стороны ЦНС с парезом нижних конечностей и тазовыми нарушениями. У 9 детей отмечались артралгии или нетяжелый преходящий артрит ($n=2$). У одного подростка при МРТ выявлен сакроилиит. Значительное повышение острофазовых показателей, уровней РФ и АНФ не определялось. Среди 22 обследованных на антигены гистосовместимости HLA I класса B5 был выявлен у 11 (у 9 — B51, а у двух девочек-близнецов — B52), A10(26) — у 2 (9%), B27 — у 3 (13,6%). 18 (72%) больных получали ГК, 8 — азатиоприн, 14 — колхицин, в единичных случаях использовались циклоспорин А, циклофосфан, метотрексат. Мы в своей практике применили ингибиторы

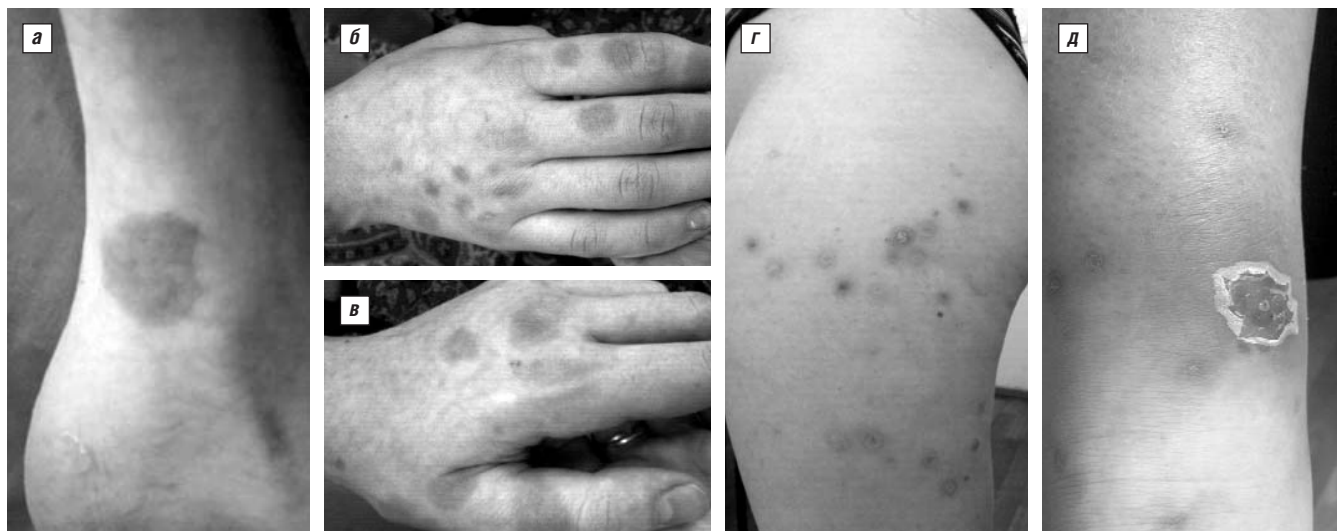


Рис. 6. Кожные изменения у больных с ББ: а–в – буллезные элементы (остаточные явления), г, д – псевдопупулез

ФНО α у 5 детей с ББ. У двух из них использовался инфликсимаб, у трех – адалимумаб. Показаниями для назначения служили тяжелые неврологические нарушения ($n=1$), резистентные к лечению увеит или язвенно-некротические изменения кожи и слизистых оболочек ($n=4$). Все указанные пациенты относились к старшему детскому и подростковому возрасту.

Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome – TRAPS) – наследственное моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена *TNFRSF1A*, проявляющееся периодическими эпизодами лихорадки значительной длительности, болезненными высыпаниями, интенсивными болями в животе и в груди, поражением глаз и т. д. ПСАРФ – классический представитель периодических аутовоспалительных лихорадок моногенной природы (табл. 4). В нашем центре зарегистрирован у 7 пациентов (М/Ж – 3/4) в возрасте от 2,5 года до 60 лет с длительностью заболевания от 1 года до 54 лет. Первые симптомы заболевания появлялись в возрасте от 6 мес до 6 лет и были представлены преимущественно эпизодами лихорадки, кожных высыпаний ($n=5$), глазными симптомами в виде покраснения и отека век ($n=2$), болями в животе ($n=4$), артралгиями/артритом ($n=5$) и повышением уровней острофазовых маркеров. У всех пациентов выявлены генетические мутации, описанные в международной базе данных. В нашем исследовании диагностировано два семейных случая ПСАРФ, причем в одной из семей страдали сын, мама и бабушка по ма-

теринской линии, в другой – сын и отец. Следует отметить, что описаний семейных случаев ПСАРФ в российской популяции в литературе нами не обнаружено. Лечение было также симптоматическим с применением НПВП, ГК парентерально короткими курсами или внутрь, что также не влияло на частоту атак и течение болезни в целом. Трем пациентам назначено лечение ингибитором ИЛ1 канакинумабом с отчетливым положительным эффектом, позволившем полностью отказаться от приема ГК.

PFAPA (синдром Маршалла) представляет собой аббревиатуру названий его основных клинических проявлений: периодической лихорадки (Periodic Fever), афтозного стоматита (Aphtous stomatitis), фарингита (Pharyngitis), лимфаденита шейных лимфатических узлов (Adenitis). Для диагностики были использованы критерии К.М. Marshall и соавт. [18] и S. Padeh и соавт. [19]. В нашем исследовании PFAPA-синдром был диагностирован у 17 пациентов (М/Ж – 10/7). Средний возраст на момент включения составил $6,8 \pm 3,7$ года (2,5–19 лет), длительность заболевания колебалась от 0,5 года до 16 лет (в среднем $3,7 \pm 3,6$ года). Возраст дебюта варьировал от 6 мес до 7 лет (в среднем $3,0 \pm 2,2$ года). У 15 из 17 (88,2%) пациентов эпизоды болезни стали появляться в первые 5 лет жизни, длительность их варьировала от 3 до 10 дней, интервалы между приступами – от 2 до 6 нед. Дети были разных национальностей, преимущественно русские, однако были и татары, армяне, грузины. Приступы заболевания проявлялись остро возникающим лихорадочным синдромом и фарингитом (острым тонзиллитом) у всех

Таблица 4 Основные характеристики пациентов с ПСАРФ

№	Пациент (возраст)	Возраст дебюта	Лихорадка	Кожные проявления	Глазные симптомы	Боли в животе	Суставы	Тип мутации
1	Т. (2,5 года)	1 год	+	–	–	–	–	c.362G>A(p.Arg121Gln) гетеро
2	В. (9 лет)	6 мес	+	+	–	+	+	c.151C>T (His51Tyr) гетеро
3	В. (36 лет)	4 года	+	+	+	–	+	c.151C>T (His51Tyr) гетеро
4	П. (7 лет)	6 лет	+	–	–	–	+	c.155C>G(p.52Pro>Arg) гетеро
5	Т. (60 лет)	6 лет	+	+	–	+	+	c.151C>T (His51Tyr) гетеро
6	П. (13 лет)	3 мес	+	+	+	+	+	c.295T>C (p.Cys99Arg) гетеро
7	К. (9 лет)	2 года	+	+	–	+	–	c.175T>C(p.Cys59Arg) гетеро

больных, стоматитом — у 11 (64,7%), регионарной лимфаденопатией — у 16 (94,1%). У двух пациентов отмечались боли в животе и артралгии во время приступов, что послужило поводом для обследования на мутацию гена ССЛ (результат отрицательный). У всех во время приступа отмечалось повышение уровней острофазовых маркеров. Между атаками самочувствие не страдало, воспалительная активность не выявлялась. Быстрое купирование симптомов заболевания наступало после приема ГК у всех пациентов, тонзиллэктомия проведена двоим, после чего атаки не повторялись.

Гипер-IgD-синдром (HIDS/MKD)/синдром дефицита мевалонаткиназы (СДМК) — наследственное моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена *MVK*, проявляющееся периодическими атаками лихорадки, сыпи, лимфаденопатии, головных болей и нарушениями со стороны ЖКТ. Нами диагностирован у трех пациенток 4 лет и двух 17-летних больных. Все заболели в раннем возрасте (от 4 мес до 1,5 года) и к моменту установления диагноза две из трех страдали данным заболеванием около 16 лет. У всех девочек отмечались лихорадочные эпизоды, у двух — пятнистые кожные высыпания, которые быстро купировались, артралгии, у двух — увеличение шейных и подчелюстных лимфатических узлов, у одной девочки во время приступа отмечались потеря сознания и судороги; повышение уровней острофазовых маркеров зарегистрировано у всех больных. У двух пациенток был определен уровень мевалоновой кислоты в моче, который у одной из них был повышен во время приступа и нормализовался между атаками. Повышение уровня IgD в крови выявлено у одной пациентки — до 1150 кЕ/мл (норма — 0–45 кЕ/мл). При молекулярно-генетическом исследовании выявлены мутации в гене *MVK*: Arg376Gly; Val377Ile; G1129A, все — в гетерозиготном состоянии. Применение ГК в виде однократных инъекций или длительного приема обрывало приступы, однако полностью к исчезновению симптомов не приводило. Использование НПВП, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП: циклоспорина, метотрексата) было неэффективным. Двум пациенткам были назначены генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): одной — анакинра, другой — тоцилизумаб с положительным эффектом.

Четырнадцать обратившимся пациентам был поставлен диагноз недифференцированного АВЗ, поскольку мутаций в исследованных генах выявлено не было. Клиническая картина у всех характеризовалась эпизодами лихорадки, кожными высыпаниями, повышением уровней острофазовых маркеров, что явилось поводом для подозрения на АВЗ. Возраст пациентов варьировал от 5 до 17 лет, соотношение полов было равным. Это сложная для курации

группа пациентов, поскольку без генетически верифицированного диагноза применение таргетной терапии затруднено как в практическом, так и в правовом (юридическом) смысле.



Рис. 7. Поражение суставов у пациента А. (7 лет) с синдромом Блау

У одного больного нами был диагностирован синдром Блау — крайне редко встречающаяся патология, которая принадлежит одновременно к группе аутовоспалительных и гранулематозных заболеваний. Тип наследования — аутосомно-доминантный, генетическая основа — мутация гена *CARD15*. Основным проявлением служит триада: артрит (неэрозивный), увеит, кожная сыпь. Могут поражаться и другие органы, а также отмечается периодическая лихорадка. Наш 7-летний пациент страдал практически с рождения. В клинической картине у него присутствовали периодическая лихорадка, специфическое, характерное для саркоидоза поражение суставов (рис. 7), в анамнезе — наличие болезненных узловатых образований по типу узловатой эритемы в области суставов, гранулематозные изменения в синовии и тканях яичка по данным морфологического обследования. Несмотря на отсутствие классической, описанной в литературе [20] триады, диагноз был верифицирован после получения результатов молекулярно-генетического тестирования. Выявлена мутация в гене *CARD15/NOD2* c1000C>T (p.Arg334Trp) в гетерозиготном состоянии. Случаев синдрома Блау в российской популяции не описано.

Таким образом, педиатр ревматолог может встретить в своей практике пациентов с различными АВЗ, даже с казуистически редкими. Наиболее частыми в нашей практике были ББ, ССЛ, КАПС и РФАРА. При первых двух выявлено преобладание определенных этносов, что связано с миграций населения в России. Так, ССЛ страдали преимущественно армяне, а представителей славянских национальностей среди таких пациентов не встречалось. В то же время при ББ наряду с традиционными этническими группами (народы Северного Кавказа) около 1/3 пациентов были русскими. Наиболее частым и ранним признаком у наших больных являлся рецидивирующий афтозный стоматит в сочетании с лихорадкой (у 2/3), что требует настороженности в плане развития ББ, особенно у детей раннего возраста. Диагностика ББ затруднена, поскольку развитие симптоматики растянуто во времени. Поражение глаз, служащее типичным проявлением ББ у взрослых, у детей встречается редко (24%) и, по-видимому, присоединяется в более позднем возрасте. Пациенты с КАПС наиболее близки по клинико-лабораторной картине к ревматологическим больным (особенно с системным ЮА), однако имеют особые признаки (увеит, нейросенсорную тугоухость, патологию ЦНС и др.), помогающие в дифференциальной диагностике. Существенным подспорьем для верификации диагноза также является молекулярно-генетическое тестирование, о чем свидетельствует обнаружение у больных системным ЮА генетических мутаций, характерных для АВЗ и позволяющих поставить точный диагноз. Наш практический опыт показал высокую эффективность таргетной терапии ингибитором ИЛ1 у больных КАПС, существенно меняющей исходно неблагоприятный прогноз. Пациентов с ПСАРФ встретилося в нашем исследовании немного (n=7), они имели неоднородную клиническую симптоматику, не укладывающуюся полностью в картину описанного в литературе симптомокомплекса. Вероятно, это может быть связано с детским возрастом и возможностью формирования всех симптомов при более длительном течении заболевания. Тем не менее ряд пациентов, в том числе взрослые, имели классические признаки болезни. Первый небольшой опыт применения у этих больных те-

рапии ингибитором ИЛ1 продемонстрировал значительные успехи и хорошую переносимость.

Выявление семейных случаев АВЗ и наблюдение отдельных взрослых пациентов с КАПС, ПСАРФ и др. позволило ретроспективно проследить течение заболевания на протяжении длительного времени и убедиться в том, что отдельные симптомы болезни развиваются не в детском возрасте, а спустя годы после ее дебюта.

Наличие перекрестных симптомов в клинической картине различных АВЗ, отсутствие возможности проведения молекулярно-генетического анализа во многих центрах и регионах затрудняют постановку диагноза. Так, например, отмечены наблюдения PFAPA-подобного клинического симптомокомплекса при других АВЗ, например у пациентов с КАПС, ПСАРФ, ССЛ и др. Большие трудности в трактовке диагноза и ведении представляют генетически негативные пациенты, а также больные с низкочастотными мутациями.

Накопление практического опыта, научные достижения в области изучения АВЗ, разработка классифика-

ционных и диагностических критериев АВЗ, современных научно обоснованных рекомендаций по лечению и курации подобных пациентов, повышение уровня знаний врачей путем проведения образовательных мероприятий может способствовать своевременной диагностике, раннему началу терапии, улучшению прогноза и качества жизни пациентов с АВЗ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Данное исследование выполнено в рамках темы №359 «Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей». Все авторы принимали участие в разработке концепции и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed*. 2004;75(2):92-9.
2. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей: Учебно-методическое пособие. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 104 с. [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zabolevaniya i sindromy u detei: Uchebno-metodicheskoe posobie* [Autoinflammatory diseases and syndromes in children: Teaching manual]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p.].
3. Kuijk LM, Hoffman HL, Neven B, Frenkel J. Episodic autoinflammatory disorders in children. In: Handbook of Systemic Autoimmune Disease. Vol. 6. Pediatrics in Systemic Autoimmune Disease. Cimas R, Lehman T, eds. Elsevier; 2008. P. 119-35.
4. Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implication for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1141-51. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.016
5. Ильина АЕ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):62-71 [Il'ina AE, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Interleukin-1 as a mediator of inflammation and therapeutic target. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):62-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1463
6. Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351
7. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: Cassidy JT, et al, eds. Textbook of pediatric rheumatology. 7th ed. Elsevier Saunders; 2015. P. 609-41.
8. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200549
9. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;13:55-64 [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2014;13:55-64 (In Russ.)].
10. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28:263-76. doi: 10.1016/j.berh.2014.05.005
11. Federici S, Sormani M, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580
12. International Study Group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*. 1990;335:1070-80.
13. Yalcinskaya F, Ozen S, Ozcahar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken509
14. Ter Haar N, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendation for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546
15. Салугина СО, Федоров ЕС, Захарова ЕЮ, Евсикова МД. Семейный случай синдрома Muckle-Wells в российской популяции: первые успехи и терапии ингибитором интерлейкина 1 канакинумабом. Современная ревматология. 2015;9(1):66-71 [Salugina SO, Fedorov ES, Zakharova EYu, Eysikova MD. A familial case of Muckle-Wells syndrome in a Russian population: The first successes of therapy with the interleukin 1 inhibitor canakinumab. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):66-71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-66-71
16. Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета у детей. Вопросы современной педиатрии. 2009;8(6):64-70 [Alekbierova ZS. Behcet's disease in children. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2009;8(6):64-70 (In Russ.)].
17. Кузьмина НН, Федоров ЕС, Салугина СО, Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета у детей (российский опыт). Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):312-8 [Kuzmina NN, Fedorov ES, Salugina SO, Alekbierova ZS. Behcet's disease in children: Russian experience. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):312-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-312-318
18. Marshall KM, Edwards GS, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:658-9. doi: 10.1097/00006454-198909000-00026
19. Padeh S, Breznjak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr*. 1999;135:98-101. doi: 10.1016/S0022-3476(99)70335-5
20. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr*. 1985;107(5):689-93. doi: 10.1016/S0022-3476(85)80394-2

Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой

Меснянкина А.А.¹, Соловьев С.К.¹, Александрова Е.Н.¹,
Алексанкин А.П.¹, Асеева Е.А.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, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.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: Анна Александровна Меснянкина;
a.a.mesnyankina@gmail.com

Contact: Anna Mesnyankina;
a.a.mesnyankina@gmail.com

Поступила 08.04.16

Цель — определить эффективность двойной анти-В-клеточной терапии у пациентов с активной системной красной волчанкой (СКВ).

Материал и методы. В клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой наблюдались три пациента с достоверной СКВ, которые получали ритуксимаб (РТМ) в дозе 500–1000 мг, через 3 мес после окончания инфузий РТМ назначался белимумаб (БЛМ) из расчета 10 мг/кг 1 раз в месяц, всего 8 инфузий. Срок наблюдения — 1 год. Исходно и затем каждые 3 мес проводилась оценка эффективности и переносимости терапии, концентрации аутоантител, комплемента и субпопуляций В-лимфоцитов.

Результаты и обсуждение. На фоне двойной анти-В-клеточной терапии наблюдалось значительное клиническое улучшение, не отмечалось признаков рецидива СКВ за весь период наблюдения, достигнута нормализация уровня лабораторных маркеров активности заболевания (концентрация антител к нативной ДНК, С3-, С4-компонентов комплемента), а также стойкая деплеция аутореактивных В-лимфоцитов, в частности плазматических клеток. У всех пациентов удалось снизить дозу глюкокортикоидов (ГК) до 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон ко 2-му месяцу после завершения терапии.

Заключение. Двойная анти-В-клеточная терапия является новым перспективным методом лечения активной СКВ. Применение такой схемы способствует быстрому подавлению активности заболевания и длительному сохранению полученного эффекта, уменьшению риска развития тяжелых необратимых органических повреждений за счет снижения дозы ГК до минимальной.

Ключевые слова: системная красная волчанка; двойная анти-В-клеточная терапия; ритуксимаб; белимумаб; глюкокортикоиды.

Для ссылки: Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):281–288.

DUAL THERAPY WITH BIOLOGICALS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Mesnyankina A.A.¹, Solovyev S.K.¹, Aleksandrova E.N.¹, Aleksankin A.P.¹, Aseeva E.A.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to determine the efficiency of dual anti-B cell therapy in patients with active systemic lupus erythematosus (SLE).

Subjects and methods. The clinic of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology followed up three patients with significant SLE, who took rituximab (RTM) at a dose of 500–1000 mg, three months after completion of RTM infusions they received belimumab (BLM) calculated with reference to 10 mg/kg once monthly, a total of 8 infusions. The follow-up lasted 1 year. The efficiency and tolerability of the therapy and the concentrations of autoantibodies, complement, and B-lymphocyte subpopulations were estimated at baseline and then every 3 months.

Results and discussion. During dual anti-B cell therapy, there was considerable clinical improvement, no signs of recurrent SLE throughout the follow-up period, as well as normalization of laboratory markers for disease activity (the concentrations of antibodies against native DNA and complement components C3 and CD4) and persistent depletion of autoreactive B lymphocytes, plasma cells in particular. In all patients, the dose of glucocorticoids (GC) could be decreased to 7.5 mg/day calculated with reference to prednisolone at 2 months after the therapy was completed.

Conclusion. Dual anti-B cell therapy is a novel promising treatment for active SLE. This treatment regimen contributes to rapid suppression of disease activity, to long-term persistence of the obtained effect, and to reduced risk of severe irreversible organ damages, by minimizing the dose of GCs.

Key words: systemic lupus erythematosus; dual anti-B cell therapy; rituximab; belimumab; glucocorticoids.

For reference: Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aleksandrova EN, et al. Dual therapy with biologicals in patients with systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):281–288 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-281-288>

Введение

В течение нескольких десятилетий основным методом лечения системной красной волчанки (СКВ) оставалось назначение глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков. Применение комбинированной терапии ГК и цитостатиками способствовало уменьшению частоты рецидивов, увеличению продолжительности жизни и значительному снижению ранней и поздней летальности [1]. Однако, несмотря на изменение характера течения

СКВ и улучшение жизненного прогноза, назначение массивных доз ГК для купирования обострения и многолетнее применение средних доз с целью поддержания низкой активности привело к нарастанию числа необратимых органических повреждений и значительному снижению качества жизни больных [2, 3]. В 2014 г. группой ведущих ревматологов мира была сформулирована концепция современной терапии СКВ, целью которой является не только увеличение продолжительности жизни

ни, но и достижение ремиссии/минимальной активности, предотвращение развития необратимых органических повреждений, улучшение качества жизни, минимизация дозы ГК, а при возможности — их полная отмена [4, 5]. В связи с этим заманчивые перспективы «стероидозамещения» открывает эра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Первым ГИБП, с успехом применяемым в лечении СКВ, является ритуксимаб (РТМ), назначение которого при высокой активности, поражении центральной нервной системы (ЦНС) и наличии нефрита оказалось высокоэффективным и малотоксичным [6, 7]. В 2010 г., после завершения клинических исследований, Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США был зарегистрирован белимумаб (БЛМ) — первый ГИБП, разработанный для лечения СКВ [8]. Результаты клинических исследований и данные применения БЛМ в реальной клинической практике позволяют рекомендовать этот препарат для лечения больных СКВ с высокой и средней степенью активности, с преимущественным поражением суставов, кожи, слизистых и серозных оболочек, с высокой иммунологической активностью. Терапия БЛМ обеспечивает не только подавление активности, но и стойкую ремиссию или низкую активность, а также возможность максимального снижения ежедневной дозы и даже отмены ГК [9–11].

Таким образом, важным элементом в совершенствовании терапии СКВ является разработка наиболее эффективных методов лечения, ориентированных не только на продление жизни больных, но и на улучшение ее качества, восстановление активности и работоспособности пациента. Для выполнения поставленных задач существуют два пути — создание новых таргетных препаратов и формирование принципиально новых схем терапии. Такая схема может включать последовательное применение двух ГИБП — быстрое снижение активности СКВ с помощью РТМ с последующим назначением БЛМ с целью поддержания эффекта и достижения ремиссии.

Перспективы такого лечения могут быть раскрыты благодаря детальному изучению механизмов действия препаратов и особенностей патогенетических факторов (субпопуляций В-лимфоцитов, BlyS), на которые ориентирован каждый ГИБП. Так, известно, что у больных СКВ после применения РТМ, как правило, развивается деплеция В-лимфоцитов (CD20) с последующим существенным повышением в сыворотке крови концентрации BlyS (BAFF) — основной мишени для БЛМ [12]. В недавно опубликованной работе L.M. Carter и соавт. [13] установлено, что после терапии РТМ наблюдается повышение уров-

ня BAFF. Полученные данные служат теоретическим обоснованием для проведения двойной анти-В-клеточной терапии у больных СКВ.

Материал и методы

Мы представляем описание случаев комбинированной анти-В-клеточной терапии у трех пациенток с СКВ высокой степени активности, которые наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. На первом этапе в качестве индукционной терапии назначался РТМ 1000 мг, с последующим (через 3 мес) переходом на поддерживающее лечение БЛМ по стандартной схеме 10 мг/кг 1 раз в месяц, в течение 8 мес. Срок наблюдения составил 1 год. При поступлении и во время каждого визита оценивали активность СКВ по SLEDAI-2K по следующему принципу: нет активности (SLEDAI 0 баллов), низкая (SLEDAI 1–5 баллов), средняя (SLEDAI 6–10 баллов), высокая (SLEDAI 11–19 баллов) и очень высокая активность (SLEDAI >20 баллов), определялся индекс повреждения SLICC (ИП SLICC). Исходно и затем каждые 3 мес всем пациенткам проводилось стандартное исследование общего анализа мочи, крови, иммунологических маркеров СКВ [антинуклеарного фактора (АНФ), антител (АТ) к н-ДНК, С3- и С4-компонентов комплемента], а также специфическое исследование субпопуляций В-лимфоцитов в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Субпопуляции В-клеток определялись методом многоцветной проточной цитофлуориметрии с использованием панели моноклональных АТ к поверхностным мембранным маркерам В-лимфоцитов. Оценку результатов четырехцветного окрашивания В-лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре Beckman Coulter NAVIOS (Beckman Coulter, США). Для каждого анализа подсчитано 50 000 событий. В-клеточные популяции идентифицировали с помощью программного обеспечения CXP (Beckman Coulter, США). При гейтировании по горизонтальной и вертикальной осям определяли процентное содержание лимфоцитов (CD45+) и В-клеток (CD19+), а на основании экспрессии поверхностных мембранных маркеров IgD, CD20, CD27, CD38, CD10 и CD138 проводили количественное измерение субпопуляций В-клеток (см. таблицу) [14].

Пациентка Ф., 20 лет, поступила в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: «СКВ, хронического (по началу) течения, высокой степени активности (SLEDAI-2K — 1–6 баллов), с поражением кожи (эритема-

Молекулярные маркеры субпопуляций В-лимфоцитов [14]

Субпопуляции В-лимфоцитов	Молекулярные маркеры	Норма, %	Норма, $\cdot 10^9/\text{л}$
В-лимфоциты CD19+	CD19+	8,7 [3,4; 14,3]	0,2 [0,1; 0,3]
Наивные (зрелые) В-лимфоциты	CD19+CD27-IgD+	64,5 [51,0; 78,9]	0,1 [0,03; 0,2]
В-клетки памяти:	CD19+CD27+	2,2 [0,6; 4,7]	0,004 [0,0004; 0,01]
«непереключенные» В-клетки памяти	CD19+CD27+IgD+	8,4 [2,1; 27,9]	0,01 [0,003; 0,06]
«переключенные» В-клетки памяти	CD19+CD27+IgD-	13,6 [4,3; 27,1]	0,02 [0,01; 0,1]
Плазматические клетки	CD19+CD38+	0,1 [0,003; 0,2]	0,0001 [0; 0,0003]
Плазмобласты	CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-	0,2 [0,1; 0,7]	0,0003 [0,0001; 0,001]
Транзиторные В-клетки	CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-	0,07 [0; 0,2]	0,0001 [0; 0,0005]
Двойные негативные В-клетки	CD19+CD27-IgD-	13,7 [3,7; 29,8]	0,02 [0,01; 0,1]

Примечание. Данные представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей].

тозные высыпания, эритема Гатчинсона), слизистых оболочек (множественное язвенное поражение слизистой оболочки мягкого, твердого неба, щек, губ, энантема, хейлит), генерализованный кожный и дигитальный васкулит (оскольчатые геморрагии, яркие ладонные, подошвенные капилляриты, синдром Рейно), полисерозиты (экссудативный перикардит, плеврит), иммунологические нарушения (АТ к н-ДНК, снижение уровня С3-, С4-компонентов комплемента), АНФ (+). ИП SLICC/ACR — 1 (плевральный фиброз). Синдром Шегрена, паренхиматозный паротит, выраженной стадии. Сопутствующее заболевание: хронический пиелонефрит».

Заболела в 2011 г. (в возрасте 16 лет), когда появились боли в суставах кистей, коленных, локтевых суставах, лихорадка до 39 °С, лимфаденопатия, что послужило поводом для госпитализации. При обследовании выявлены эритема в форме бабочки, ладонные и подошвенные капилляриты, лимфаденопатия, экссудативный перикардит; АТ к н-ДНК >45 МЕ/мл (норма — 0–20 МЕ/мл), АНФ (+), АТ к Ro (АТ-Ro) >600 Ед/мл (норма — 0–25 Ед/мл), уровень АТ к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в пределах нормы, гемоглобин (Hb) — 102 г/л, уровень С-реактивного белка (СРБ) — 53 мг/л (норма — 0–5 мг/л), ревматоидный фактор (РФ) — 586 МЕ/мл (норма — 0–15 МЕ/мл), госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН в июле 2011 г. Проводилось лечение: преднизолон 50 мг/сут, пульс-терапия метипредом (суммарно 4,0 г), интраглобин 25 г, микофенолата мофетил (ММФ) 2 г/сут. На фоне терапии нормализовалась температура, уменьшилась выраженность артралгий, перикардита, проявлений капилляритов. После выписки дозу преднизолона постепенно снизила до 10 мг/сут, продолжала прием ММФ 2 г/сут. В дальнейшем состоянии оставалось удовлетворительным, жалоб не предъявляла.

Для уточнения диагноза в феврале 2013 г. впервые проконсультирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, диагноз СКВ подтвержден, выявлен сопутствующий синдром Шегрена (паренхиматозный паротит, выраженной стадии). В анализах: АНФ — 1/640 h+sp, С4 — 0,09 г/л (норма — 0,1–0,4 г/л), С3 — 0,96 г/л (норма — 0,9–1,8 г/л) АТ-Ro >200 Ед/мл, АТ к La (АТ-La) — 53,3 Ед/мл (норма — 0–25 Ед/мл), РФ — 44,9 МЕ/мл, криоглобулины 2+, АТ к н-ДНК >300 МЕ/мл, СРБ <0,15 мг/л. Самочувствие оставалось удовлетворительным. Доза ММФ была снижена до 1000 мг/сут, добавлен гидроксихлорохин (ГХ) 200 мг/сут, продолжала прием преднизолона.

В декабре 2013 г. — обострение СКВ: высокая иммунологическая активность (АТ к н-ДНК >300 МЕ/мл, РФ — 68,7 МЕ/мл, АНФ — 1/1280 h+sp), артралгии, субфебрилитет, анемия. Обсуждался вопрос о присоединении к лечению ГИБП, однако обострение хронического пиелонефрита (лейкоцитурия, бактериурия) не позволило провести такую терапию. Пациентка выписана с рекомендациями: продолжить прием преднизолона 10 мг/сут, ММФ 1500 мг/сут, ГХ 400 мг/сут. В связи с неэффективностью терапии ММФ (по амбулаторной карте) препарат был отменен, к лечению добавлен азатиоприн 150 мг/сут, который больная принимала в течение 4 мес (на фоне приема препарата развивается пятнисто-папулезная сыпь, что послужило поводом для его отмены). В это же время впервые в общем анализе мочи (ОАМ) обнаружен белок (0,7–1,7 г/л); лейкоцитурия (4–8 в поле зрения); от госпитализации пациентка отказалась.

В августе 2014 г. появились эритематозные высыпания в области декольте, спины, плеч, энантема твердого и мягкого неба, что послужило поводом для повторного обращения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Доза преднизолона увеличена с 10 до 30 мг/сут, ГХ 200 мг/сут, возобновлен прием ММФ 2000 мг/сут, назначен лозап 25 мг/сут. В связи с высокой клинической и иммунологической активностью вновь обсуждался вопрос о назначении ГИБП, но терапия была отложена в связи с обострением хронического пиелонефрита. Однако в связи с сохраняющейся высокой активностью СКВ после курса антибактериальной терапии и полного купирования симптомов мочевой инфекции проведено пять сеансов плазмафереза с синхронным введением после каждой процедуры солумедрола (500, 500, 250, 250, 250 мг соответственно), с кратковременным эффектом. Несмотря на проведение активной терапии (преднизолон 30 мг/сут, ГХ 200 мг/сут, ММФ 2000 мг/сут), прогрессировал генерализованный кожный и дигитальный васкулит (с поражением кожи лица, декольте, спины, плеч, ушей, стоп, ладоней, с образованием в области пальцев изъязвлений). Пациентка госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При обследовании отмечена высокая иммунологическая активность: АНФ — 1/640, АТ к н-ДНК — 36,3 МЕ/мл, гипоккомplementемия, В-лимфоциты — 14,4%, повышение процентного и абсолютного количества наивных В-клеток (69% и $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$), двойных негативных В-лимфоцитов памяти (40,4%; $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$), в меньшей степени плазматических клеток (11,3%; $0,03 \cdot 10^9/\text{л}$). Общая активность заболевания по SLEDAI-2K — 16 баллов, в связи с чем 31.10.2014 г. иницирована терапия РТМ 1000 мг с премедикацией солумедролом 125 мг и последующим назначением дексаметазона 36 мг (суммарно 144 мг) и циклофосфана (ЦФ) 800, 400 и 200 мг (суммарно 1400 мг) в течение 4 дней с перерывом в 1–2 дня. На фоне проводимой терапии достигнута полная деплеция В-лимфоцитов. Значительно уменьшились явления васкулита.

С декабря 2014 г. по апрель 2015 г. доза преднизолона снижена с 25 до 15 мг/сут, ежемесячно получала инфузии ЦФ в дозах 400–600 мг. Активность заболевания не нарастала, однако полностью купировать симптомы СКВ не удалось: васкулит, эритематозные высыпания в области лица, живота, спины, энантемы слизистых оболочек и иммунологические изменения сохранялись (АНФ — 1/640 h+sp, С3 — 0,41 г/л, С4 — 0,058 г/л, криопреципитины +3), SLEDAI-2K — 14 баллов.

С января 2015 г. (через 3 мес после введения РТМ) на фоне терапии преднизолоном 15 мг/сут и ежемесячных инфузий ЦФ по 400–600 мг иницирована терапия БЛМ по стандартной схеме с премедикацией солумедролом (250 мг на инфузию). К 9-му месяцу наблюдалась репопуляция В-лимфоцитов преимущественно за счет «переключенных» (55,9%; $0,002 \cdot 10^9/\text{л}$) и двойных негативных В-клеток памяти (11,8%; $0,0005 \cdot 10^9/\text{л}$), наивных В-лимфоцитов (29,4%; $0,001 \cdot 10^9/\text{л}$), а к 12-му месяцу также возросла доля «непереключенных» В-клеток памяти (28%; $0,003 \cdot 10^9/\text{л}$). Количество плазматических клеток оставалось на низком уровне. К 12-му месяцу наблюдения после курса комбинированной анти-В-клеточной терапии у пациентки наблюдается медикаментозная клиническая ремиссия СКВ, SLEDAI-2K — 2 балла (за счет низкого уровня С3-компонента комплемента). Пациентка продолжает получать преднизолон в дозе 7,5 мг/сут, лечение ЦФ и БЛМ прекращено (рис. 1–4).

Пациентка С., 16 лет, поступила в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: «СКВ, острого (по началу) течения, в анамнезе: поражение кожи (эритематозные высыпания), суставов (полиартрит, артралгии), гематологические нарушения (изолированная положительная проба Кумбса), иммунологические нарушения (АТ к н-ДНК, снижение уровня С3-, С4-компонентов комплемента), АНФ (+). Высокая активность по SLEDAI-2K – 10 баллов. ИП SLICC/ACR – 0».

С 2012 г. стали беспокоить боли в суставах кистей, лучезапястных, плечевых, коленных, голеностопных суставах, в течение трех предшествующих лет – явления фотодерматита. В октябре 2014 г. развился мигрирующий артрит мелких суставов кистей, крупных суставов, стойкие эритематозные высыпания в области лица и декольте.

В ноябре 2014 г. госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, при обследовании АТ к н-ДНК >300 МЕ/мл, АНФ – 1/640h, С3 – 0,37 г/л, С4 – 0,022 г/л [содержание криопреципитинов, АТ-Ro, АТ-La, АТ к кардиолипину (аКЛ) IgG/IgM, В2-гликопротеину (аВ2-ГП) IgG/IgM – в пределах нормы], положительная проба Кумбса (+1, тепловые АТ). Данных, свидетельствующих о поражении почек, ЦНС, наличии васкулита, не получено. Установлен диагноз СКВ, назначен метипред 12 мг/сут, ГХ 200 мг/сут. При определении субпопуляций В-клеток отмечено высокое процентное и абсолютное содержание общей популяции В-лимфоцитов за счет наивных В-лимфоцитов (87,4%; $0,64 \cdot 10^9/\text{л}$), плазматических клеток (14%; $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$), двойных негативных В-лимфоцитов памяти (9,6%; $0,07 \cdot 10^9/\text{л}$). В связи с высокой активностью заболевания, а также нежеланием пациентки принимать цитостатические препараты и увеличивать дозы ГК инициирована терапия РТМ 500 мг с премедикацией солумедролом 250 мг к 3-му месяцу наблюдения. На фоне терапии удалось полностью купировать клинические проявления заболевания, достигнута полная деpleция В-лимфоцитов, SLEDAI-2K – 4 балла за счет сохранения минимальной иммунологической активности.

Для того чтобы обеспечить возможность дальнейшего снижения дозы ГК, в апреле 2015 г. к терапии был добавлен БЛМ по стандартной схеме, всего выполнено 8 инфузий. К июню 2015 г. доза метипреда снижена до 4 мг/сут. К 12-му месяцу наблюдения после курса комбинированной анти-В-клеточной терапии у пациентки сохранялась медикаментозная ремиссия, SLEDAI-2K – 2 балла (за счет сниженного уровня С3-компонента комплемента – 0,88 г/л). Пациентка продолжает получать метипред 4 мг/сут. К 6-му месяцу на-

блюдалась репопуляция В-лимфоцитов преимущественно за счет «переключенных» (61,9%; $0,007 \cdot 10^9/\text{л}$), наивных В-лимфоцитов (28,6%; $0,003 \cdot 10^9/\text{л}$). К 9-му месяцу сохранялись высокие значения наивных В-клеток (54%; $0,006 \cdot 10^9/\text{л}$), а к 12-му месяцу возросло количество «непереключенных» (28,1%; $0,003 \cdot 10^9/\text{л}$) и «двойных негативных» (18,8%; $0,002 \cdot 10^9/\text{л}$) В-клеток памяти с одновременным снижением доли «переключенных» В-лимфоцитов памяти (9,4%; $0,001 \cdot 10^9/\text{л}$). Количество плазматических клеток оставалось на низком уровне (см. рис. 1–4).

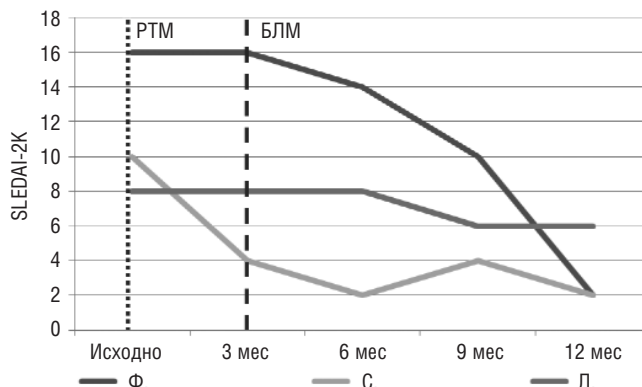


Рис. 1. Динамика активности СКВ по индексу SLEDAI-2K пациенток Ф., С. и Л. Короткая пунктирная линия – введение РТМ, длинная пунктирная линия – начало лечения БЛМ (здесь и на рис. 2, 4)

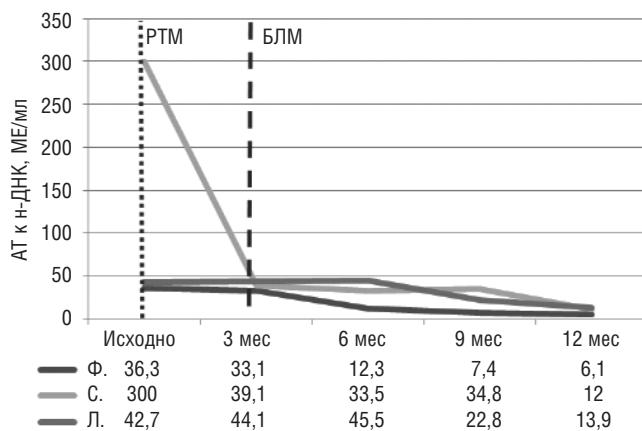


Рис. 2. Динамика концентрации АТ к н-ДНК в сыворотке крови у пациенток Ф., С. и Л.

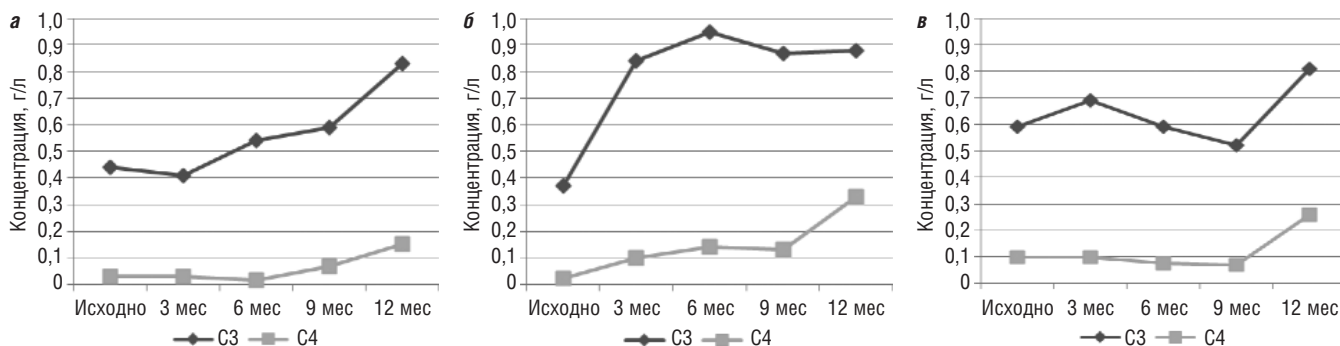


Рис. 3. Динамика концентрации С3- и С4-компонентов комплемента у пациенток Ф. (а), С. (б) и Л. (в) на фоне двойной анти-В-клеточной терапии

Пациентка Л., 20 лет, поступила в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: «СКВ, хронического (по началу) течения, поражение кожи («бабочка», эритематозные высыпания, фотосенсибилизация, ливедо), слизистых оболочек (хейлит, энантема неба), суставов (артрит), серозных оболочек, иммунологические нарушения (АТ к н-ДНК, снижение уровня С3-компонента комплемента, АНФ+); в анамнезе: конституциональные нарушения (субфебрильная температура, лимфаденопатия). Средняя степень активности (SLEDAI-2K — 8 баллов). Медикаментозный синдром Иценко—Кушинга. ИП SLICC/ACR — 1 (ангиопатия сетчатки)».

Пациентка болеет с марта 2007 г.: фотосенсибилизация, эритема-«бабочка», сыпь на плечах, артрит межфаланговых суставов кистей, голеностопных суставов, ливедо нижних конечностей, субфебрилитет, повышенные уровни АТ к н-ДНК, АНФ, АТ-Ro, АТ-La. Установлен диагноз СКВ (без поражения почек, ЦНС). С 2007 г. находится на постоянной терапии ГК с максимальной дозой преднизолона 60 мг/сут, минимальной — 15 мг/сут. При снижении дозы преднизолона до 15 мг/сут отмечались обострение кожных проявлений СКВ, гингивит, лимфаденопатия. В качестве базисной терапии получала ГХ 400 мг/сут (с февраля 2012 г. по настоящее время), азатиоприн (январь 2008 г. — 50–100 мг/сут, с декабря 2011 г. по февраль 2012 г. — 50 мг/сут, с января по декабрь 2013 г. — 150 мг/сут) с недостаточным эффектом, ММФ 2 г/сут (январь 2014 г., с 9 апреля по июнь 2014 г.) с недостаточным эффектом, метотрексат 10 мг/нед (сентябрь 2014 г. — январь 2015 г.; на фоне лечения отмечалось повышение уровней печеночных ферментов). В 2011 г. проводилась пульс-терапия метипредом (1750 мг суммарно). Несмотря на проводимое лечение, наблюдались ежегодные обострения СКВ с преимущественным поражением кожи, суставов, слизистой оболочки полости рта, с 2012 г. высыпания стали носить полиморфный характер: от мелкопапулезной до крупной сливающейся эритемы с образованием кольцевидных элементов (в области лица, декольте, живота, спины, на руках), что требовало увеличения дозы ГК до 30–60 мг/сут (в пересчете на преднизолон) в сочетании с различными цитостатическими препаратами. На фоне приема высоких доз ГК (>30 мг/сут) удавалось купировать кожные проявления СКВ.

С 2012 г. наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Последнее обострение — с марта 2014 г., когда после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) вновь появились эритематозные высыпания >18%

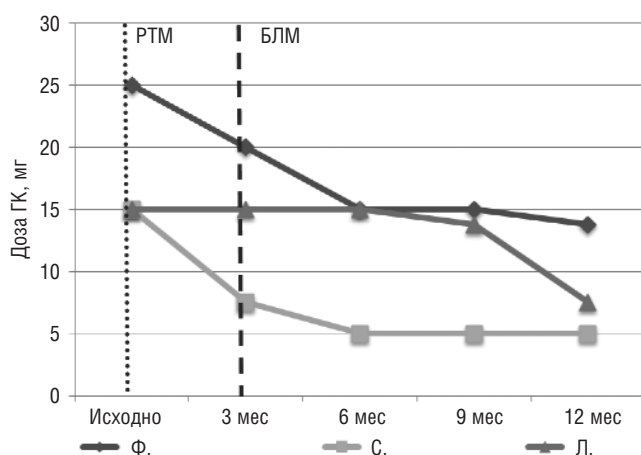


Рис. 4. Лечение ГК в пересчете на преднизолон за год наблюдения

площади поверхности тела, энантема полости рта, ливедо нижних конечностей, артрит, периодически лихорадка до 38,5 °С, отмечались гематологические нарушения (лейкопения). В анализах: АТ к н-ДНК >300 МЕ/мл, АНФ 1/640h+sp, С3 — 0,42 г/л, С4 — 0,06 г/л, АТ-Ro >200 Ед/мл, АТ-La >200 Ед/мл, СРБ — 2,7 мг/л, аКЛ IgG/IgM и волчаночный антикоагулянт — в пределах нормы. С учетом длительности приема высоких доз ГК, отсутствия возможности уменьшения дозы ниже 15 мг/сут, недостаточного эффекта цитостатиков и высокого риска развития необратимых органических повреждений у пациентки молодого возраста в апреле 2014 г. решено начать терапию БЛМ из расчета 10 мг на 1 кг массы тела (всего проведено 7 инфузий). На фоне терапии клинические проявления СКВ полностью купировать не удалось: сохранялись и рецидивировали высыпания, регистрировались эпизоды лихорадки, энантемы полости рта, АТ к н-ДНК — 42 МЕ/мл, АНФ — 1/640, С3 — 0,59 г/л, С4 — 0,1 г/л. Продолжала прием метипреда 12 мг/сут, к терапии добавлен метотрексат (в связи с повышением уровней печеночных ферментов более чем в 3 раза выше нормальных значений препарат отменен в январе 2015 г.).

В декабре 2014 г. в связи с сохраняющейся активностью СКВ и неэффективностью ранее проводимого лечения было решено иницировать терапию РТМ 1000 мг с последующим продолжением терапии БЛМ по стандартной схеме. При обследовании отмечено невысокое процентное и абсолютное содержание общей популяции В-лимфоцитов (4,4%), наивных В-лимфоцитов (21,1%; $0,64 \cdot 10^9/\text{л}$), «переключенных» (30,5%; $0,03 \cdot 10^9/\text{л}$), двойных негативных В-лимфоцитов памяти (44,2%; $0,05 \cdot 10^9/\text{л}$). Через 12 мес после начала комбинированной анти-В-клеточной терапии наблюдалось снижение иммунологической активности (уменьшение количества АТ к н-ДНК до 13,9 МЕ/мл, увеличение концентрации С3-, С4-компонентов комплемента), нормализация гематологических показателей, достигнута частичная деплеция В-лимфоцитов, уменьшение выраженности высыпаний и энантемы неба. У пациентки сохраняется незначительная активность СКВ: SLEDAI-2K — 6 баллов за счет высыпаний, энантемы и сниженного уровня С3-компонента комплемента (0,81 г/л), снижена доза ГК с трех до полутора таблеток в сутки; обострений СКВ за год наблюдения не отмечалось (см. рис. 1–4).

Результаты

Динамика субпопуляций В-лимфоцитов под влиянием двойной анти-В-клеточной терапии. Изначально количество наивных В-лимфоцитов и субпопуляций короткоживущих плазматических клеток было значительно выше у пациентки С. с дебютом СКВ, которая ранее не получала ГК, цитостатики и ГИБП. Одновременно с этим выявлялась высокая иммунологическая активность. Однако тяжелых органических поражений у данной пациентки не было.

Процентное распределение базальных уровней субпопуляций В-лимфоцитов в целом было одинаковым у пациенток Ф. и С. без предшествующей терапии ГИБП (рис. 5). К 3-му месяцу у этих больных достигнута полная деплеция В-клеток с последующим их восстановлением через 6 и 9 мес, преимущественно за счет наивных В-клеток, «переключенных» и «двойных негативных» В-лимфоцитов памяти, а к 12-му месяцу, помимо вышеперечисленных изменений, отмечено увеличение числа «непереключенных» В-лимфоцитов памяти. Количество плазматиче-

ских клеток в течение всего года наблюдения оставалось низким. Раннее восстановление В-лимфоцитов после полной деплеции (через 6 мес) отмечено у пациентки С. с высоким базальным числом аутореактивных В-клеток. Уровень восстановленных В-лимфоцитов через год после начала наблюдения не достигал исходных значений (рис. 6, 7).

У пациентки Л. базальная популяция В-лимфоцитов была ниже, что обусловлено проведением, до включения больной в наблюдение, годичного курса лечения БЛМ, на фоне которого отмечалась положительная динамика лабораторных показателей без улучшения клинической картины. Несмотря на снижение числа В-клеток, полной их деплеции после одного курса РТМ достигнуть не удалось. Примечательно, что, несмотря на проведение активной терапии, на протяжении 12 мес наблюдения сохранялись эритематозные высыпания и энантема слизистой оболочки полости рта, однако на фоне лечения отмечены уменьшение выраженности симптомов, а также полная нормализация клинических и иммунологических показателей крови.

Обсуждение

Механизмы действия РТМ и БЛМ различны и направлены на подавление определенных субпопуляций В-лимфоцитов. К РТМ чувствительны преимущественно наивные В-клетки и В-клетки памяти, имеющие на своей поверхности мембранные CD20-антигены. Эффективность такой терапии с иммунологической точки зрения оценивается по уровню и длительности В-клеточной деплеции [15]. Ряд исследований позволили выявить особенности течения заболевания, которые ассоциировались с динамикой уровней субпопуляций В-лимфоцитов. Так, было высказано предположение, что раннее восстановление числа В-клеток наблюдается у пациентов с изначально высоким их количеством [16], а репопуляция до определенных уровней отдельных субпопуляций В-лимфоцитов, в частности В-клеток памяти и плазматических клеток, коррелирует с ранним обострением СКВ [17]. Предиктором выраженного снижения концентрации АТ к н-ДНК и увеличения концентрации С3-компонента комплемента у таких пациентов является отсутствие АТ к RNP, Sm, Ro, La [18]. Примечательно, что у пациентов, получавших РТМ, одновременно с деплецией В-лимфоцитов через 3–4 мес в плазме наблюдается существенное увеличение уровня BlyS [19].

БЛМ, блокируя BlyS, воздействует на транзиторные, наивные В-клетки и плазматические клетки, что в свою очередь приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител [20]. Кроме того, блокада BlyS может приводить к снижению выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировки В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки и синтеза провоспалительных цитокинов. Также хочется подчеркнуть, что лечение высокими дозами

ГК способствует нормализации уровня BlyS в сыворотке крови. Попытки снижения дозы препарата у части больных могут приводить к рецидиву СКВ за счет увеличения концентрации BlyS. Назначение ингибиторов BlyS позволяет постепенно снизить дозу ГК с минимальным риском обострения заболевания [21].

Таким образом, перекрывающие и дополняющие друг друга механизмы действия РТМ и БЛМ могут способствовать более эффективному подавлению аутореактивных В-клеток, снижению выработки широкого спектра аутоантител, длительному поддержанию достигнутого эффекта.

Поскольку оба ГИБП тем или иным образом направлены на подавление аутореактивных В-лимфоцитов, лечение с последовательным применением РТМ и БЛМ названо двойной анти-В-клеточной терапией.

О предполагаемой эффективности двойной анти-В-клеточной терапии сообщают Wei Yu Lin и соавт. [22], которые в экспериментах на (NZB/NZW)F1 мышах после лечения отмечали лучший эффект по сравнению с монотерапией. На основании проведенных исследований высказано предположение, что такая терапия обеспечивает значительное улучшение течения и выживаемости при СКВ за

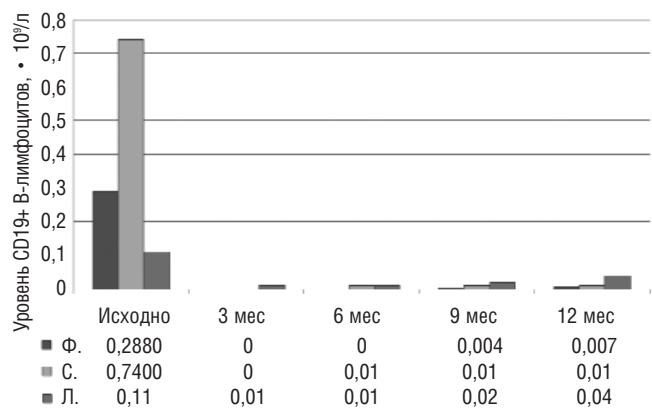


Рис. 5. Динамика CD19+ В-лимфоцитов пациенток Ф., С. и Л. на фоне терапии ГИБП

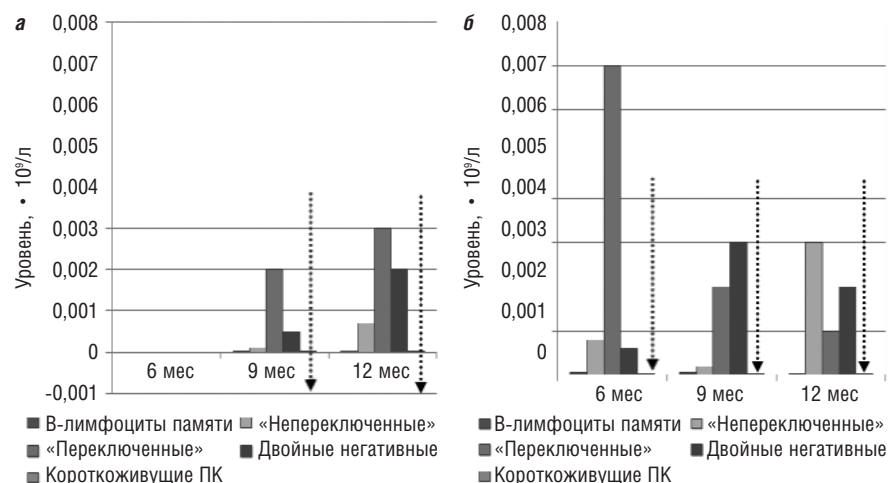


Рис. 6. Динамика В-лимфоцитов памяти и короткоживущих плазматических клеток (ПК) через 6–12 мес после начала терапии у пациенток Ф. (а) и С. (б). Уровень плазматических клеток после начала репопуляции оставался низким на фоне терапии (обозначен пунктирными стрелками)

счет наиболее эффективной деплеции тканевых и циркулирующих аутореактивных В-клеток, включая В-клетки маргинальной зоны, плазмобласты и плазматические клетки, что способствует снижению выработки аутоантител и уменьшению инфильтрации почек активированными Т-клетками.

Теоретические предпосылки возможности комбинации РТМ и БЛМ при СКВ уже находят свое применение в реальной клинической практике. Так, Т. Kraaij и Т. W. Huizinga и соавт. [23] представили два клинических случая, где пациентам с явлениями люпус-нефрита (суточная протеинурия 8 и 9,8 г/сут соответственно) была выполнена инфузия РТМ с последующим назначением БЛМ. На этом фоне было достигнуто уменьшение протеинурии (соответственно 0,9 и 1,5 г/сут), концентрации АТ к дс-ДНК, увеличение С3-, С4-компонентов комплемента и стойкое снижение количества аутореактивных В-клеток. На протяжении последующих 12 мес наблюдения сохранялась минимальная активность заболевания (SLEDAI – 6–4). В другом исследовании S. De Vita и соавт. [24] продемонстрировали высокую эффективность комбинации последовательных курсов РТМ и БЛМ у больного с синдромом Шегрена, осложненным лимфомой и криоглобулинемическим язвенно-некротическим васкулитом. Стойкая регрессия лимфомы и полное купирование васкулита сохранялись в течение 3,5 года наблюдения; отмечены исчезновение криоглобулинов, нормализация уровней РФ, С4-компонента комплемента и BAFF в сыворотке крови. Комбинированная терапия у этой пациентки не сопровождалась неблагоприятными реакциями.

Заключение

Существующие данные пока не могут полностью отразить преимущества и недостатки такого лечения. Тем полезнее рассматривать каждый случай применения двойной

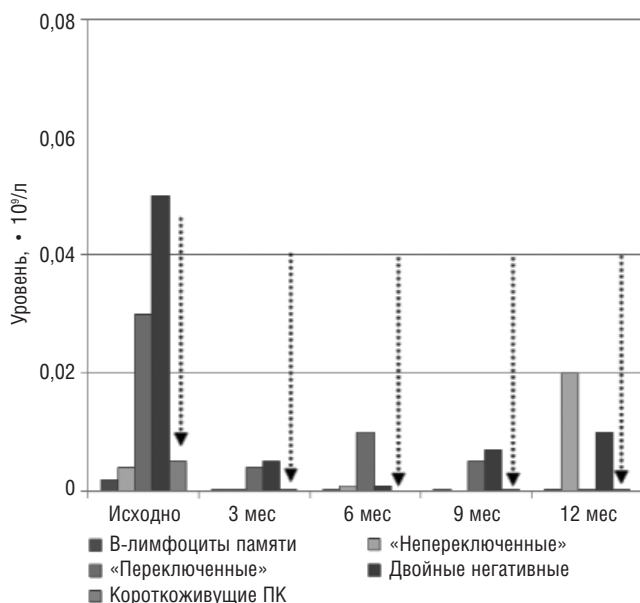


Рис. 7. Динамика В-лимфоцитов памяти и плазматических клеток на фоне терапии ГИБП у пациентки Л. Уровень плазматических клеток после курса РТМ оставался низким на фоне терапии (обозначен пунктирными стрелками)

анти-В-клеточной терапии у больных СКВ с различными вариантами течения заболевания.

Несмотря на различия в истории развития, тяжести заболевания, двойная анти-В-клеточная терапия показала высокую эффективность у наших пациенток: наблюдалось улучшение клинической картины, лабораторных маркеров активности СКВ, в частности повышение концентрации С3-, С4-компонентов комплемента, стойкое снижение концентрации АТ к н-ДНК. У больной Ф. с проявлениями васкулита наблюдалась инфузионная реакция через сутки после введения РТМ, которая была купирована внутривенным введением ГК. Дальнейшая терапия этой пациентки с применением БЛМ и короткого курса цитостатических препаратов на фоне уже достигнутой благодаря приему РТМ деплеции аутореактивных В-лимфоцитов, полностью купировала клинико-лабораторные симптомы СКВ. Переносимость двойной анти-В-клеточной терапии после присоединения БЛМ была удовлетворительной у всех пациенток. В динамике инфузионных реакций не наблюдалось, тяжелых инфекций также не зарегистрировано. В течение года ни у одного больного не было признаков обострения, в результате чего нам удалось снизить дозу ГК у всех пациентов до полутора таблеток в сутки к 14–15-му месяцу после терапии ГИБП. Уровень восстановленных В-лимфоцитов через год после начала наблюдения не достигал исходных значений. Несмотря на заметное увеличение числа В-лимфоцитов памяти к 6–9-му месяцу после курса лечения РТМ, уровень плазматических клеток оставался низким.

На основании полученных результатов можно предположить, что двойная анти-В-клеточная терапия ГИБП:

- обеспечивает значительное снижение активности СКВ;
- снижает риск обострения заболевания;
- способствует быстрому снижению дозы ГК, уменьшая тем самым риск развития необратимых органных повреждений;
- обеспечивает стойкое снижение числа аутореактивных В-лимфоцитов, в частности плазматических клеток, благодаря перекрывающим и дополняющим друг друга механизмам действия РТМ и БЛМ;
- способствует быстрой и стойкой нормализации лабораторных маркеров активности заболевания (концентрации АТ к н-ДНК, С3-, С4-компонентов комплемента).

Таким образом, применение одновременно двух ГИБП в лечении пациентов с активной СКВ является новым перспективным методом терапии, способствующим быстрому подавлению обострения заболевания и улучшению качества жизни пациентов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Vasoo S, Hughes GRV. Perspectives on the changing face of lupus mortality. *Autoimmun Rev*. 2004;3:415-7. doi: 10.1016/j.autrev.2004.06.005
2. Андрианова ИЛ, Иванова ММ. Ранний индекс повреждения у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2005;43(5):19-22 [Andrianova IA, Ivanova MM. Early damage index in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(5):19-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-35
3. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):352-61. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.003
4. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
5. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9-16 [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Treat-to-Target SLE Recommendations from the International task force and Russian experts' commentaries. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):9-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
6. Lan L, Han F, Chen J. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012 Sep;13(9):731-44. doi: 10.1631/jzus.B1200057
7. Цянян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):159-68 [Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV, et al. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):159-68 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-159-168
8. FDA approves Benlysta to treat lupus. [Last accessed on 2011 Mar 28]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncement/s/Ucm246489.htm>
9. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки. Современная ревматология. 2013;7(3):1-8 [Aseeva EA, Soloviev SK, Nasonov EL. Genetically engineered biological agents in therapy for systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):33-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-11
10. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):329-35 [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):329-35 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335
11. Ginzler E, Wallace D, Merrill J. Disease control and safety of Belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2014;41(2):300-9. doi: 10.3899/jrheum.121368
12. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, et al. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating system of BAFF production. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(5):700-3. doi: 10.1136/ard.2006.060772
13. Carter LM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2672-9. doi: 10.1002/art.38074
14. Супоницкая ЕВ, Алексанкин АП, Александрова ЕН и др. Определение субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуорометрии у здоровых лиц и больных ревматическими заболеваниями. Клиническая лабораторная диагностика. 2015;60(6):30-3 [Suponitskaya EV, Aleksankin AP, Aleksandrova EN, et al. Determination of subpopulations of B-lymphocytes in peripheral blood by flow cytometry in healthy subjects and patients with rheumatic diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015;60(6):30-3 (In Russ.)].
15. Александрова ЕН, Новиков АА, Соловьев СК и др. В-клетки при аутоиммунных ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва; ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 8-45 [Alexandrova EN, Novikov AA, Soloviev SK, et al. B-cells in autoimmune rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 8-45].
16. Vallerskog T, Gunnarsson I, Widhe M, et al. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. *Clin Immunol*. 2007;122:62-74. doi: 10.1016/j.clim.2006.08.016. Epub 2006 Oct 13.
17. Vital EM, Dass S, Buch MH, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3038-47. doi: 10.1177/0961203309350752
18. Tew GW, Rabbee N, Wolslegel K. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19:146-57. doi: 10.1177/0961203309350752. Epub: 2009 Nov 27.
19. Vallerskog T, Heimbürger M, Gunnarsson I, et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:167. doi: 10.1186/ar2076
20. Jacobi AM, Huang W, Wang T, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):201-10. doi: 10.1002/art.27189
21. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология 2012;54(5):13-9 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):13-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1174
22. Wei Yu Lin, Seshasayee D, Lee WP, et al. Dual B cell immunotherapy is superior to individual anti-CD20 depletion or BAFF blockade in murine models of spontaneous or accelerated lupus. *Arthritis Rheum*. 2015;67(1):215-24. doi: 10.1002/art.38907
23. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology*. 2014;53:2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369. Epub 2014 Sep 8.
24. De Vita S, Quartuccio L, Salvin S, et al. Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjögren's syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: evidence for long-term efficacy. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4):490-4.

Миозит, ассоциированный со злокачественными опухолями

Антелава О.А.¹, Хелковская-Сергеева А.Н.²,
Чичасова Н.В.¹, Раденска-Лоповок С.Г.², Глухова С.И.²

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
¹19991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
²115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

¹Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Ольга Алексеевна Антелава; antelavao@gmail.com

Contact: Olga Antelava; antelavao@gmail.com

Поступила 05.11.15

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) — гетерогенная группа приобретенных системных заболеваний с преимущественным поражением скелетной мускулатуры. Основными представителями ИВМ являются полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ). Эпидемиологические исследования демонстрируют взаимосвязь между ПМ/ДМ и злокачественными новообразованиями (ЗН), риск выявления которых выше, чем в популяции соответствующих возрастных групп. Частота ЗН при ПМ/ДМ колеблется в диапазоне от 9 до 50%. Связь со ЗН описана при каждом подтипе ИВМ, однако наиболее часто они выявляются при ДМ. Пациенты, страдающие ПМ/ДМ, ассоциированным со ЗН, имеют худший прогноз, чем больные ЗН. Раннее выявление ЗН позволило бы улучшить прогноз у этих больных. Опубликованные исследования выделяют демографические, клинические и лабораторные факторы, повышающие риск выявления ЗН у пациентов с ПМ/ДМ. Тем не менее все они охватывают небольшие группы больных, полученные результаты неоднородны и не вполне убедительны, что требует дальнейшего, более масштабного, изучения этой проблемы. **Цель исследования** — выявление и идентификация особенностей паранеопластического миозита (ПнМ). **Материал и методы.** В исследование включены 320 пациентов с достоверным диагнозом ИВМ, наблюдавшихся за период с 1996 по 2016 г. Пациентам проводили лабораторное исследование, мануальное мышечное тестирование силы проксимальных мышц по 10-балльной шкале и электромиографическое исследование игольчатыми электродами.

Результаты и обсуждение. ПнМ был выявлен у 32 (10%) из 320 больных ИВМ. Среди пациентов с ПнМ было 6 (19%) мужчин и 26 (81%) женщин. Средний возраст дебюта ПнМ составлял 55,4 года. Дебют клинической картины болезни был представлен характерным кожно-мышечным синдромом у 19 (59%) пациентов, у 18 (41%) из них ЗН обнаружено в течение первого года от начала болезни. У 13 (41%) больных манифестация ЗН предшествовала картине ПМ/ДМ. Наиболее часто выявляли рак яичников (37,5%), ЗН легкого и молочной железы (15%), далее следовали ЗН кишечника (12,5%), крови (6,3%), матки (6%) и желудка (3,1%). Медиана выживаемости больных с ПнМ составила 5 лет.

Ключевые слова: идиопатические воспалительные миопатии; полимиозит; дерматомиозит; паранеопластический миозит.

Для ссылки: Антелава ОА, Хелковская-Сергеева АН, Чичасова НВ и др. Миозит, ассоциированный со злокачественными опухолями. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):289–298.

MYOSITIS ASSOCIATED WITH MALIGNANT TUMORS

Antelava O.A.¹, Khelkovskaya-Sergeeva A.N.², Chichasova N.V.¹, Radenska-Lopovok S.G.², Glukhova S.I.²

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a heterogeneous group of acquired systemic diseases mainly involving skeletal muscles. The main representatives of IIM are polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM). Epidemiological surveys demonstrate that there is a relationship between PM/DM and malignant neoplasms (MNs), the detection risk of which is higher than that in the population of respective age groups. The rate of MNs in PM/DM ranges from 9 to 50%. The relationship to MNs is described in each subtype of IIM; however, these are most common in DM. The patients suffering from PM/DM associated with MNs have a worse prognosis than those without MNs. The early detection of MNs could improve the prognosis in these patients. The investigations published identify demographic, clinical, and laboratory factors increasing MN detection risks in patients with PM/DM. Just the same, they all cover small patient groups; the findings are heterogeneous and not well convincing, which calls for a further larger-scale study of this problem.

Objective: to reveal and identify the specific features of paraneoplastic myositis (PnM).

Subjects and methods. The investigation included 320 patients with a valid diagnosis of IIM, who had been followed up in the period of 1996 to 2016. The patients underwent laboratory tests, manual proximal muscle strength testing using a 10-point scale and electromyographic examination with needle electrodes.

Results and discussion. PnM was detected in 32 (10%) of the 320 patients with IIM. Among the patients with PnM, there were 6 (19%) men and 26 (81%) women. The mean age at the onset of PnM was 55.4 years. PnM manifested with characteristic musculocutaneous syndrome in 19 (59%) patients; 18 (41%) of them were found to have MNs within the first year after disease onset. The manifestation of MNs was preliminary to the picture of PM/DM in 13 (41%) patients. The most commonly detected conditions were ovarian cancer (37.5%), MNs of the lung and breast (15%); next were MNs of the intestine (12.5%), blood (6.3%), uterus (6%), and stomach (3.1%). The median survival was 5 years in patients with PnM.

Key words: idiopathic inflammatory myopathies; polymyositis; dermatomyositis; paraneoplastic myositis.

For reference: Antelava OA, Khelkovskaya-Sergeeva AN, Chichasova NV, et al. Myositis associated with malignant tumors. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):289–298 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-289-298>

Проблема паранеопластического синдрома (ПнС) вызывает интерес врачей различных специальностей, но пока она недостаточно широко освещена в медицинской литературе.

ПнС, являясь следствием злокачественного новообразования (ЗН), обусловлен неспецифическими реакциями на опухоль (первичную или метастатическую), не связан-

ными непосредственно с локальным ростом опухоли, и представляет собой группу различных нарушений со стороны органов и систем, развившихся как на клинической, так и на доклинической стадии опухолевого процесса. Коварство последнего варианта связано с наибольшими диагностическими трудностями, когда ПнС трактуется как самостоятельное заболевание [1, 2].

Дерматологи неоднократно обращали внимание на полиморфизм кожных проявлений при ПнС [3–5], подчеркивая необходимость онкологической настороженности в случаях «беспричинной» рецидивирующей эритродермии [6–8], которая может быть единственным проявлением на этапе бессимптомного существования ЗН [9].

ПнС широко изучается в неврологии, когда иммуноопосредованное повреждение нейронов при различных опухолях приводит к аутоиммунным расстройствам, в том числе к миастеническому синдрому Ламберта–Итона [10]. Многообразие проявлений ПнС в ревматологической практике, включая суставные и периартикулярные нарушения, кожные и мышечные проявления, маскирующие доклиническую стадию ЗН, ведут к несвоевременной диагностике опухоли и необратимым последствиям.

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) — гетерогенная группа системных аутоиммунных заболеваний, сопровождающихся воспалительным поражением поперечнополосатой мускулатуры и внескелетными проявлениями, включая поражение кожи и внутренних органов. Основными представителями ИВМ считаются полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ), ювенильный ДМ (ЮДМ) [11, 12]. Одним из наиболее прогностически неблагоприятных фенотипов воспалительных миопатий является миозит, ассоциированный со ЗН (паранеопластический миозит — ПнМ). В Международной классификации болезней 10-го пересмотра он представлен рубрикой М36.0.

Основными лабораторно-инструментальными характеристиками, отражающими выраженность мышечного повреждения, являются: уровень сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), воспалительная активность по данным игольчатой электромиографии (и-ЭМГ), некроз и лимфогистиоцитарная инфильтрация в мышечном биоптате [13].

Осведомленность врачей о ПнС имеет большое значение для раннего выявления опухолей, поскольку развитие классической клинической картины ПМ/ДМ может предшествовать клинической манифестации рака (в 40% случаев); возникнуть одновременно с ним (26%), и только в 34% случаев диагностика опухоли предшествует проявлениям ПМ/ДМ [14].

С целью выявления и идентификации особенностей ПнМ (дебюта, клинико-лабораторной картины, течения, «ответа» на терапию), определения возможных неблагоприятных факторов, повышающих риск выявления опухоли, и оценки выживаемости при ПнМ, нами было проведено собственное исследование на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Материал и методы

В исследование включено 320 пациентов с достоверным диагнозом ИВМ, отвечающим критериям A. Bohan и J.B. Peter 1975 г. [15], наблюдавшихся в период с 1996 по 2016 г. Пациентам проводилось лабораторное исследование, включающее определение уровней: КФК

(норма — до 195 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ; норма — 8–38 Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ; норма — 8–30 Ед/л), СОЭ (норма — 2–15 мм/ч), антисинтетазных антител к Jo-1 (норма анти-Jo-1 — до 25 Ед/мл). Мануальное мышечное тестирование (ММТ) силы проксимальных мышц по 10-балльной шкале проводилось согласно рекомендациям Международной группы по оценке миозита и клиническим исследованиям (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group, IMACS) [16] и включало индекс оценки 24 мышц (ММТ24, норма — 260 баллов), индекс оценки 8 мышц (ММТ8, норма — 80 баллов). и-ЭМГ проводилось в Миастеническом центре им. Б.М. Гехта и на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Статистическая обработка: количественные переменные описывались числом пациентов, средним арифметическим значением (М), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ), медианой [25-м; 75-м перцентилями]. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Анализ выживаемости в группе пациентов, страдающих ПнМ, проводился по методу Каплана–Мейера.

Результаты

Сравнительная характеристика больных ПнМ по собственным и литературным данным представлена в табл. 1.

В нашей группе больных (n=320) ПнМ был выявлен у 32 из 320 больных с ИВМ (10%), при этом у 26 (81%) из 32 пациентов был ДМ и у 6 (19%) — ПМ. Среди пациентов с ПнМ было 6 (19%) мужчин и 26 (81%) женщин. Средний возраст дебюта ПнМ составлял 55,4 года, 30 (93,8%) больных были старше 40 лет.

У 19 (59%) пациентов дебют клинической картины болезни был представлен характерным кожно-мышечным синдромом, у 18 (41%) из них ЗН обнаружено в течение первого года от начала болезни. У 13 (41%) больных манифестация ЗН предшествовала картине ПМ/ДМ.

Клиническая картина ПнМ была представлена (признаки расположены по убыванию частоты): дисфагией (n=28; 87,5%); эритемой (n=26; 81,3%); параорбитальным отеком (n=24; 75%); снижением массы тела (n=23; 79%); нарушением походки (n=23; 71,9%); околоногтевыми капилляритами (n=22; 76%); дисфонией (n=18; 62 %); артритом/артралгиями (n=17; 53,1%); язвенно-некротическим васкулитом (n=12; 40%); лихорадкой (n=7; 24%) и сгибательными контрактурами (n=5; 17,2%).

Пациенты с ПнМ имели характерную проксимальную мышечную слабость. Индекс ММТ24 до начала терапии ГК составлял в среднем 157 баллов (см. табл. 1). Все больные, которым была проведена и-ЭМГ (n=29), имели характерную триаду признаков, свидетельствующую в пользу воспалительного процесса в мышечной ткани. Все пациенты с ПнМ были серонегативны по анти-Jo-1.

Распределение локализации опухоли по частоте в нашем исследовании и согласно данным литературы представлено в табл. 2. Так, в нашей группе пациентов наиболее часто выявлялись рак яичников (37,5%), ЗН легкого и молочной железы (по 15,5 %), далее следовали ЗН кишечника (12,5%), матки, крови (6,3%) и желудка (3,1%).

Таблица 1 Характеристика пациентов с ПнМ согласно собственным и литературным данным

Признак	Собственные данные (n=32)	Данные литературы
Распространенность	10%	9–32% от ПМ/ДМ*
Средний возраст, годы	55,4	45,5**
Соотношение мужчины/женщины	6/26 (19/81%)	95/5%****
Клиническая картина ДМ	81%	59% от ПнМ*
Клиническая картина ПМ	19%	41% от ПнМ*
Манифестация ПнМ:		
до выявления опухоли	59%	40***–63%* от ПнМ
после диагностирования опухоли	41%	37% от ПнМ*
Выявление ЗН в течение 1 года от дебюта ИВМ	56%	65%****
КФК, Ед/л;		
Me [25-й; 75-й перцентили]	1583,5 [472; 4700]	Нет данных
M±σ	2763,6±2898,2	3019,2±1088,4
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	27 [16; 43]	Нет данных
ММТ24, баллы (n=260), Me [25-й; 75-й перцентили]	157 [147; 162]	« »
Jo-1, Ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,1 [0,1; 0,1]	Не описано
Доза ГК, мг, Me [25-й; 75-й перцентили]	57 [0; 80]	Нет данных
На фоне хирургического лечения и приема ГК:		
сохранение кожных проявлений	n=15	Описания случаев
сохранение мышечной слабости	n=0	« »
Доза ГК через 1 год, мг, Me [25-й; 75-й перцентили]	n=23 25 [20; 35]	Нет данных
КФК через 1 год, Me [25-й; 75-й перцентили]	n=22 175 [78; 278]	« »
Летальность:		
в течение 1 года от манифестации клинической картины ПМ/ДМ	n=2 (6,25%)	« »
в течение 1 года от манифестации опухоли	n=4 (12,5%)	« »
в течение 5 лет:		
летальность	n=15 (47%)	25% [17]
судьба неизвестна	n=10 (31%)	ПнДМ-11,3и ПнПМ-6,3%[18]

Примечание. * – Hill C.L., Zhang Y. [23]; ** – Marie I., Hatron P.Y. [37]; *** – Burns T. et al. [14]; **** – Dias L.P. et al. [92]. ГК – глюкокортикоиды.

Терапия ПнМ после диагностики опухоли проводилась согласованно с онкологами, в зависимости от планируемой тактики лечения больных (консервативное, хирургическое) и состояла из ГК и цитостатиков. Средняя доза ГК составляла $57,35 \pm 17,31$ мг/сут (от 20 до 70 мг/сут), при этом не менее 1 мг/кг/сут получали 18 (60%) больных.

Наблюдение в течение первого года болезни продемонстрировало положительный инициальный «ответ» на терапию ГК в виде нарастания мышечной силы практически у всех оставшихся под наблюдением пациентов (n=27): среднее значение ММТ24 увеличилось до 236 бал-

лов, средний уровень КФК снизился до 175 Ед/л, однако у 15 (46,9%) больных сохранялись кожные изменения, включая язвенно-некротические (n=3; 9,4%). Доза ГК через год от начала терапии составила в среднем 25 мг/сут. Двое пациентов погибли в течение первого года от манифестации клинической картины ПМ/ДМ, судьба троих не известна. Медиана выживаемости больных с ПнМ составила 5 лет. Кривая выживаемости представлена на рис. 1.

Представляет интерес анамнез пациентки Б., 35 лет, с манифестацией болезни с кожного васкулита, включающего поражение кожи лица, кистей, и первоначальным диагнозом «системная красная волчанка», пересмотренным после присоединения мышечной слабости в пользу ДМ (уровень КФК до 300 Е/л, ММТ24 – 247 баллов). Обращал на себя внимание стойкий кожный васкулит (рис. 2), сохранявшийся на фоне лечения преднизолоном в дозе 40 мг/сут, несмотря на увеличение мышечной силы. В дебюте ДМ онкопатология не выявлялась. И только спустя почти 2 года при проведении планового онкопоиска выявлено повышение уровней онкомаркеров СА125 и СА15.3; дальнейшее обследование позволило диагностировать плоскоклеточный умеренно дифференцированный рак легкого (рис. 3) с метастазами в печень и средостение. Больная умерла через 9 мес после выявления опухоли.

Обсуждение

Сочетание ПМ/ДМ с онкологическим процессом привлекает внимание на протяжении более 100 лет,

Таблица 2 Распределение локализации опухолей по частоте (в порядке убывания) согласно литературным и собственным данным

Собственные данные (n=32)	Данные литературы
Яичники (37,5%)	Молочная железа (21%*)
Легкое (15,5%)	Легкое (14%*)
Молочная железа (15,5%)	Носоглотка (12%*–35%**)
Кишечник (12,5%)	Яичники (6%*–15%**)
Матка (6,3%)	Толстая кишка (6%*–8,3%**)
Заболевания крови (6,3%)	Матка (6%*)
Желудок (3,1%)	Желудок (6%*)
Первичный очаг не установлен (3,1%)	

Примечание. * – Dias L.P. et al. [92], ** – Chen D. et al. [90].

с 1916 г. [19, 20]. А после разработки в 1975 г. диагностических критериев ПМ/ДМ А. Bohan и J.B. Peter [15] было проведено исследование В.Е. Barnes и В. Mawt [21], объединившее данные, опубликованные за период с 1916 по 1975 г. и включившее 257 онкологических больных с ИВМ, соответствующих этим критериям. Дальнейшее изучение проблемы охватывает вопросы общности патогенеза этих заболеваний, оптимизации обследования, поиска предикторов, облегчающих раннюю диагностику и лечение.

Заболеваемость ПМ/ДМ в целом в популяции колеблется от 2 до 10 на 1 млн населения в год. Вероятность выявления ЗН у пациентов с ПМ/ДМ, по данным различных эпидемиологических исследований, колеблется от менее чем 3,8 до 50 и даже 70% [22–28] от общего числа пациентов с ДМ, что значительно выше, чем в популяции [27]. ЗН при ДМ встречаются намного чаще, чем ПМ [30], и выявляются обычно через 3–12 мес после начала болезни, а в течение первого года они диагностируются в 6 раз чаще, чем в последующие сроки болезни [27, 31, 32].

Анализ регистров Швеции, Дании и Финляндии с 1964 по 1989 г. демонстрирует высокую распространенность ЗН при ДМ (32%), которые обнаружены у 198 из 618 больных ДМ, при этом у 115 (59%) пациентов клиническая картина ДМ предшествовала выявлению опухоли. При ПМ ЗН были диагностированы у 137 из 914 больных (14%), причем у 95 (69%) их них — после появления характерной мышечной слабости [23].

Вопрос о гендерной предрасположенности остается предметом дискуссий [33]. Так, одни авторы считают, что наиболее часто ПнМ наблюдается у женщин (57–81%) [34], другие говорят о более высоком риске у мужчин [35] или о равном их соотношении [36]. Наиболее высокая заболеваемость ПнМ отмечается у больных старшего возраста (в среднем $45,5 \pm 5,1$ года) [37].

Обсуждается роль этнического фактора. Риск выявления ЗН, по мнению Р. Ungprasert и соавт. [38], выше среди представителей азиатской расы, при этом наиболее часто в ассоциации с ДМ описываются рак носоглотки и гепатоцеллюлярная карцинома [39–41]. На Тайване у 4 из 18 (22,2%) пациентов с ПнМ была диагностирована опухоль носоглотки [42]; с другой стороны, среди японского населения наиболее часто упоминается рак желудка [43]. В то же время А.С. Tersiguel и соавт. [44] указывают на более низкую заболеваемость ПнМ у афрокарибского населения (4,5%), что, однако, может быть связано с небольшой группой включенных в исследование пациентов (15 — с ДМ и 7 — с антисинтетазным синдромом).

Изучение возможных механизмов параллелизма течения обоих заболеваний опирается на материалы, полученные как в исследованиях, выполненных на крупных когортах населения [32–35], так и в сериях случай–контроль [45, 46]. За длительный период изучения данной проблемы обсуждались также общность триггерных факторов (инфекционных, токсических и др.), генетической предрасположенности, малигнизующее влияние иммуносупрессивной терапии, используемой для лечения ПМ/ДМ, что не нашло убедительного обоснования в эпидемиологических исследованиях.

В целом развитие ПнС связывают с реакцией иммунной системы на опухолевый, иммунологически чужеродный антиген, с продукцией опухолевыми клетками биоло-

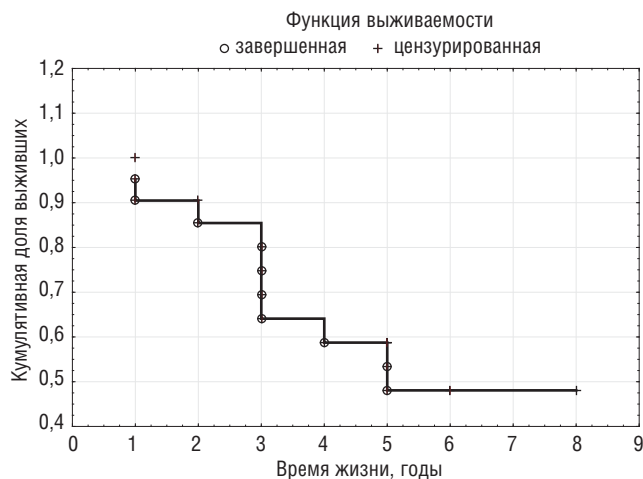


Рис. 1. Кривая выживаемости при ПнМ (метод Каплана–Мейера)



Рис. 2. Стойкий кожный васкулит (а, б) у пациентки Б. с ПнМ на фоне рака легкого. Собственное наблюдение

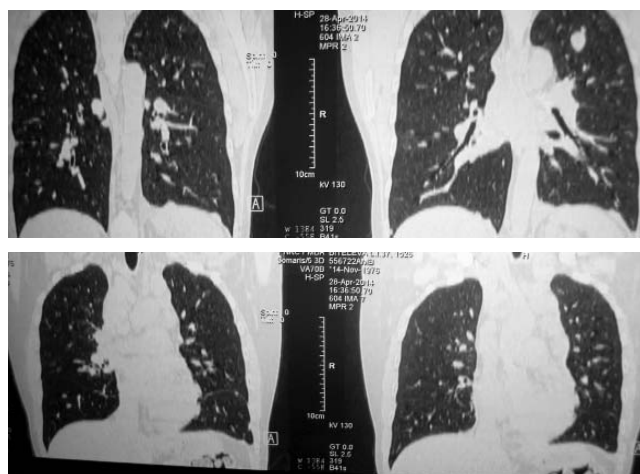


Рис. 3. Компьютерные томограммы грудной клетки пациентки Б.

гически активных веществ, с их токсическим действием на ткани, с обменными нарушениями, вызываемыми опухолью, с потреблением растущей опухолью компонентов, необходимых для нормального функционирования и структурной целостности здоровых тканей.

В патогенезе ПнМ, учитывая параллелизм течения обоих заболеваний, рассматривается гипотеза о реакции иммунокомплексного либо аутоиммунного типа на злокачественные клетки или опухолевые антигены, возможно, перекрестно реагирующие с антигенами нормальных тканей, а также образование в нормальных тканях неопанте-

нов под влиянием циркулирующих продуктов жизнедеятельности неоплазмы [11, 47]. Это так называемая модель «перекрестной реакции иммунитета» опухолевых клеток и миофибробластов, когда иммунный ответ, направленный против опухоли, перекрестно воздействует на мышечные клетки, преимущественно — регенерирующие [10, 48]. Общность патогенеза косвенно подтверждается и некоторой регрессией миозита после радикального удаления ЗН и появлением вновь тех же симптомов при метастазировании. В то же время полного купирования ПнМ после лечения опухоли в большинстве случаев не происходит [49, 50].

Особенности клинической картины и течения болезни. Примечательно, что практически все больные ПнМ отвечают диагностическим критериям А. Bohan и J.V. Peter 1975 г. [15]: имеют типичное распределение мышечной слабости, характерное поражение кожи, лабораторные, электромиографические и морфологические изменения.

В настоящее время четкие специфические признаки, свидетельствующие о наличии у больного сопутствующего злокачественного процесса, отсутствуют. Однако описания в литературе и собственные наблюдения за период с 1996 по 2016 г. позволяют выделить определенные клинические особенности ПнМ, позволяющие предположить таковой у больного с классическим, на первый взгляд, ПМ/ДМ [51].

Так, хотя для ПнМ, как и для классического ДМ, характерно наличие эритемы различной локализации и выраженности, однако при ПнМ она может иметь более яркую малиновую окраску и широкую поверхность распределения (рис. 4), включая волосистую часть головы (рис. 5), чаще сопровождается зудом [40, 52]. Обращает на себя внимание и тяжесть васкулита [53, 54], в том числе язвенно-некротического [55] (рис. 6), частично или полностью резистентного к терапии ГК, хирургическому лечению ЗН, при благоприятном течении мышечного синдрома [56, 57].

Примечательна определенная последовательность появления симптомов при ПнМ на доклинической стадии ЗН, а именно — наиболее часто в дебюте болезни отмечается поражение кожи, которое стойко сохраняется даже на фоне лечения. Так, например, описана 48-летняя больная, у которой выявлению аденокарциномы желчного пузыря предшествовала клиническая картина ДМ с соответствующими лабораторными (КФК — 8680 Ед/л), элект-



Рис. 4. Распространенная эритема у больной ПнМ (а–г). Собственное наблюдение



Рис. 5. Зудящая эритема области волосистой части головы у пациентки с ПнМ (а, б). Собственное наблюдение

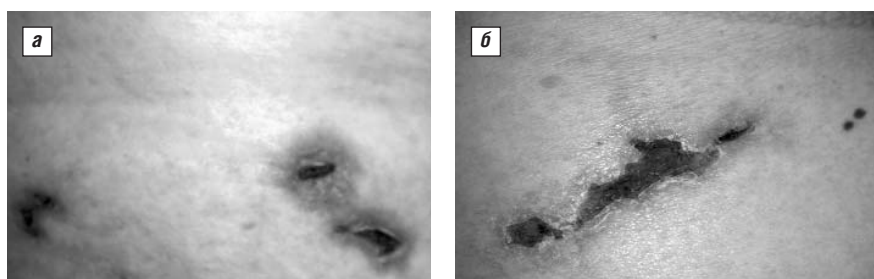


Рис. 6. Язвенно-некротическое поражение кожи переднелатеральной поверхности бедер у пациентки с ПнМ (а, б). Собственное наблюдение

ромиографическими и морфологическими характеристиками [58]. В другом случае, у женщины в постменопаузе с ороговевающим плоскоклеточным раком шейки матки, клиническая картина ДМ, представленная гелиотропным параорбитальным отеком, эритематозной сыпью, сопровождающейся зудом, с последующим нарастанием мышечной слабости (при нормальных значениях КФК и характерных морфологических изменениях) опережала выявление ЗН на 2 года. Положительная динамика со стороны мышечной силы была достигнута через 6 нед на фоне химиотерапии и приема ГК (преднизолон 1 мг/кг), однако со стороны дерматологических проявлений она была минимальна [59]. У двух мужчин с ПнМ (57 и 66 лет) на фоне аденокарциномы желудка также обращали на себя внимание распространенные эритематозные высыпания (у одного из них — с выраженным зудом), предшествовавшие выявлению ЗН за 5–6 мес. Послеоперационный период (радикальное удаление ЗН) сопровождался улучшением со стороны мышечного и кожного синдромов. Восстановление мышечной силы в обоих случаях не сопровождалось соответствующей положительной динамикой кожного синдрома (в том числе зуда), который сохранялся [60].

Описаны и более редкие кожные изменения при ПнМ: везикулобуллезное поражение у 72-летнего пациента с ПнМ (аденокарцинома простаты в сочетании с плоскоклеточной карциномой языка) [61] и панникулитом в виде узловатой эритемы на предплечьях, бедрах и ягодицах у 63-летней женщины с ПнМ (аденокарцинома яичников) [62]. Так, очевидна «онконастороженность» и при амиопатическом или гипоиопатическом варианте ДМ [63, 64].

Необходимо, однако, подчеркнуть, что перечисленные клинические особенности неспецифичны и, акцентируя внимание врачей на необходимости «онконастороженности», не обязательно указывают на сопутствующее ЗН [6].

Характеризуя мышечное поражение при ПнМ, практически все авторы подчеркивают высокую частоту (до 90%) тяжелой дисфагии и более длительный период восстановления глотания на фоне лечения [65, 66].

Обсуждается вопрос о вовлечении дистальной мускулатуры, которое может отмечаться при ПнМ [57, 66], что не характерно для идиопатического ПМ/ДМ.

Представляет интерес описание Y. Dai и соавт. [67] 60-летнего мужчины, курильщика, у которого на фоне ЗН легких развились одновременно два паранеопластических процесса — ДМ и миастенический синдром Ламберта–Итона, в пользу чего свидетельствовали стойкие кожные эритематозные изменения, прогрессирующая проксимальная мышечная слабость, дисфония, повышение уровня КФК и, главное, характер паттерна и-ЭМГ (первично-мышечный процесс в сочетании с нарушениями проводимости на синаптическом уровне) а также данные компьютерной томографии (КТ) грудной клетки (образование в верхней доле легкого, увеличение лимфатических узлов средостения) и морфологического исследования легочной ткани (плоскоклеточный рак).

Обсуждается возможность выделения «предикторов» выявления ЗН при ПнМ. В первую очередь, требует уточнения прогностическое значение уровня КФК как возможного предиктора ПнМ. Так, если одни авторы [68]

находят, что высокие показатели КФК повышают риск выявления ЗН, то другие [69], напротив, считают ее нормальные значения в большей степени сопряженными с ПнМ.

До недавнего времени существовало мнение об отсутствии специфических антител при ПнМ. В последние годы внимание ученых привлекает изучение роли антител к протеинам с молекулярной массой 155 и 140 кДа (анти-p155/140) как возможных предикторов выявления опухоли [70, 71]. Как показывают наблюдения, анти-p155/140 являются маркерами тяжелых кожных проявлений [72, 73], включая язвенно-некротический васкулит, что объединяет ПнМ с ЮДМ [74]. Так, N. Ikeda и соавт. [75] отмечают, что из 18 пациентов, страдающих ПнМ, четверо (22%) были позитивны по анти-p155/140. В то же время у пациентов с идиопатическим ДМ (n=55), таковые не выявлялись [22]. В исследовании I. Targoff и соавт. [76] анти-p155/140 обнаружены у 21% пациентов с ДМ, у 29% — с ЮДМ, у 37,5% — с ПнМ и у 0,1% добровольцев из контрольной группы; у больных с ПМ анти-p155/140 не выявлялись. В качестве возможных предикторов ПнМ обсуждаются и антитела к NXP2, ранее считавшиеся маркерами ЮДМ. Y. Ichimura и соавт. [77] показана их ассоциация с ПнМ. Принимая во внимание, что эти подтипы ИВМ объединяет более выраженная картина васкулита, можно предположить связь данных антител с активностью кожных проявлений [78, 79].

Представляет интерес обсуждение роли антител к TIF-1γ (transcriptional intermediary factor), возможно, ассоциированных со ЗН, при ДМ. Так, в исследовании D.F. Fiorentino и соавт. [80] клинический фенотип больных, позитивных по анти-TIF-1γ (n=55; 41%), при ДМ (n=134) характеризовался более выраженным поражением кожи, включая ладонный гиперкератоз, гипопигментацию, телеангиэктазии, и редкими экстрамускулярными изменениями (поражение легких, феномен Рейно, артрит/артралгии).

Примечательна работа L. Plestilova и соавт. [81] по изучению роли онкомаркера S100A4 (семейство белков S100 — small calcium-binding proteins), участвующего в развитии ЗН, повышенная экспрессия которого определяется в локальных участках воспаления при некоторых хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, в том числе при ревматоидном артрите, отмечена положительная корреляция с его активностью [82–84]. У пациентов с ИВМ также определялась продукция S100A4, в основном мононуклеарами, присутствующими в воспалительных мышечных инфильтратах, эндотелиальными клетками и регенерирующими мышечными волокнами [85]. Однако, вопреки ожиданиям, связи концентрации сывороточного S100A4 непосредственно с ПнМ не наблюдалось. Интересна связь уровня сывороточного S100A4 с активностью и экстрамускулярными проявлениями (в том числе с легочной патологией) при ИВМ в целом и преимущественно — при ПМ, но не с мышечной силой и воспалительной активностью в мышечных биоптатах, а также с анти-Jo-1 и антителами PM-SCL и отсутствие таковой с антителами к Mi-2.

Единого мнения о какой-либо связи с миозит-специфическими антителами не существует. Примечательно, что позитивность по анти-Jo-1 даже рассматривается в качестве своеобразного «защитного» фактора, снижающего риск ЗН. С другой стороны, известны единичные

описания ПнМ у пациентов, позитивных по антисинтетазным антителам, в том числе анти-Jo-1 [86]. Интересно наблюдение I. Marie и соавт. [87], свидетельствующее, что у больных с антисинтетазным синдромом, позитивных по анти-Jo1, ЗН выявляются чаще, чем у позитивных по антителам к PL7/PL12. S. Vesic и соавт. [88] наблюдали 66-летнего пациента, позитивного по анти-Mi2, у которого ПнМ дебютировал кожным синдромом за 6 мес до выявления аденокарциномы прямой кишки и метастазирование ЗН сопровождалось обострением ПнМ.

Все вышеперечисленные вопросы о возможных предикторах ПнМ в настоящее время изучены недостаточно и требуют дальнейших исследований.

Мнения об ассоциации ПнМ с определенной локализацией опухоли расходятся, и строгого распределения по частоте выявления определенных опухолей не существует [27, 89]. В странах Азии и Северной Африки первое место обычно занимает рак носоглотки. Так, ретроспективное исследование ученых из Южного Китая, охватившее 246 больных ДМ (из них 60, или 24,4%, — с ПнМ), обследованных за 2003–2012 гг. [90], продемонстрировало наиболее высокую частоту выявления рака носоглотки (35%), далее следовали опухоли яичников (15%) и толстой кишки (8,3%); при этом сроки выявления опухоли соответствовали данным других авторов: у 65% больных — в течение первого года от дебюта ДМ, у 21,7% — в течение второго, у 13,3% — в течение третьего года и только у одного пациента — на 35-й месяц от начала ДМ. Выживаемость больных с назофарингеальной карциномой в популяции китайского населения и при ПнМ не различалась, хотя у последних наблюдались более высокие титры IgA против вируса Эпштейна–Барр и более тяжелые побочные эффекты химиотерапии и приема ГК [91].

Данные европейских авторов также различаются. Они упоминают ЗН молочной железы (21%) [92], легких (14%; преимущественно у мужчин-курильщиков) [93, 94], носоглотки (12%), яичников (6%), толстой кишки (6%), желудка (6%), гепатобилиарного тракта (0,79%), режы — предстательной железы [95], печени, почек, средостения, тонзиллярных миндалин [96], а также заболевания крови [97–99]. По данным С. Requena и соавт. [100], наиболее часто выявляют ЗН яичников и мочевого пузыря, которые встречаются преимущественно при амиопатическом варианте ДМ.

Имеются сообщения о выявлении определенных гистологических типов ЗН при ПнМ и хронологической связи с манифестацией клинической картины. К наиболее распространенным типам ЗН, ассоциированным с ПнМ, относят аденокарциному [23, 74]. Рак яичников (как правило, аденокарцинома или цистаденокарцинома) нередко диагностируется в течение первого года после дебюта ДМ [101–103]. Среди наиболее часто встречающихся типов ЗН легких упоминают мелкоклеточный (29%), плоскоклеточный рак (21%) и аденокарциному (8%), при этом клиническая картина миозита может предшествовать более чем за год манифестации ЗН легких [104].

Данные, полученные в настоящем исследовании, в целом соответствуют литературным: распространенность ПнМ среди наших больных ИВМ составляет 10% и эта форма заболевания чаще встречается среди пациен-

тов старше 50 лет. При ДМ ЗН выявлялись значительно чаще, чем при ПМ. Вероятность выявления ЗН была наиболее высока в течение первого года от дебюта ПМ/ДМ. Положительный инициальный «ответ» на терапию ГК наблюдается в виде нарастания мышечной силы и снижения уровня КФК, однако кожные изменения могут оставаться резистентными к такому лечению. Для ПнМ не характерна позитивность по антителам к Jo-1.

Рекомендации. На основании собственных наблюдений и данных литературы [105] мы сочли возможным выделить следующие неблагоприятные признаки, повышающие риск выявления ЗН при ПМ/ДМ: первый год от дебюта ПМ/ДМ, возраст старше 50 лет, конституциональная симптоматика (например, лихорадка 38 °C и выше, потеря массы тела ≥5%), дисфагия, язвенно-некротический васкулит, в том числе лейкоцитокластический [106], кожный зуд, резистентность васкулита к терапии, быстрое нарастание клинической картины ПМ/ДМ (<4 мес), повышение СОЭ (>35 мм/ч) и уровня СРБ, повышение содержания опухолевых маркеров, позитивность по анти-r155/140, низкий уровень С4-компонента комплемента (<16 мг/л) [107], дистальная мышечная слабость (?), мужской пол (?) [108], «невысокий» или нормальный уровень КФК.

К так называемым благоприятным признакам, при наличии которых риск выявления рака снижается, можно отнести [42, 66]: высокий титр антинуклеарных антител, позитивность по миозит-специфическим (антитела к Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ и KS, anti-MI-2 или анти-SRP и др.) или миозит-ассоциированным (антитела к KU, RNP, PM-SCL и Ro) антителам [74], интерстициальное поражение легких, артрит/артралгии, феномен Рейно, низкий уровень лимфоцитов (<1500 в 1 мм³).

Исходя из вышесказанного, всем больным с ПМ/ДМ независимо от пола, возраста, расовой принадлежности и степени вовлечения кожи необходимо проведение тщательного онкопоиска, включающего гинекологическое обследование (в том числе трансвагинальное), скрининг онкомаркеров (CA-125 и др.), КТ и магнитно-резонансная томография. В последние годы все чаще используется позитронно-эмиссионная томография [109, 110]. В случае обострения уже диагностированного ПнМ несомненную важность имеет поиск метастазов [111].

Заключение

Несмотря на значительный прогресс в изучении ассоциации ИВМ со ЗН за 100-летний период (1916–2016), остаются актуальными вопросы как общности патогенеза этих заболеваний, так и оптимизации обследования (поиск маркеров, облегчающих раннюю диагностику) и лечения больных с ИВМ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий ЛИ. Паранеопластические синдромы. Москва: MediaMedica; 2000 [Dvoretckii LI. *Paraneoplasticheskie sindromy* [Paraneoplastic syndromes]. Moscow: MediaMedica; 2000].
2. Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Cancer-Induced Autoimmunity in the Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheum*. 2015;67(2):317–26. doi: 10.1002/art.38928
3. Kameyama H, Shirai Y, Date K, et al. Gallbladder carcinoma presenting as exfoliative dermatitis (erythroderma). *Int J Gastrointest Cancer*. 2005;35:153–5. doi: 10.1385/IJGC:35:2:153
4. Chong VH, Lim CC. Erythroderma as the first manifestation of colon cancer. *South Med J*. 2009;102:334–5. doi: 10.1097/SMJ.0b013e318191b8c0
5. Nomura T, Kodama K, Moriuchi R, et al. Papuloerythroderma of Ofuji associated with early gastric cancer. *Int J Dermatol*. 2008;47:590–1. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03635.x
6. Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Spegman DJ. Paraneoplastic dermatomyositis presenting as erythroderma. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:653–4. doi: 10.1016/S0190-9622(98)70022-2
7. Turchin I, Barankin B. Dermacase. Erythroderma secondary to cutaneous T-cell lymphoma. *Can Fam Physician*. 2005;51:963, 971–3.
8. Grant-Kels JM, Bernstein ML, Rothe MJ. Exfoliative dermatitis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. P. 225–32.
9. Dourmishev LA, Draganov PV. Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol*. 2009 Sep 21;15(35):4372–9. doi: 10.3748/wjg.15.4372
10. Levine SM. Cancer and myositis: new insights into an old association. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:620–4. doi: 10.1097/01.bor.0000245721.02512.77
11. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362(9388):971–82. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14368-1
12. Антелава ОА, Бондаренко ИБ, Чичасова НВ, Насонов ЕЛ. Респираторные нарушения при полимиозите/дерматомиозите. Современная ревматология. 2014;8(1):31–8 [Antelava OA, Bondarenko IB, Chichasova NV, Nasonov EL. Respiratory disorders in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):31–8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-31-38
13. Dalakas M. Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Pract Rheum*. 2006;2(4):219–27. doi: 10.1038/ncprheum0140
14. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. The connective tissue diseases. In: Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons; 2004.
15. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:344–7. doi: 10.1056/NEJM197502132920706
16. Антелава ОА, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности и повреждения при идиопатических воспалительных миопатиях. Научно-практическая ревматология. 2007;45(1):59–62 [Antelava OA, Nasonov EL. Modern methods of evaluation activity and damage in idiopathic inflammatory myopathies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(1):59–62 (In Russ.)].
17. Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, et al. Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. *J Rheumatol*. 2011 Aug;38(8):1636–43. doi: 10.3899/jrheum.101002. Epub 2011 May 15.
18. Santo AH, Souza JM, Pinheiro CE, et al. Trends in dermatomyositis- and polymyositis-related mortality in the state of Sao Paulo, Brazil, 1985–2007: multiple cause-of-death analysis. *BMC Public Health*. 2010 Oct 11;10:597. doi: 10.1186/1471-2458-10-597
19. Stertz G. Polymyositis. *Berl Klin Wchnschr*. 1916;53:489.
20. Kankleit H. Uber primare nichteitrige polymyositis. *Dtsch Arch Klin Med*. 1916;120:335–49.
21. Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann Intern Med*. 1976;84:68–76. doi: 10.7326/0003-4819-84-1-68
22. Zahr ZA, Baer AN. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:208–15. doi: 10.1007/s11926-011-0169-7
23. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001 Jan 13;357(9250):96–100. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03540-6
24. Raffel GD, Gravalles EM, Schwab P, et al. Diagnostic dilemmas in oncology: case 2. Dermatomyositis and ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:4341–3.
25. Callen JP. Dermatomyositis and female malignancy. *J Surg Oncol*. 1986;32:121–4. doi: 10.1002/jso.2930320216
26. Chen YJ, Wu CY, Huang YL, et al. Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R70. doi: 10.1186/ar2987. Epub 2010 Apr 16.
27. So MW, Koo BS, Kim YG, et al. Idiopathic inflammatory myopathy associated with malignancy: a retrospective cohort of 151 Korean patients with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2432–5. doi: 10.3899/jrheum.110320
28. Ang P, Sugeng MW, Chua SH. Classical and amyopathic dermatomyositis seen at the National Skin Centre of Singapore: a 3-year retrospective review of their clinical characteristics and association with malignancy. *Ann Acad Med Singapore*. 2000;29:219–23.
29. Olazagasti JM, Baez PJ, Wetter DA, Ernste FC. Cancer risk in dermatomyositis: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Dermatol*. 2015 Apr;16(2):89–98. doi: 10.1007/s40257-015-0120-1
30. Callen JP. The value of malignancy evaluation in patients with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6(2):253–9. doi: 10.1016/S0190-9622(82)70018-0
31. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2001;134:1087–95. doi: 10.7326/0003-4819-134-12-200106190-00008
32. Chow WH, Gridley G, Møller M, et al. Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Causes Control*. 1995;6:9–13. doi: 10.1007/BF00051675
33. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med*. 1992;326:363–7. doi: 10.1056/NEJM199202063260602
34. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2001;85:41–5. doi: 10.1054/bjoc.2001.1699
35. Airio A, Pukkala E, Isomaki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol*. 1995;22:1300–3.
36. Насонов ЕЛ. Воспалительные заболевания мышц. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Москва: Литтерра; 2003. С. 195–202 [Nasonov EL. *Vospalitel'nye zabolevaniya myshts. Ratsional'naya farmakoterapiya revmaticheskikh zabolevanii* [Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases]. Moscow: Litterra; 2003. P. 195–202].
37. Marie I, Hatron PY, Levesque H, et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:139–47. doi: 10.1097/00005792-199905000-00001

38. Ungprasert P, Leeaphorn N, Hosiriluck N, et al. Clinical features of inflammatory myopathies and their association with malignancy: a systematic review in asian population. *ISRN Rheumatology*. 2013;2013:Article ID 509354, 7 pages. doi: 10.1155/2013/509354. Epub 2013 Feb 25.
39. Chan HL. Dermatomyositis and cancer in Singapore. *Int J Dermatol*. 1985;24:447-50. doi: 10.1111/j.1365-4362.1985.tb05816.x
40. Leow YH, Goh CL. Malignancy in adult dermatomyositis. *Int J Dermatol*. 1997;36:904-7. doi: 10.1046/j.1365-4362.1997.00190.x
41. Peng JC, Sheen TS, Hsu MM. Nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. Analysis of 12 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:1298-301. doi: 10.1001/archotol.1995.01890110072013
42. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2001;144:825-31. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04140.x
43. Hatada T, Aoki I, Ikeda H, et al. Dermatomyositis and malignancy: case report and review of the Japanese literature. *Tumori*. 1996;82:273-5.
44. Tersiguel AC, Longueville C, Beltan E, et al. Prevalence of cancer in the Afro-Caribbean population presenting dermatomyositis and anti-synthetase syndrome: a preliminary study conducted at Pointe-a-Pitre University Hospital, 2000-2012. *Ann Dermatol Venereol*. 2014 Oct;141(10):575-80. doi: 10.1016/j.annder.2014.04.112. Epub 2014 May 17.
45. Lakhanpal S, Bunch TW, Ilstrup DM, Melton LJ III. Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? *Mayo Clin Proc*. 1986;61:645-53. doi: 10.1016/S0025-6196(12)62030-8
46. Manchul LA, Jin A, Pritchard KI, et al. The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis. A controlled study. *Arch Intern Med*. 1985;145:1835-9. doi: 10.1001/archinte.1985.00360100097016
47. Masi AT, Hochberg MC. Temporal association of polymyositis-dermatomyositis with malignancy: methodologic and clinical considerations. *Mt Sinai J Med*. 1988;55:471-8.
48. Danko K, Ponyi A, Molnar AP, et al. Paraneoplastic myopathy. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(6):594-8. doi: 10.1097/bor.0b013e3283317fa5
49. Targoff IN. Idiopathic inflammatory myopathy: autoantibody update. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4(5):434-41. doi: 10.1007/s11926-002-0089-7
50. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exper Med*. 2005;201(4):591-601. doi: 10.1084/jem.20041367
51. Gallais V, Crickx B, Belaich S. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. *Ann Dermatol Venereol*. 1996;123:722-6.
52. Basset-Seguín N, Roujeau JC, Gherardi R, et al. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. A study of 32 cases. *Arch Dermatol*. 1990;126:633-7. doi: 10.1001/archderm.1990.01670290077012
53. Mahe E, Descamps V, Burnouf M, Crickx B. A helpful clinical sign predictive of cancer in adult dermatomyositis: cutaneous necrosis. *Arch Dermatol*. 2003;139:539.
54. Mautner GH, Grossman ME, Silvers DN, et al. Epidermal necrosis as a predictive sign of malignancy in adult dermatomyositis. *Cutis*. 1998;61:190-4.
55. Hunger RE, Durr C, Brand CU. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology*. 2001;202:123-6. doi: 10.1159/000051611
56. Xu T, Hong S. A case of vesiculobullous dermatomyositis: a marker of internal malignancy. *Int J Dermatol*. 2012 May;51(5):594-6. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05041.x
57. Ponyi A, Constantin T, Garami M, et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:64-71. doi: 10.1196/annals.1361.047
58. Jurcic P. Dermatomyositis as the first manifestation of gallbladder adenocarcinoma: case report and literature overview. *World J Surg Oncol*. 2015 Mar 27;13(1):127. doi: 10.1186/s12957-015-0535-4
59. Kumar S, Mahajan BB, Kaur S, Singh A. Paraneoplastic dermatomyositis with carcinoma cervix: a rare clinical association. *Case Rep Dermatol Med*. 2014;2014:836246. doi: 10.1155/2014/836246. Epub 2014 Dec 18.
60. Wei Ge, Bu-Wei Teng, De-Cai Yu, et al. Dermatitis as the initial presentation of gastric cancer: two cases. *Chin J Cancer Res*. 2014 Oct;26(5):632-8. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.10.01
61. Caratta PR, Mafort T, Pamplona M, et al. Paraneoplastic vesiculobullous dermatomyositis with synchronic prostate and tongue tumors: case report. *Rev Bras Reumatol*. 2011 Jul-Aug;51(4):394-6, 407.
62. Girouard SD, Velez NF, Penson RT, et al. Panniculitis associated with dermatomyositis and recurrent ovarian cancer. *Arch Dermatol*. 2012 Jun;148(6):740-4. doi: 10.1001/archdermatol.2012.288
63. Sontheimer RD. Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol Clin*. 2002;20:387-408. doi: 10.1016/S0733-8635(02)00021-9
64. Sontheimer RD, Costner MI. Dermatomyositis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. P. 1536-53.
65. Selvaag E, Thune P, Austad J. Dermatomyositis and cancer. A retrospective study. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 1994;114:2378-80.
66. Andras C, Ponyi A, Constantin T, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol*. 2008;35:438-44.
67. Dai Y, Li P, Yan S, et al. Lung squamous carcinoma with two paraneoplastic syndromes: dermatomyositis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Clin Respir J*. 2014 Oct 22. doi: 10.1111/crj.12229
68. Sparsa A, Liozon E, Herrmann F, et al. Routine vs extensive malignancy search for adult dermatomyositis and polymyositis: a study of 40 patients. *Arch Dermatol*. 2002;138:885-90. doi: 10.1001/archderm.138.7.885
69. Fudman EJ, Schnitzer TJ. Dermatomyositis without creatine kinase elevation. A poor prognostic sign. *Am J Med*. 1986;80:329-32. doi: 10.1016/0002-9343(86)90036-7
70. Szankai Z, Nagy-Vincze M, Bodoki L, et al. Risk factors for cancer in patients with myositis. Clinical, immunological characteristics and the role of the anti-p155/140 antibody. *Orv Hetil*. 2014 Sep 7;155(36):1437-44. doi: 10.1556/OH.2014.29984
71. Ohashi M, Shu E, Tokuzumi M, et al. Anti-p155/140 antibody-positive dermatomyositis with metastasis originating from an unknown site. *Acta Derm Venereol*. 2011 Jan;91(1):84-5. doi: 10.2340/00015555-0955
72. Shimizu J. Malignancy-associated myositis. *Brain Nerve*. 2010 Apr;62(4):427-32.
73. Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Grau-Junyent JM, Labrador-Horrillo M. Malignancy and myositis: novel autoantibodies and new insights. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Nov;22(6):627-32. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833f1075
74. Trallero-Araguas E, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A, et al. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Jan;89(1):47-52. doi: 10.1097/MD.0b013e328181ca14ff
75. Ikeda N, Takahashi K, Yamaguchi Y, et al. Analysis of dermatomyositis-specific autoantibodies and clinical characteristics in Japanese patients. *J Dermatol*. 2011 Oct;38(10):973-9. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01262.x
76. Targoff IN, Mamirova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3682-9. doi: 10.1002/art.22164

77. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):710-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200697. Epub 2012 Jan 17.
78. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, et al. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1345-9. doi: 10.1136/ard.2006.068502
79. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:25-8. doi: 10.1093/rheumatology/ke1161
80. Fiorentino DF, Kuo K, Chung L, et al. Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1γ antibodies in adults with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Mar;72(3):449-55. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.009. Epub 2015 Jan 14.
81. Plestilova L, Mann H, Andres Cerezo L, et al. The metastasis promoting protein S100A4 levels associate with disease activity rather than cancer development in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):468. doi: 10.1186/s13075-014-0468-2
82. Cunningham MF, Docherty NG, Burke JP, O'Connell PR. S100A4 expression is increased in stricture fibroblasts from patients with fibrostenosing Crohn's disease and promotes intestinal fibroblast migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299:G457-66. doi: 10.1152/ajpgi.00351.2009
83. Klingelhöfer J, Senolt L, Baslund B, et al. Up-regulation of metastasis-promoting S100A4 (Mts-1) in rheumatoid arthritis: putative involvement in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:779-89. doi: 10.1002/art.22398
84. Oslejskova L, Grigorian M, Hulejova H, et al. Metastasis-inducing S100A4 protein is associated with the disease activity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1590-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep316
85. Cerezo LA, Kuncova K, Mann H, et al. The metastasis promoting protein S100A4 is increased in idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1766-72. doi: 10.1093/rheumatology/ker218
86. Hosono Y, Nakashima R, Imura Y, et al. Clinical and serological associations of malignancy in adult patients with polymyositis and dermatomyositis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2012;Suppl:abstr 216.
87. Marie I, Josse S, Decaux O, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012;11:739-45. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.006
88. Vesic S, Dakovic Z, Vukicevic J, et al. Dermatomyositis associated with metastatic rectal adenocarcinoma: case report. *Med Pregl*. 2009 Sep-Oct;62(9-10):473-5. doi: 10.2298/MPNS0910473V
89. Антелава ОА. Паранеопластический миозит. Особенности дебюта, клинической картины, течения, стероид-реактивности. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):181-5 [Antelava OA. The specific features of the onset, clinical picture, steroid responsiveness of paraneoplastic myositis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):181-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-647
90. Chen D, Yuan S, Wu X, et al. Incidence and predictive factors for malignancies with dermatomyositis: a cohort from southern China. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Sep-Oct;32(5):615-21. Epub 2014 Jul 28.
91. Huang PY, Zhong ZL, Luo DH, et al. Paired study of 172 cases of nasopharyngeal carcinoma with or without dermatomyositis. *Acta Otolaryngol*. 2014 Aug;134(8):824-30. doi: 10.3109/00016489.2014.913312. Epub 2014 Jun 9.
92. Dias LP, Faria AL, Scanduzzi MM, et al. A rare case of severe myositis as paraneoplastic syndrome on breast cancer. *World J Surg Oncol*. 2015 Apr 1;13(1):134. doi: 10.1186/s12957-015-0534-5
93. Rollo DD, Abeni D, Tracanna M, et al. Cancer risk in dermatomyositis: a systematic review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014 Oct;149(5):525-37. Epub 2014 Jun 30.
94. Bursac DS, Sazdanic-Velikic DS, Tepavac AP, Secen NM. Paraneoplastic dermatomyositis associated with adenocarcinoma of the lung. *J Cancer Res Ther*. 2014 Jul-Sep;10(3):730-2. doi: 10.4103/0973-1482.136028
95. Yang Z, Lin F, Qin B, et al. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study. *J Rheumatol*. 2015 Feb;42(2):282-91. doi: 10.3899/jrheum.140566. Epub 2014 Dec 1.
96. Scholz E, Trebing D, Knipping S. Dermatomyositis with tonsillar carcinoma. Rare presentation as paraneoplastic syndrome. *HNO*. 2014 Apr;62(4):282-5. doi: 10.1007/s00106-013-2682-7
97. Chakroun A, Guigay J, Lusinchi A, et al. Paraneoplastic dermatomyositis accompanying nasopharyngeal carcinoma: diagnosis, treatment and prognosis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2011 Jun;128(3):127-31. doi: 10.1016/j.anorl.2010.10.007
98. Ledwich LJ, Oleginski TP. A rare lymphoma in a patient with amyopathic dermatomyositis. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11:151-5. doi: 10.2165/11530170-000000000-00000
99. Shen JK, Ding YM, Zhou WJ, Jin J. Polymyositis/dermatomyositis associated with acute myelocytic leukemia. *Rheumatol Int*. 2008;12:1265-7. doi: 10.1007/s00296-008-0600-1
100. Requena C, Alfaro A, Traves V, et al. Paraneoplastic dermatomyositis: a study of 12 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Sep;105(7):675-82. doi: 10.1016/j.ad.2013.11.007. Epub 2014 Jan 30.
101. Cherin P, Piette JC, Herson S, et al. Dermatomyositis and ovarian cancer: a report of 7 cases and literature review. *J Rheumatol*. 1993;20:1897-9.
102. Davis MD, Ahmed I. Ovarian malignancy in patients with dermatomyositis and polymyositis: a retrospective analysis of fourteen cases. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:730-3. doi: 10.1016/S0190-9622(97)70109-9
103. Mordel N, Margalioth EJ, Harats N, et al. Concurrence of ovarian cancer and dermatomyositis. A report of two cases and literature review. *J Reprod Med*. 1988;33:649-55.
104. Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, et al. Primary lung cancer associated with polymyositis/dermatomyositis, with a review of the literature. *Rheumatol Int*. 2001;20:81-4. doi: 10.1007/s002960000070
105. Xin Lu, Hanbo Yang, Xiaoming Shu, et al. Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94128. doi: 10.1371/journal.pone.0094128
106. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1473-80. doi: 10.1002/art.23085
107. Fardet L, Dupuy A, Gain M, et al. Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. *Medicine*. 2009;88:91-7. doi: 10.1097/MD.0b013e31819da352
108. Wakata N, Kurihara T, Saito E, Kinoshita M. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. *Int J Dermatol*. 2002 Nov;41(11):729-34. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01648.x
109. Callen JP. When and how should the patient with dermatomyositis or amyopathic dermatomyositis be assessed for possible cancer? *Arch Dermatol*. 2002;138:969-71. doi: 10.1001/archderm.138.7.969
110. Suh KJ, Park JK, Cho S, et al. Dermatomyositis in a patient with cholangiocarcinoma detected by an [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography scan. *Cancer Res Treat*. 2016 Apr;48(2):848-52. doi: 10.4143/crt.2014.310
111. Fitzpatrick J, Wallace WA, Lang S, et al. Recurrent dermatomyositis manifesting as a sign of recurrent transitional cell carcinoma of urinary bladder: Long-term survival. *Urol Ann*. 2014 Jul;6(3):264-6. doi: 10.4103/0974-7796.134299

Динамика структурно-функциональных показателей состояния артерий миокарда у больных ревматоидным артритом при лечении метотрексатом и гидроксихлорохином на протяжении 4-летнего периода наблюдения

Петров А.В., Заяева А.А., Матвеева Н.В.

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «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.ru

Contact: Andrey Petrov; petroff14@yandex.ru

Поступила 01.02.16

У многих больных ревматоидным артритом (РА) развивается поражение миокарда, которое часто протекает латентно и обычно манифестирует в позднем периоде заболевания в виде явлений застойной сердечной недостаточности и нарушений ритма.

Цель исследования — сравнительное изучение динамики клинических, структурных и функциональных показателей состояния миокарда у больных РА, принимающих метотрексат (МТ) и комбинацию МТ и гидроксихлорохина (ГХ), в течение 4-летнего периода наблюдения.

Материал и методы. Был проведен анализ клинических данных, показателей эхокардиографии, сонографии сонных артерий и холтеровского мониторирования электрокардиографии у 83 больных РА с длительностью болезни до 10 лет, которые в течение 4 лет получали монотерапию МТ (n=44) или комбинацию МТ и ГХ (n=39). За время наблюдения активность РА поддерживалась на низком уровне (DAS28 $\leq$ 3,1).

Результаты и обсуждение. За 4 года у больных РА достоверно ($p < 0,05$) увеличились индекс массы миокарда левого желудочка (с 106,20 [98,14; 112,44] до 114,23 [109,12; 131,19]), частота эксцентрической гипертрофии левого желудочка (с 22,9 до 40,9%), частой суправентрикулярной экстрасистолы (с 13,3 до 22,8%), различных видов желудочковой экстрасистолы (с 14,2 до 26,2%), пароксизмальной желудочковой тахикардии (с 1,2 до 3,6%), нарушений внутрижелудочковой проводимости (с 3,6 до 14,4%) и атриовентрикулярной блокады I степени (с 2,4 до 4,8%), а также атеросклеротических бляшек в сонных артериях (с 6,0 до 10,8%).

На фоне комбинированной терапии МТ и ГХ повышение частоты эксцентрической гипертрофии левого желудочка, желудочковых экстрасистол высоких градаций и случаев блокады правой ножки пучка Гиса было не столь велико, как при монотерапии МТ (соответственно 5,1 и 29,6%; 5,1 и 18,2%; 2,6 и 11,4%).

Заключение. Получены данные о позитивном влиянии длительного приема ГХ на структурно-функциональные показатели состояния миокарда у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; миокард; хроническая сердечная недостаточность; гидроксихлорохин; метотрексат.

Для ссылки: Петров АВ, Заяева АА, Матвеева НВ. Динамика структурно-функциональных показателей состояния артерий миокарда у больных ревматоидным артритом при лечении метотрексатом и гидроксихлорохином на протяжении 4-летнего периода наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):299-303.

TIME COURSE OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE MYOCARDIAL ARTERIES OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH METHOTREXATE AND HYDROXYCHLOROQUINE DURING A 4-YEAR FOLLOW-UP PERIOD

Petrov A.V., Zayaeva A.A., Matveeva N.V.

Many patients with rheumatoid arthritis (RA) develop myocardial damage that is frequently latent and usually manifests itself as congestive heart failure and arrhythmias in the late period of the disease.

Objective: to comparatively study the time course of clinical, structural, and functional changes in the myocardium in RA patients taking methotrexate (MTX) and a combination of MTX and hydroxychloroquine (HC) during a 4-year follow-up period.

Subjects and methods. Clinical data and echocardiographic, carotid artery ultrasonographic, and Holter electrocardiogram (ECG) monitoring readings were analyzed in 83 patients with RA with disease duration of < 10 years, who had received MTX (n = 44) or a combination of MTX and HC (n = 39) for 4 years. RA activity remained low (DAS28 $\leq$ 3.1) during the follow-up period.

Results and discussion. Over 4 years, the RA patients showed significant increases in left ventricular mass index (from 106.20 [98.14; 112.44] to 114.23 [109.12; 131.19]), in the rate of eccentric left ventricular hypertrophy (from 22.9 to 40.9%), frequent supraventricular extrasystoles (from 13.3 to 22.8%), different types of premature ventricular contractions (from 14.2 to 26.2%), paroxysmal ventricular tachycardia (from 1.2 to 3.6%), intraventricular conduction disturbances (from 3.6 to 14.4%), and first-degree atrioventricular block (from 2.4 to 4.8%), as well as atherosclerotic plaques in the carotid arteries (from 6.0 to 10.8%) ($p < 0.05$). During combined therapy with MTX and HC, the increase in the rate of eccentric left ventricular hypertrophy, high-grade premature ventricular contractions, and right bundle-branch block was not so great as that during MTX monotherapy (5.1 and 29.6%; 5.1 and 18.2%; 2.6 and 11.4%, respectively).

Conclusion. There is evidence that HC intake has a positive impact on myocardial structural and functional parameters in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis; myocardium; chronic heart failure; hydroxychloroquine; methotrexate.

For reference: Petrov AV, Zayaeva AA, Matveeva NV. Time course of structural and functional changes in the myocardial arteries of patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate and hydroxychloroquine during a 4-year follow-up period. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):299-303 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-299-303>

Введение

В последние годы, по мере практической реализации концепции «Treat-to-Target» («Лечение до достижения цели»), позволяющей добиваться торможения костно-деструктивного процесса в суставах и повышения качества жизни у большинства больных ревматоидным артритом (РА), в большей мере обнажились проблемы, связанные с вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Среди основных причин смертности у больных РА следует отметить прежде всего ускорение развития атеросклероза и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) в условиях системного воспалительного процесса [3–5].

Поражение миокарда развивается у многих больных РА, иногда сопровождается минимальными или умеренными повреждениями клапанного аппарата, протекает латентно на фоне сниженной физической активности пациентов, маскируется клинически более заметными проявлениями суставного процесса и обычно манифестирует в позднем периоде заболевания в виде явлений застойной сердечной недостаточности и нарушений ритма [2, 4, 6]. Как отмечают некоторые исследователи, этот процесс слабо контролируется базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [2, 5, 7]. Более того, применение метотрексата (МТ) может сопровождаться повышением уровня гомоцистеина, а ингибиторов фактора некроза опухоли α – обострением симптомов ХСН [8, 9]. Для предупреждения поражения миокарда при РА можно добавлять препараты с иными механизмами действия, в частности аминоксипириновые производные. Согласно накопившимся данным, гидроксихлорохин (ГХ), помимо противовоспалительной активности, обладает также способностью к ингибированию синтеза аутоантител и белков, тропных к миокарду и сосудам, а также антитромботическим, антиоксидантным и гиполипидемическим действием [10–13].

Целью нашего исследования было сравнительное изучение клинических проявлений и динамики структурных и функциональных показателей состояния миокарда у больных РА, получавших монотерапию МТ и комбинацию МТ и ГХ в течение 4-летнего периода наблюдения.

Материал и методы

В исследование включены 83 больных РА, соответствующих классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [14], с длительностью болезни до 10 лет. Среди них было 88% женщин и 12% мужчин. Возраст больных варьировал от 19 до 70 лет (средний возраст – 46,28 года). 78,3% больных были позитивны по ревматоидному фактору. У 19,3% отмечался синдром Рейно, у 4,8% – миопатии, у 2,4% – лимфаденопатия, у 3,6% – ревматоидные узелки, у 6% – нейропатии, включая туннельные синдромы, у 2,4% – синдром Шегрена. В исследование не включались пациенты, имеющие системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты, онкологические и лимфопролиферативные процессы, сахарный диабет 1-го и 2-го типа (за исключением нарушенной толерантности к глюкозе при нормальном уровне глюкозы крови натощак), клинически значимую функциональную недостаточность внутренних органов, ХСН II класса и более по NYHA, клинически манифестную ишемическую болезнь сердца (ИБС), постоянный эктопический (не синусовый) ритм сердца по данным электрокардиографии, неконтролируемую артериальную гипертензию (АГ) и гемодинамиче-

ски значимые пороки сердца. В начале наблюдения все больные имели низкую или умеренную активность РА (индекс DAS28-СРБ <3,4) и принимали в качестве БПВП МТ в дозе 10–15 мг/нед в комбинации с фолиевой кислотой в еженедельной дозе 5–10 мг не менее 6 мес до включения в исследование. Больные также принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по потребности в средних и малых суточных дозировках; 43,4% пациентов принимали глюкокортикоиды (ГК) 2,5–10 мг/сут (в пересчете на преднизолон). Больные были случайным образом распределены в две группы, которые в течение последующих 4 лет получали разные виды базисной терапии. Пациенты 1-й группы (n=44) продолжали непрерывно принимать МТ в прежней или повышенной дозе (15–20 мг/нед) в комбинации с фолиевой кислотой 5–10 мг/нед. Больным 2-й группы (n=39) дополнительно к МТ в прежней дозе был назначен ГХ по 200 мг/сут. У части больных в связи с инфекционными процессами терапия БПВП прерывалась на короткие сроки (суммарно не более чем на 6 мес). Доза ГХ за время наблюдения оставалась неизменной, длительность приема препарата у всех пациентов была ≥ 38 мес. Часть больных продолжали принимать ГК в суточной дозе до 7,5 мг (в пересчете на преднизолон) и НПВП по потребности. Пациенты обеих групп не имели статистически значимых различий по частоте приема ГК, наличия АГ, гиперхолестеринемии, длительности заболевания, а также по полу и возрасту (табл. 1). На протяжении 4 лет у всех больных активность РА поддерживалась на минимальном уровне: число болезненных суставов не превышало 4, число припухших суставов – 6, DAS28-СРБ – 3,1, уровень С-реактивного белка – 8 мг/л. В случае повышения уровня общего холестерина выше 5,0 ммоль/л и холестерина липопротеидов низкой плотности выше 3,0 ммоль/л больным назначали статины в дозах, обеспечивающих поддержание нормальных значений этих показателей липидного обмена. Больные с гиперхолестеринемией (n=21) принимали аторвастатин в суточной дозе 10–20 мг или розувастатин в суточной дозе 5–10 мг. У пациентов также на протяжении всего периода наблюдения поддерживались уровни систолического артериального давления (АД) не выше 140 мм рт. ст. и диастолического АД не выше 90 мм рт. ст. В начале наблюдения АГ регистрировалась у 24 пациентов, которые для коррекции АД принимали различные антигипертензивные препараты (блокаторы ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторы, антагонисты кальциевых каналов и диуретики). В контрольную группу вошли 32 практически здоровых человека, которые не имели какой-либо клинически значимой патологии опорно-двигательного аппарата, острых и хронических органических заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, органов дыхания и были сопоставимы по полу и возрасту с больными РА (см. табл. 1).

Всем больным в начале наблюдения и через 42–54 мес проводились эхокардиография (ЭхоКГ), сонографическое исследование сонных артерий и холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ). ЭхоКГ проводилась на аппарате Acuson 128/XP (США). Для оценки геометрии левого желудочка (ЛЖ) рассчитывали относительную толщину стенок (ОТС). Выделялись следующие типы геометрии ЛЖ: нормальная геометрия [ОТС <0,42; нормальный индекс миокарда (ИМ) ЛЖ], концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ (ОТС >0,42; нормальный ИМЛЖ), концентрическая гипертрофия (КГ) ЛЖ (ОТС >0,42; ИМЛЖ больше нормы), эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) ЛЖ (ОТС

Таблица 1 Характеристика больных РА и лиц из контрольной группы

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=39)	Контрольная группа (n=32)
Пол, %:			
мужчины	13,6	10,3	12,5
женщины	86,4	89,7	87,5
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	46,7 [23,4; 65,5]	45,9 [21,7; 66,4]	47,1 [26,4; 63,8]
Наличие АГ, %	29,5	28,2	31,3
Применение ГК, %	43,2	38,5	–
Гиперхолестеринемия, %	25,0	25,6	37,5
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,6 [1,2; 9,6]	4,8 [1,1; 9,4]	–

<0,42; ИМЛЖ больше нормы) [15]. При обследовании сонных артерий измеряли толщину комплекса интима–медиа (КИМ) на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации общих сонных артерий и оценивали наличие атеросклеротических бляшек в стенках общих, наружных и внутренних сонных артерий.

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

Результаты

При проведении ЭхоКГ в начале наблюдения у больных РА были выявлены различные структурные патологические изменения, среди которых наиболее часто наблюдались: гемодинамически незначимые изменения клапанного аппарата (в 31,3% случаев) в виде уплотнения, фиброза, пролапса створок митрального и аортального клапанов с явлениями подклапанной регургитации; дополнительные хорды в ЛЖ (10,8%); субклинический перикардит в виде на-

копления свободной жидкости в полости перикарда (4,8%); недостаточность створок митрального клапана (2,4%), пролапс передней створки митрального клапана (7,2%) и легочная гипертензия (2,4%). У больных РА по сравнению с контрольной группой определялись ($p < 0,05$) снижение скорости раннего диастолического наполнения, уменьшение величины отношения Е/А и удлинение периода изоволюмической релаксации, а также признаки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) в виде утолщения межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ и увеличения ИМЛЖ.

ЭГЛЖ выявлена у 22,9%, КГЛЖ – у 21,7%, КРЛЖ – у 6,0% больных. Нормальная геометрия ЛЖ наблюдалась у 49,4% больных.

По данным ХМЭКГ, в начале исследования при РА одиночная суправентрикулярная экстрасистолия (СЭ) регистрировалась в 66,3% случаев (56,2% – в контрольной группе), частая СЭ (от 100 до 1000 в течение 24 ч) – в 13,3% (6,25% – в контрольной группе; $p = 0,044$), одиночная желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) – в 50,6% случаев (25,0% – в контрольной группе; $p = 0,089$). У больных РА также отмечались ЖЭ бигеминия (3,6%), политопная ЖЭ (1,2%), групповая ЖЭ (2,4%), ЖЭ типа «R на T» (10,8%), пароксизм желудочковой тахикардии (ЖТ; 1,2%), блокада пра-

Таблица 2 Результаты ультразвукового исследования сердца и сосудов

Показатель	Больные РА (n=83)		Контрольная группа (n=32)
	в начале периода наблюдения	в конце периода наблюдения	
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	4,86 [4,73; 53,3]	4,98 [4,81; 51,8]	4,82 [4,61; 51,8]
Конечно-систолический размер ЛЖ, см	3,14 [3,04; 3,21]	3,13 [3,13; 3,25]	3,09 [2,98; 3,22]
Ударный объем, мл	71,52 [62,32; 73,97]	72,08 [66,42; 75,18]	70,75 [67,32; 74,22]
Толщина задней стенки ЛЖ, см	0,95 [0,89; 1,09]*	1,01 [0,93; 1,12]*.**	0,87 [0,73; 0,93]
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,99 [0,93; 1,25]*	1,02 [0,98; 1,22]*.**	0,88 [0,75; 0,94]
Масса миокарда ЛЖ, г	198,52 [175,87; 214,62]*	203,18 [175,87; 214,62]**	167,55 [165,71; 171,14]
ИМЛЖ	106,20 [98,14; 112,44]*	114,23 [109,12; 131,19]**.***	94,41 [91,5; 97,65]
ОТС ЛЖ	0,38 [0,35; 0,42]	0,41 [0,36; 0,44]	0,36 [0,34; 0,38]
Фракция выброса, %	61,82 [58,36; 70,21]	60,55 [56,36; 69,55]	66,56 [60,13; 76,27]
Диаметр левого предсердия, см	3,71 [3,63; 3,89]	3,86 [3,70; 4,98]	3,55 [3,45; 3,78]
Диаметр правого желудочка, см	2,16 [2,06; 2,38]	2,16 [2,06; 2,38]	2,03 [2,01; 2,14]
Е/А	1,16 [0,94; 1,31]*	1,02 [0,86; 1,18]**	1,45 [1,35; 1,48]
Время изоволюмического расслабления, мс	92,52 [78,46; 96,85]*	99,42 [83,74; 106,43]**	77,86 [75,28; 79,69]
Толщина КИМ, мм	0,72 [0,66; 0,79]	0,83 [0,75; 0,91]**	0,65 [0,62; 0,71]
Частота утолщения КИМ общей сонной артерии выше 0,8 мм, %	33,7	45,8	31,2
Частота обнаружения атеросклеротических бляшек в сонных артериях, %	6,0	10,8**.*	6,3

Примечание. * – достоверные различия между значениями показателя у больных РА в начале периода наблюдения и в контрольной группе, $p < 0,05$; ** – достоверные различия между значениями показателя у больных РА в конце периода наблюдения и в контрольной группе, $p < 0,05$; *** – достоверные различия между значениями показателя у больных РА в начале и в конце периода наблюдения, $p < 0,05$. Данные приводятся в виде Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иное.

вой ножки пучка Гиса (1,2%), блокада левой ножки пучка Гиса (2,4%), атриовентрикулярная блокада I степени (2,4%), в то время как в контрольной группе эти нарушения ритма не регистрировались.

За время наблюдения за больными РА у двух больных 1-й группы появилась ХСН в виде одышки и сердцебиений при физической нагрузке, периферических отеков, у трех пациентов (двое — из 1-й, один — из 2-й группы) впервые развилась стенокардия напряжения. У двух больных из 1-й группы было диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. У 5 больных (трое — из 1-й, двое — из 2-й группы) была впервые выявлена АГ. По данным ЭхоКГ, за 4 года возросла до 40,9% доля больных с клинически не значимыми структурными изменениями митрального и аортального клапанов за счет шести новых случаев в 1-й группе и двух — во 2-й группе. Также увеличилась доля больных с нарушенной геометрией миокарда с 50,6 до 72,3% ($p=0,087$) за счет повышения частоты ЭГЛЖ с 22,9 до 40,9% (13 больных 1-й и двое — 2-й группы; $p=0,046$), что сопровождалось достоверным увеличением ИМЛЖ (табл. 2). При сонографии сонных артерий было отмечено, что число пациентов с утолщением КИМ увеличилось с 28 до 38 (7 в 1-й, трое — во 2-й группе), так же как и количество больных с выявляемыми атеросклеротическими бляшками в сонных артериях с 5 до 9. При этом увеличение частоты обнаружения атеросклеротических бляшек было статистически достоверным ($p=0,041$). За время наблюдения они впервые были выявлены у трех больных 1-й и у одного — 2-й группы.

При проведении ЭКГ и ХМЭКГ через 4 года при РА чаще, чем в начале исследования, регистрировались различные нарушения ритма: частая СЭ (от 100 до 1000 в течение 24 ч) — в 22,8 и 13,3% ($p=0,039$), ЖЭ бигеминия — в 7,2 и 3,6% ($p=0,046$), групповая ЖЭ — в 6,0 и 2,4% ($p=0,037$), ЖЭ типа «R на T» — в 22,8 и 10,8% ($p=0,024$), пароксизмы

ЖТ — в 3,6 и 1,2% ($p=0,032$), блокада правой ножки пучка Гиса — в 8,4 и 1,2% ($p=0,023$), блокада левой ножки пучка Гиса — в 6,0 и 2,4% ($p=0,037$), атриовентрикулярная блокада I степени — в 4,8 и 2,4% случаев соответственно ($p=0,044$).

В дальнейшем был проведен анализ изменения изучаемых структурно-функциональных показателей миокарда у больных 1-й и 2-й групп, принимавших разные варианты базисной противоревматической терапии на протяжении 4-летнего периода (табл. 3).

Было установлено, что через 4 года от начала наблюдения у больных 1-й группы достоверно ($p<0,05$) чаще отмечались эхографические признаки ЭГЛЖ, более выраженным было нарушение диастолической функции ЛЖ, а также чаще регистрировались некоторые виды ЖЭ высоких градаций (групповая, типа «R на T») и признаки блокады правой ножки пучка Гиса.

Обсуждение

Настоящее исследование было проведено на когорте пациентов с РА, которые лечились в условиях общей практики с применением МТ. В течение 4-летнего периода у больных поддерживалась ремиссия или низкая активность заболевания. При этом частота развития клинически значимых негативных кардиоваскулярных заболеваний, таких как ОНМК, ХСН, ИБС, АГ, была относительно низкой и сопоставима с результатами известных когортных исследований [4–6, 16, 17]. В то же время по данным сонографии сердца и сонных артерий отмечалось увеличение доли пациентов с клинически не значимыми структурными изменениями клапанного аппарата сердца, гипертрофией миокарда ЛЖ (в основном за счет ЭГЛЖ), утолщением КИМ и формированием атеросклеротических бляшек в сонных артериях, а также о повышении частоты скрытых нарушений ритма и проводимости, выявляемых при ЭКГ и ХМЭКГ. В генезе подобных изменений могут принимать

Таблица 3 Изменения структурно-функциональных показателей за время наблюдения

Изменение показателя	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=39)
Масса миокарда ЛЖ, г, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,83 [0,16; 6,48]	3,43 [0,35; 5,15]
ИМЛЖ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,10 [3,62; 13,22]	7,68 [1,55; 12,16]
Частота ЭГЛЖ, %	29,6*	5,1
Частота КГЛЖ, %	2,3	2,6
Частота КРЛЖ, %	0,0	2,6
Е/А, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-0,18 [-0,05; -0,31]*	-0,04 [-0,01; -0,09]
Время изоволюмического расслабления, мс, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,32 [5,38; 9,45]*	3,76 [0,55; 6,17]
Толщина КИМ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,10 [0,02; 0,14]	0,07 [0,01; 0,12]
Частота утолщения КИМ общей сонной артерии выше 0,8 мм, %	15,9	7,7
Частота обнаружения атеросклеротических бляшек в сонных артериях, %	6,8	2,6
Частота СЭ (от 100 до 1000 в течение 24 ч), %	9,1	10,3
Частота ЖЭ, %	18,2	15,4
Частота ЖЭ бигеминии, %	2,3	2,6
Частота групповой ЖЭ, %	6,8*	0
Частота ЖЭ «R на T», %	18,2*	5,1
Частота пароксизмальной ЖТ, %	4,5	0
Частота блокады правой ножки пучка Гиса, %	11,4*	2,6
Частота блокады левой ножки пучка Гиса, %	4,5	2,6
Частота атриовентрикулярной блокады I степени, %	2,3	2,6

Примечание. * — достоверные различия между значениями изменения показателя у больных РА 1-й и 2-й групп с уровнем $p<0,05$.

участие многие как ятрогенные, так и аутоиммунные факторы, еще не все из которых идентифицированы. В ряде исследований была продемонстрирована связь между развитием дилатации полостей сердца, ЭГЛЖ, повышением частоты скрытых нарушений ритма у больных РА и гиперпродукцией ряда цитокинов, матриксных металлопротеиназ, гуморальных иммунных факторов, включая криоглобулины и антитела к компонентам миокарда, кардиолипину и белкам теплового шока [17–20].

Добавление к терапии больных РА ГХ, имеющего широкий спектр иммуносупрессивного действия и, в отличие от других БПВП, нашедшего широкое применение в патогенетической терапии системной красной волчанки и системной склеродермии [11, 13], сопровождалось в нашем исследовании замедлением прогрессирования некоторых патологических процессов в миокарде. Так, на фоне лечения ГХ в комбинации с МТ наблюдался минимальный прирост числа больных с ЭГЛЖ по сравнению с группой, где проводилась монотерапия МТ. Вероятно, лечение ГХ может сдерживать прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ и развитие ЖЭ высоких градаций и нарушений проводимости по правой ножке пучка Гиса у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2004;42(4):4–9 [Nassonov EL, Popkova TV. Cardiovascular problems of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):4–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-794
- Boers M, Dijkman B, Gabriel S, et al. Making an impact on mortality in heumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1734–9. doi: 10.1002/art.20306
- Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы. *Consilium medicum*. 2008;10(11):128–35 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Atherothrombosis in autoimmune diseases: state of the problem. *Consilium Medicum*. 2008;10(11):128–35 (In Russ.)].
- Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2737–45.
- Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a populationbased study over 46 years. *Arthritis Rheum*. 2005;52:412–20. doi: 10.1002/art.20855
- Kremers H, Nicola P, Crowson C, et al. Risk of heart failure among patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:706.
- Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med*. 2004;116:305–11. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.09.039
- Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of Infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure (ATTACH) Trial. *Circ Res*. 1990;67:753–63. doi: 10.1161/01.RES.67.3.753
- Yxfeldt A, Wallberg-Jonsson S, Hultdin J, et al. Homocysteine in patients with rheumatoid arthritis in relation to inflammation and B-vitamin treatment. *Scand J Rheumatol*. 2003;32:205–10. doi: 10.1080/03009740310003686
- Чичасова НВ. Использование плаквенила в лечении ревматоидного артрита. Русский медицинский журнал. 2010;(9):576–80 [Chichasova NV. Plaquenil use in the treatment of rheumatoid arthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2010;(9):576–80 (In Russ.)].
- Alarcon GS, McGwin G, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1168–72. doi: 10.1136/ard.2006.068676
- Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577–83. doi: 10.1177/0961203306071872
- Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH, et al. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(9):522–33. doi: 10.1038/nrrheum.2012.106
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;31:315–24. doi: 10.1002/art.1780310302
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440–63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005
- Новикова ДС, Попкова ТВ, Кириллова ИГ и др. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):24–31 [Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: Preliminary data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):24–31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-24-31
- Garcia-Gomez C, Bianchi M, de la Fuente D, et al. Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World J Orthop*. 2014;5(3):304–11. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.304
- Петров АВ, Алексеева АА. Эхографические признаки нарушения геометрии миокарда и экспрессия некоторых гуморальных иммунных факторов у больных ревматоидным артритом. Украинский ревматологический журнал. 2010;41(3):51–6 [Petrov AV, Alekseeva AA. Echographic signs of myocardial geometry and the expression of some humoral immune factors in patients with rheumatoid arthritis. *Ukrainskii Revmatologicheskii Zhurnal*. 2010;41(3):51–6 (In Russ.)].
- Caforio ALP, Tona F, Bottaro S, et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity*. 2008;41(1):35–45. doi: 10.1080/08916930701619235
- Wilson EM, Gunasinghe HR, Coker ML, et al. Plasma matrix metalloproteinase and inhibitor profiles in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2002;8:390–8. doi: 10.1054/jcaf.2002.129659

Выводы

1. В течение 4-летнего периода у больных РА наблюдается прогрессирование структурно-функциональных изменений в сердце: увеличение ИМЛЖ, частоты ЭГЛЖ, частой СЭ, различных видов ЖЭ, ЖТ, нарушений внутрижелудочковой проводимости и атриовентрикулярной блокады I степени, а также атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

2. Включение в комплекс базисной противоревматической терапии ГХ позволяло сдерживать развитие ЭГЛЖ, изменений диастолической функции миокарда, ЖЭ высоких градаций и блокады правой ножки пучка Гиса.

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.

Взаимосвязь ультразвуковых признаков воспаления суставов и рентгенологического прогрессирования у пациентов с ревматоидным артритом

Алексеева О.Г.¹, Северинова М.В.¹, Смирнов А.В.¹, Демидова Н.В.¹, Александрова Е.Н.¹, Новиков А.А.¹, Лучихина Е.Л.¹, Каратеев Д.Е.¹, Глухова С.И.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, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.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;
sandyvkl@yahoo.com

Contact: Aleksandr Volkov;
sandyvkl@yahoo.com

Поступила 06.04.16

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительное заболевание, протекающее по типу эрозивного полиартрита, приводящее к деструктивным изменениям и нарушению функции суставов.

Цель исследования — изучение взаимосвязи между ультразвуковыми признаками активного воспаления и деструкции суставов по данным рентгенографии у пациентов с РА, которым проводилась терапия согласно концепции «Лечение до достижения цели», а также изучение возможности использования ультразвукового исследования (УЗИ) суставов для прогнозирования развития деструктивных изменений.

Материал и методы. В исследование включен 81 больной РА (возраст 56 [46; 62] лет), наблюдавшийся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках первого российского стратегического исследования фармако-терапии РА — РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексаТа и биологических препаратов при Раннем активном Артрите). Всем больным в качестве первого базисного противовоспалительного препарата была назначена подкожная форма метотрексата (Методжект, MEDAC, Германия) в начальной дозе 10 мг/нед с быстрой ее эскалацией до 20–25 мг/нед. В дальнейшем к терапии при необходимости присоединялись генно-инженерные препараты. Клинические и лабораторные показатели анализировали непосредственно перед началом терапии, а затем после 12, 24, 36 и 48 нед лечения. Эффективность терапии оценивали с использованием критериев EULAR, индексов активности DAS28, CDAI и SDAI. УЗИ 8 суставных зон кистей и стоп (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 наблюдения. Проводилась полуколичественная оценка в режиме серой шкалы (СШ) и энергетического доплера (ЭД). Рентгенологическое обследование осуществлялось перед началом и на 48-й неделе терапии. Для оценки рентгенологических изменений использовали метод Sharp в модификации van der Heijde.

Результаты и обсуждение. Выраженность воспаления по данным ЭД в группе больных с рентгенологическим прогрессированием была достоверно выше на 48-й неделе наблюдения, при этом медиана счета ЭД при отсутствии прогрессирования составила 0. В группе пациентов с сохраняющимся активным синовитом к 48-й неделе рентгенологическое прогрессирование встречалось достоверно чаще, чем в группе с отсутствием воспаления [отношение шансов (ОШ) 4,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–18,9; $p=0,018$]. Нулевое значение счета ЭД на 48-й неделе терапии (полное отсутствие васкуляризации в исследуемых суставах) имело удовлетворительные чувствительность — 77% и специфичность — 59% (площадь под кривой — 0,698; $p<0,024$; 95% ДИ 0,544–0,852).

При проведении многофакторного анализа значимыми предикторами прогрессирования эрозивных изменений суставов к 48-й неделе терапии оказались показатели УЗИ по СШ после 24 нед терапии (ОШ=0,15; 95% ДИ 0,023–0,207; $p=0,015$). В то же время счет ЭД после 24 нед терапии не позволял прогнозировать развитие деструкции (ОШ=0,104; 95% ДИ от -0,043 до 0,251; $p=0,16$). Клинические индексы активности, а также исходные показатели ЭД и СШ не имели достоверной прогностической ценности.

Заключение. Мы обнаружили достоверную связь рентгенологического прогрессирования с наличием активного синовита по данным ЭД на 48-й неделе терапии, однако нами не было получено убедительных доказательств прогностической значимости исходных ультразвуковых признаков воспаления.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ультразвуковое исследование суставов; рентгенологическое прогрессирование.

Для ссылки: Алексеева О.Г., Северинова М.В., Смирнов А.В. и др. Взаимосвязь ультразвуковых признаков воспаления суставов и рентгенологического прогрессирования у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):304–311.

ASSOCIATION BETWEEN ULTRASOUND SIGNS OF JOINT INFLAMMATION AND RADIOGRAPHIC PROGRESSION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

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

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease causing joint destructive changes and disability.

Objective: to investigate the association between the ultrasound signs of active inflammation and destruction of the joints, as evidenced by radiography, in RA patients treated with a treat-to-target strategy and to study whether ultrasound study (USS) of the joints can be used to predict the occurrence of their destructive changes.

Subjects and methods. The investigation included 81 patients (medium age 56 [46; 62] years) with RA, who had been 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). In all the patients, methotrexate (Metoject, MEDAS, Germany) as the first disease-modifying anti-rheumatic drug was subcutaneously injected at 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. Clinical and laboratory parameters were analyzed immediately before and then after 12, 24, 36, and 48 weeks. Efficacy was assessed using the European League Against Rheumatism (EULAR) criteria, CDAI, and SDAI. USS of eight articular areas (the wrist, second and third metacarpophalangeal, second and third proximal interphalangeal, second and fifth metatarsophalangeal joints) in the hand and foot of the clinically dominant side was carried out in all the patients before treatment and then after 12, 24, 36, and 48 weeks. Semiquantitative gray-scale (GS) assessment and power Doppler (PD) were performed. Radiographic examination was done before and after 48 weeks of therapy. The Sharp method modified by van der Heijde was employed to estimate X-ray changes.

Results and discussion. In the group of patients with radiographic progression, the activity of inflammation, as evidenced by PD USS, was significantly higher at 48 weeks of the follow-up; at the same time, the median PD score was 0 in the absence of progression. At 48 weeks, radiographic progression was significantly more common in the group of patients with persistently active synovitis than in the group without inflammation (odds ratio (OR) 4.76; 95% confidence interval (CI) 1.2–18.9; $p = 0.018$). At 48 weeks of therapy, the PD score of 0 (complete lack of vascularization in the study joints) had satisfactory sensitivity (77%) and satisfactory specificity (59%) (the area under the curve was 0.698; $p < 0.024$; 95% CI 0.544–0.852). Multivariate analysis showed that GS USS scores after 24 weeks of therapy proved to be significant predictors of progressive erosive joint changes at 48 weeks of therapy (OR = 0.15; 95% CI, 0.023–0.207; $p = 0.015$). At the same time, the PD score following 24 weeks of therapy could not predict joint destruction (OR = 0.104; 95% CI, -0.043 to 0.251; $p = 0.16$). Clinical disease activity indices and baseline PD and GS scores were of no significant prognostic value.

Conclusion. We found a significant association of radiographic progression with active synovitis, as evidenced by PD USS at 48 weeks of therapy; however, we did not obtain any convincing evidence for the prognostic value of the baseline ultrasound signs of inflammation.

Key words: rheumatoid arthritis; joint ultrasound study; radiographic progression.

For reference: Alekseeva OG, Severinova MV, Smirnov AV, et al. Association between ultrasound signs of joint inflammation and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):304–311 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-304-311>

За последнее десятилетие достижение клинической ремиссии или низкой активности ревматоидного артрита (РА) стало возможным благодаря раннему назначению базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и внедрению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1].

Максимально раннее назначение эффективной терапии может существенно улучшить отдаленный прогноз заболевания [2, 3]. Использование современной стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T) также способствует повышению эффективности проводимой терапии [1].

Хотя рентгенография суставов кистей и стоп считается «золотым стандартом» для визуализации структурных изменений при РА, ее чувствительность в оценке ранних проявлений артрита не достаточна [4], а применение магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющей выявлять изменения суставов на ранней стадии РА, ограничено в связи с большей трудоемкостью и стоимостью методики.

В настоящее время широко применяются клинко-лабораторные индексы оценки активности заболевания, такие как DAS28, SDAI, CDAI [5]. Однако состояние ремиссии, зафиксированное по индексам активности РА, не всегда эквивалентно полному отсутствию воспаления. Проведенные исследования показывают, что использование данных индексов не всегда позволяет достоверно определить активность заболевания [6–8].

Для ранней диагностики РА, помимо современных критериев, предлагается использовать инструментальные методы визуализации, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов [9].

Известно, что структурное повреждение суставных поверхностей у пациентов с РА может прогрессировать даже при наличии клинической ремиссии. При этом у больных с прогрессирующей деструкцией при УЗИ выявляется персистирующее (субклиническое) воспаление [10, 11].

Этот факт имеет принципиальное значение для выбора терапевтической тактики, в частности, при определении длительности применения ГИБП и возможности их отмены у пациентов с низкой активностью заболевания.

На данный момент остается нерешенным вопрос, в какой период течения болезни можно снижать дозы

препаратов, и наоборот, когда считать терапию неэффективной. С этой целью изучается возможность использования методов инструментальной диагностики (рентгенографии и УЗИ суставов) для прогнозирования течения заболевания.

Настоящее исследование было предпринято для изучения взаимосвязи между ультразвуковыми признаками активного воспаления и прогрессированием деструкции суставов по данным рентгенографии у пациентов с РА, которым проводилась терапия согласно концепции «Лечение до достижения цели», а также оценки возможности использования УЗИ для прогнозирования развития деструктивных изменений.

Материал и методы

В исследование включены больные РА, наблюдавшие в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках первого российского стратегического исследования фармакотерапии РА – РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите) [12]. Детальный план исследования подробно обсуждался в наших предыдущих публикациях [13–15]. Клинко-иммунологическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Обследован 81 больной РА; медиана возраста составила 56,0 [46,0; 62,0] года, а длительность заболевания – 6 [3; 11] мес. У 13 пациентов длительностью РА была >12 мес.

Всем больным в качестве первого БПВП была назначена подкожная форма метотрексата (МТ) – Методжект (MEDAC, Германия) в начальной дозе 10 мг/нед с быстрой ее эскалацией до 20–25 мг/нед. Через 3 мес у пациентов с сохраняющейся активностью к терапии МТ присоединяли ГИБП: в большинстве случаев – моноклональные антитела к фактору некроза опухоли α (ФНО α), реже – ингибитор костимуляции Т-клеток абатацепт. Клинические и лабораторные показатели анализировали непосредственно перед началом терапии (нулевая точка), а затем после 12, 24 и 48 нед лечения. Иммунологические исследования проводили до назначения терапии, а затем через 12, 24, 36 и 48 нед от начала наблюдения. Для оценки эффективности терапии использовали критерии Европейской антиревматической лиги (EULAR) [16], индексы активности

DAS28, CDAI и SDAI [17]. Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч), сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM ревматоидного фактора (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 семи суставных зон кистей и стоп (запястья, II и III пястно-фаланговых, II и III проксимальных межфаланговых, II и 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) и гиперваскуляризация синовии в режиме ЭД согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology 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 проводили всем пациентам перед назначением лечения, а также на 12, 24, 36, 48-й неделях от начала наблюдения.

Рентгенологическое обследование осуществляли до, а также через 48 нед после начала терапии. Для количественной оценки рентгенологических изменений использовался метод Sharp в модификации van der Heijde (1989) [20, 21].

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) [25-го; 75-го перцентилей]. Для выявления параметров, влияющих на прогноз, был проведен многофакторный анализ. Чувствительность и специфичность оценивали с помощью ROC-анализа. При построении характеристических кривых выявляли точки разделения, рассчитывали площадь под кривой и уровень значимости. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство пациентов на момент включения в исследование имели высокую активность: медиана DAS28 составила 5,66 [4,79; 6,32], SDAI — 30,67 [19,63; 41,96], CDAI — 28,3 [18,7; 36]. Медианы СОЭ и уровня СРБ составили 33 [13; 52] мм/ч и 19,2 [5; 38,8] мг/л соответственно. У 65 (80%) пациентов на момент включения в исследование имелся активный синовит по данным ЭД, при сканировании в режиме СШ признаки синовита выявлены у 64 (79%) больных.

На фоне терапии у всех пациентов отмечалось клиническое улучшение. К 48-й неделе медианы DAS28, SDAI, CDAI снизились до 3,06 [2,2; 4,21], 6,65 [2,09; 15,1] и 5,85 [2; 13] соответственно, а уровни СОЭ и СРБ — до 14 [8; 28] мм/ч и 2,8 [0,95; 7,35] мг/л соответственно (табл. 2).

По данным количественной оценки рентгенологических изменений, счет СШ, счет эрозий и ОСШ за время наблюдения существенно не менялись. Медианы этих показателей до и после лечения составили соответственно 50 [27; 72], 1 [0; 3], 53 [27; 78] и 51 [29; 72], 1 [0; 4], 53 [30; 78]. Только у 13 больных РА выявлено рентгенологическое прогрессирование. В этой группе сумма эрозий увеличилась с 2 [1; 5] до 5 [4; 9], счет СШ — с 66 [27; 74] до 69 [51; 74] и ОСШ — с 71 [27; 82] до 76 [53; 86].

К 48-й неделе терапии у 52 (64%) больных отмечалась клиническая ремиссия по DAS28, у 56 (69%) — по SDAI и у 56 (69%) — по CDAI. Положительная динамика была также отмечена и по результатам УЗИ. Так, счет синовита по СШ снизился с 7 [5; 9] до 4 [2; 8], а по ЭД — с 2 [1; 5] до 0 [0; 2] (см. табл. 2).

К 48-й неделе терапии признаки ультразвуковой ремиссии (отсутствие признаков воспаления по ЭД и СШ в исследуемых суставах) выявлены у 12 (15%) больных. У 7 (9%) из них имелась клиническая ремиссия по DAS28, у 7 (9%) — по SDAI и у 7 (9%) — по CDAI, у остальных 5 пациентов отмечалась низкая активность заболевания. Признаки активного синовита по данным ЭД к 48-й неделе сохранялись у 37 (46%) пациентов.

При анализе взаимосвязей клинических индексов и инструментальных данных была выявлена слабая корреляционная связь между индексом DAS28 на 12-й неделе от начала терапии и динамикой рентгенологических изменений за год наблюдения ($r=0,23$; $p=0,045$). Такая связь с прогрессированием деструкции суставов отмечалась для ЧБС ($r=0,26$; $p=0,027$).

Значение DAS28 на 36-й неделе терапии положительно коррелировало с рентгенологическим прогрессированием ($r=0,34$; $p=0,003$). Была обнаружена слабая корреляционная связь счета ЭД с развитием деструкции на 48-й неделе терапии ($r=0,27$; $p=0,0013$; табл. 3).

Не было обнаружено связи на всех этапах наблюдения значений индексов SDAI и CDAI, а также данных по

Таблица 1 Общая характеристика пациентов, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Значение
Возраст, годы	56,0 [46,0; 62,0]
Длительность заболевания, мес	6 [3; 11]
ЧПС	8 [5; 12]
ЧБС	11 [5; 17]
DAS28	5,66 [4,79; 6,32]
SDAI	30,67 [19,63; 41,96]
CDAI	28,3 [18,7; 36]
СОЭ, мм/ч	33 [13; 52]
Уровень СРБ, мг/л	19,2 [5,0; 38,8]
Счет СШ	7,0 [5,0; 9,0]
Счет ЭД	2 [1,0; 5,0]

Примечание. ЧПС — число припухших суставов, ЧБС — число болезненных суставов, СШ — «серая» шкала, ЭД — энергетический доплер.

Таблица 2 Изменение клинических, ультразвуковых и иммунологических параметров в процессе динамического 12-месячного наблюдения, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Исходно	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
DAS28	5,66 [4,79; 6,32]	4,08 [3,22; 5,5]	3,38 [2,69; 4,29]	3,04 [2,1; 4,0]	3,06 [2,2; 4,21]
SDAI	32,48 [20,71; 42,19]	15,2 [7,8; 28,89]	9,6 [3,99; 17,57]	6,86 [2,1; 12,52]	6,65 [2,09; 15,1]
CDAI	28,3 [18,7; 36]	13,5 [7,6; 27,4]	9 [3,7; 17]	6,0 [2,0; 12,2]	5,85 [2,0; 13,0]
ЧБС	11 [5; 17]	4 [2; 11]	2 [1; 7]	2 [0; 4]	2 [0; 4]
ЧПС	8 [5; 12]	3 [1; 7]	1,5 [1; 3]	1 [0; 2]	1 [0; 2]
СОЗ, мм/ч	33 [13; 52]	13,5 [2; 27]	12 [0; 26]	13 [0; 28]	13 [2,5; 28]
СРБ, мг/л	19,2 [5,0; 38,8]	3,35 [0,1; 9,45]	1,6 [0; 4,8]	1,7 [0; 6,75]	2,35 [0; 7,2]
Счет СШ	7 [5; 9]	6 [2; 8]	4 [2; 8]	4 [2; 6]	4 [2; 8]
Счет ЭД	2 [1; 5]	2 [0; 4]	1 [0; 3]	1 [0; 2]	0 [0; 2]
Счет эрозий	1 [0; 3]				1 [0; 4]
Счет ССЩ	50 [27; 72]				51 [29; 72],
ОСШ	53 [27; 78]				53 [30; 78]

Примечание. ОСШ – общий счет Шарпа. ССЩ – сужение суставной щели.

СШ. Также связь с деструкцией не прослеживалась для показателей ЭД от начала терапии до 36-й недели наблюдения.

Нами был проведен анализ взаимосвязи деструктивных изменений и ультразвуковых проявлений в зависимости от длительности болезни у пациентов с ранним и длительно текущим РА. Результаты в этих группах были схожие.

За время наблюдения прогрессирование деструктивных изменений суставов по данным рентгенографии было зафиксировано у 13 (16%) больных. У 68 (84%) пациентов рентгенологическая картина существенно не менялась (табл. 4).

На 12-й и 36-й неделях наблюдения эти группы различались по DAS28, на 12-й неделе – по ЧБС. Значения этих показателей в указанное время коррелировали с развитием деструкции суставов по данным рентгенографии. По другим клиническим индексам активности группы не различались. Необходимо отметить, что к концу наблюдения эти группы различались только по счету ЭД. Различий показателей СШ, клинических индексов, а также лабораторных маркеров обнаружено не было (см. табл. 4). В группе с рентгенологическим прогрессированием к 48-й неделе 4 (31%) больных имели клиническую ремиссию по DAS28, 4 – по SDAI, 4 – по CDAI, а в группе без прогрессирования – 21 (31%), 18 (26%) и 18 (26%) пациентов соответственно.

На 48-й неделе выраженность воспаления по ЭД у больных с рентгенологическим прогрессированием была достоверно выше, чем без него, причем медиана ЭД при отсутствии прогрессирования составила 0 (см. табл. 4). В группе пациентов с сохраняющимся активным синови-

том к 48-й неделе терапии пациентов с рентгенологическим прогрессированием было достоверно больше, чем в группе с отсутствием воспаления по ЭД [отношение шансов (ОШ) – 4,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–18,9; $p=0,018$] (рис. 1).

При проведении ROC-анализа также было подтверждено, что полное отсутствие активного синовита по ЭД к 48-й неделе лечения достоверно ассоциировалось с отсутствием рентгенологического прогрессирования. Нулевое значение ЭД на 48-й неделе терапии (полное отсутствие васкуляризации в исследуемых суставах) имело удовлетворительные чувствительность – 77% и специфичность – 59% (площадь под кривой – 0,698; $p<0,024$; 95% ДИ 0,544 – 0,852; рис. 2).

При проведении многофакторного анализа значимым предиктором прогрессирования эрозивных изменений суставов к 48-й неделе терапии оказался счет СШ после 24 нед терапии (ОШ=0,15; 95% ДИ 0,023–0,207; $p=0,015$). В то же время счет ЭД после 24 нед терапии не позволял прогнозировать развитие деструкции (ОШ=0,104; 95% ДИ от -0,043 до 0,251; $p=0,16$). Клинические индексы активности, а также исходные показатели ЭД и СШ также не имели достоверной прогностической ценности.

Обсуждение

Помимо выраженности воспаления (активности), большое значение для оценки эффективности терапии РА имеет прогрессирование деструкции. «Золотой стандарт» обнаружения деструктивных изменений – рентгенография – имеет ограничения в связи с невозможностью часто-го использования. Поэтому продолжается поиск маркеров

Таблица 3 Коэффициент корреляции клинических индексов активности РА и ультразвуковых признаков воспаления с динамикой рентгенологических изменений

Срок обследования	DAS28	SDAI	CDAI	ЧБС	ЧПС	СРБ	СОЗ	ЭД	СШ
До терапии	0,03 ($p=0,79$)	0,007 ($p=0,95$)	0,007 ($p=0,95$)	0,09 ($p=0,44$)	0,013 ($p=0,91$)	-0,023 ($p=0,96$)	0,14 ($p=0,19$)	-0,1 ($p=0,4$)	-0,12 ($p=0,31$)
12-я неделя	0,23 ($p=0,045$)	0,13 ($p=0,28$)	0,11 ($p=0,36$)	0,26 ($p=0,027$)	0,22 ($p=0,062$)	0,13 ($p=0,26$)	0,08 ($p=0,51$)	0,03 ($p=0,78$)	0,02 ($p=0,87$)
24-я неделя	0,062 ($p=0,59$)	0,07 ($p=0,51$)	0,07 ($p=0,55$)	0,05 ($p=0,66$)	-0,02 ($p=0,86$)	0,24 ($p=0,04$)	0,13 ($p=0,27$)	0,11 ($p=0,35$)	0,14 ($p=0,24$)
36-я неделя	0,34 ($p=0,003$)	0,16 ($p=0,18$)	0,2 ($p=0,08$)	0,25 ($p=0,034$)	-0,16 ($p=0,18$)	0,14 ($p=0,23$)	0,28 ($p=0,018$)	0,11 ($p=0,36$)	0,16 ($p=0,19$)
48-я неделя	-0,007 ($p=0,95$)	-0,034 ($p=0,77$)	-0,03 ($p=0,78$)	0,06 ($p=0,62$)	-0,06 ($p=0,61$)	0,06 ($p=0,63$)	0,01 ($p=0,92$)	0,27 ($p=0,013$)	0,06 ($p=0,58$)

и предикторов деструктивных изменений суставов больных РА (результаты основных исследований кратко обобщены в табл. 5).

Р.С. Taylor и соавт. [11] сравнивали группы пациентов, получающих активную терапию и плацебо. При этом стойкие взаимосвязи и прогностическая роль УЗИ выявлены только в группе пациентов, получавших плацебо, в то время как на фоне лекарственной терапии подобных закономерностей не обнаружено.

В то же время E. Naredo и соавт. [22], оценивая группу пациентов с ранним РА, получающих БПВП и ингибиторы ФНО α , обнаружили взаимосвязь показателей ЭД с ОСШ к 12 мес терапии. Как и в нашем исследовании, взаимосвязь прогрессирования деструкции с ультразвуковыми параметрами активного воспаления выявлена при длительном (годовом) наблюдении, однако авторы не смогли подтвердить возможность использования УЗИ для прогнозирования развития структурных изменений, что может быть обусловлено малым числом больных, имевших отрицательную рентгенологическую динамику.

Прогрессирование рентгенологических изменений происходит даже на стадии клинической ремиссии, что

было продемонстрировано в работе А.К. Brown и соавт. [23]. Отмечено, что ультразвуковые признаки воспаления (выявляемые с помощью ЭД), которые сохраняются у части пациентов, были предикторами этих изменений. Схожие взаимосвязи выявлены и в работе V. Foltz и соавт. [24]. Мы не наблюдали различий индексов активности к 48-й неделе наблюдения в группах больных в зависимости от наличия рентгенологического прогрессирования, что также может свидетельствовать об отсутствии связи ремиссии или низкой активности РА с увеличением ОСШ. Медиана значений индекса DAS28 у больных этих двух групп составила 3,1 и 3,2, что в целом соответствует низкой активности, при этом число пациентов с ремиссией по индексам в этих группах не различалось. Интересно, что в небольшой группе пациентов с так называемой ультразвуковой ремиссией, т. е. отсутствием воспаления по данным СШ и ЭД и нарастания счета эрозий, имелись пациенты как с ремиссией по клиническим индексам, так и с низкой активностью заболевания.

В работе К. Ikeda и соавт. [25] прослеживаются аналогичные тенденции. У 21 (36,8%) пациента выявлено рентгенологическое прогрессирование за период наблюдения. При этом у пациентов, получающих МТ, счет ЭД

Таблица 4 Клинико-иммунологические различия в группах больных с рентгенологическим прогрессированием и без него к 48-й неделе терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Срок обследования, показатели	Группа 1 (без рентгенологического прогрессирования; n=68)	Группа 2 (с рентгенологическим прогрессированием; n=13)	p
Исходно:			
СШ	7,5 [4; 10]	6,0 [5,0; 8,0]	0,31
ЭД	2,5 [1; 6]	2,0 [1,0; 4,0]	0,4
DAS28	5,66 [4,79; 6,32]	5,63 [4,72; 6,31]	0,79
SDAI	30,02 [19,63; 41,7]	31,13 [20,62; 45,3]	0,95
CDAI	28,3 [18,7; 35,0]	27,75 [20,5; 41,9]	0,95
СОЭ, мм/ч	31,0 [12,5; 50,5]	50,0 [19,0; 60,0]	0,19
СРБ, мг/л	19,6 [5,0; 38,9]	13,5 [1,8; 26,9]	0,96
ЧБС	10,5 [5,0; 17,0]	11,0 [9,0; 17,0]	0,44
ЧПС	8,0 [5,0; 12,0]	6,0 [6,0; 14,0]	0,91
12 нед:			
СШ	6 [3; 8]	5,5 [3,0; 8,5]	0,87
ЭД	2 [0; 4]	2,0 [1,0; 3,0]	0,78
DAS28	4,03 [3,1; 4,89]	5,59 [3,8; 5,85]	0,045
SDAI	14,67 [7,12; 27,28]	24,9 [10,26; 32,44]	0,28
CDAI	12,5 [7,0; 27,0]	23,0 [10,0; 27,8]	0,36
СОЭ, мм/ч	16,0 [7,0; 30,0]	19,0 [9; 40,0]	0,51
СРБ, мг/л	3,9 [0,8; 10,9]	5,3 [2,6; 15,1]	0,26
ЧБС	4,0 [1,0; 10,0]	11,0 [4,0; 13,0]	0,027
ЧПС	2,5 [1,1; 5,5]	7,0 [2,0; 15,0]	0,062
24 нед:			
СШ	4 [2; 8]	5,0 [3,5; 9,5]	0,24
ЭД	1 [0; 3]	2,0 [0; 4,0]	0,35
DAS28	3,31 [2,59; 4,3]	3,8 [2,85; 4,03]	0,59
SDAI	8,73 [3,99; 15,01]	10,52 [7,03; 18,51]	0,51
CDAI	8,5 [3,7; 14,6]	10,15 [7,0; 17,1]	0,55
СОЭ, мм/ч	13,5 [7,0; 27,0]	26,0 [12,0; 30,0]	0,27
СРБ, мг/л	1,8 [0,4; 4,7]	6,0 [2,7; 10,0]	0,04
ЧБС	2,0 [1,0; 6,5]	3,0 [1,0; 7,0]	0,66
ЧПС	1,0 [1,0; 3,0]	2,0 [0; 3,5]	0,86
36 нед:			
СШ	4 [2; 6]	5,5 [3,5; 7,5]	0,19
ЭД	0 [0; 2]	1,0 [0; 2,0]	0,36
DAS28	2,77 [1,93; 3,87]	4,56 [3,19; 5,48]	0,003
SDAI	6,57 [1,99; 10,95]	13,22 [5,05; 20,5]	0,18
CDAI	5,9 [1,77; 11,0]	11,5 [5,0; 17,0]	0,08
СОЭ, мм/ч	14,0 [3,5; 28,0]	30,0 [28,0; 60,0]	0,018

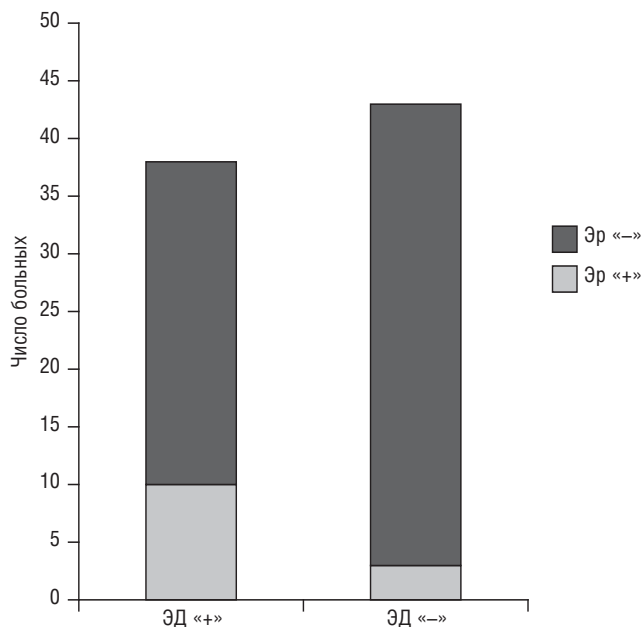


Рис. 1. Преобладание эрозивных изменений (Эр) в группе пациентов с сохраняющимся «активным» синовитом к 48-й неделе терапии

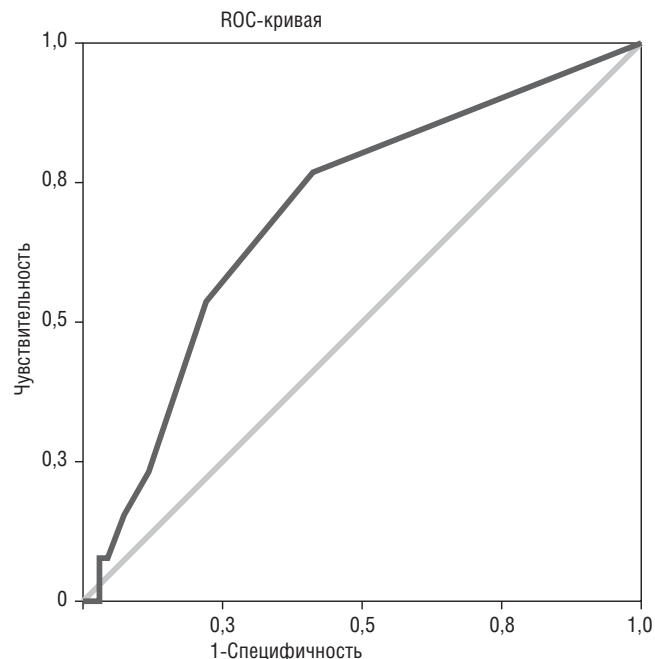


Рис. 2. Взаимосвязь счета ЭД и рентгенологического прогрессирования на 48-й неделе терапии.

коррелировал с динамикой ОСШ при отсутствии взаимосвязи с клиническими индексами. Интересно, что подобных закономерностей в группах пациентов, получающих ингибиторы ФНО α и тоцилизумаб, обнаружено не было.

Следует отметить, что вышеперечисленные работы включали пациентов с ранним РА, что, вероятно, повлия-

ло на результаты. По всей видимости, характерные для недавно заболевших пациентов процессы неоангиогенеза синовиальной оболочки суставов кистей и стоп обуславливают более выраженную гиперваскуляризацию, обнаруживаемую при ЭД. М. Dougados и соавт. [26] при обследовании 59 пациентов с длительно текущим РА наблюдали прогрессирование рентгенологических изменений суставов у па-

Таблица 5 Взаимосвязь ультразвуковых признаков воспаления и рентгенологического прогрессирования у пациентов с РА: данные литературы

Автор (год) [источник]	Число пациентов	Длительность наблюдения	Результаты	
			взаимосвязь признаков	прогностическое значение
Taylor P.C. и соавт. (2004) [11]	24 с PPA	12 мес	СШ и ЭД с ОСШ: $r=0,69$; $p=0,02$ и $r=0,78$; $p=0,005$ соответственно	–
Naredo E. и соавт. (2007) [22]	42 с PPA	12 мес	ЭД с ОСШ: $r=0,59$ – $0,66$; $p<0,001$	–
Brown A. и соавт. (2008) [23]	90 с РА	12 мес	ЭД с ОСШ: $r=0,032$; $p<0,001$	Счет ЭД в рентгенологическом прогрессировании (ОШ=12,21; $p<0,001$)
Fukae J. и соавт. (2013) [32]	31 с РА	50 нед	Длительность ЭД-признаков синовита с динамикой ОСШ	Не выявлено
Foltz V. и соавт. (2012) [24]	85 с РА	1 год	–	Счет ЭД в рентгенологическом прогрессировании (ОШ=1,4; $p<0,001$)
Ikeda K. и соавт. (2013) [25]	69 с РА	24 нед	ОСШ с ЭД: $r=0,357$; $p=0,006$ в общей когорте; ЭД с ОСШ: $r=0,7$; $p=0,0004$ – при лечении МТ	–
Dougados M. и соавт. (2013) [26]	59 с ДтРА	2 года	–	Счет ЭД и СШ после 4 мес терапии в рентгенологическом прогрессировании через 2 года (ОШ=2,79; 95% ДИ 1,19–6,56; $p=0,019$)
Funck-Brentano T. и соавт. (2013) [28]	127 с PPA	2 года	–	Счет ЭД с появлением эрозий через 1 год (ОШ=1,51; 95% ДИ 1,01–2,28), через 2 года (ОШ=1,22; 95% ДИ 1,04–1,42). Чувствительность – 80%, специфичность – 60%
Harman H. и соавт. (2015) [33]	68 с PPA	1 год	ОСШ и ЭД на 12-м месяце ($r=0,354$; $p=0,003$)	–
Dale J. и соавт. (2016) [29]	111 с PPA	18 мес	Не выявлена	Не выявлено

Примечание. PPA – ранний РА, ДтРА – длительно текущий РА.

циентов со стойкими синовитами по данным ЭД после 4 мес лечения ингибиторами ФНО α , причем наличие признаков воспаления, выявляемых при ЭД, служило предиктором деструкции суставов, однако в этой работе период наблюдения был в два раза больше, чем в нашем исследовании, и составил 24 мес.

Вероятно, для формирования деструктивных изменений требуется довольно продолжительное время. Поэтому длительное наблюдение позволяет более корректно оценить прогностическое значение ЭД. Так, в этом исследовании процент эрозивных изменений был низким (в среднем от 6,6 до 5,9 в разных группах), что может быть связано с длительной терапией БПВП и ГИБП до включения пациентов в исследование. Следует отметить, что после двух лет наблюдения связь активного воспаления по данным ЭД и рентгенологической деструкции теряется, но выявляется прогностическое значение результатов исследования в режиме СШ. Это перекликается с нашими данными, которые показали связь счета СШ и прогрессирования деструкции лишь для 24 нед наблюдения, что, по всей видимости, обусловлено наличием в нашей когорте пациентов с длительно текущим РА (16%). Как известно, у таких больных формируются необратимые пролиферативные изменения синовии, которые могут способствовать развитию деструкции.

Значение УЗИ для выявления персистирующего субклинического воспаления подтверждается отсутствием прогрессирования рентгенологических изменений после отмены ГИБП у пациентов, не имевших признаков активного воспаления по данным УЗИ [27].

Следующим этапом исследований является работа T. Funck-Brentano и соавт. [28], где, помимо взаимосвязи признаков активного воспаления по данным УЗИ с динамикой рентгенологического прогрессирования, была обнаружена возможность идентификации эрозий при УЗИ и показано их значение для прогнозирования деструкции. Наличие эрозий по данным УЗИ до лечения служило предиктором появления деструктивных изменений через год от начала терапии. Необходимо отметить, что, так же как и в работе M. Dougados и соавт. [26], длительность наблюдения составила 24 мес. Подобный анализ в нашей когорте больных не проводился и будет выполнен на следующем этапе исследования, поскольку изучение данной закономерности имеет существенную практическую значимость.

ЛИТЕРАТУРА

- 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
- Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21 Suppl 31:S154-7.
- Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:894-8. doi: 10.1002/art.10135
- Ostergaard M, Pedersen SJ, Dohn UM. Imaging in rheumatoid arthritis – status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:1019-44. doi: 10.1016/j.berh.2008.09.014
- Anderson J, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res*. 2011;63(11):S14-36. doi: 10.1002/acr.20621
- De Jong P, Hazes J, van Zeben D, et al. Treatment decisions and related costs differ significantly depending on the choice of a disease activity index in RA, according to 1987 and 2010 classification criteria. *Rheumatology*. 2012;51:1269-77. doi: 10.1093/rheumatology/kes00
- 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*. 2015;67(6):746-53. doi: 10.1002/acr.22552
- Zhang LY, Xiang X, Tang YJ, et al. Correlation between quantitative results of contrast-enhanced ultrasonography and clinical and laboratory indexes for synovium of patients with rheumatoid arthritis. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014 Nov;45(6):1001-4.

Однако не все авторы подтверждают эти результаты. Так, J. Dale и соавт. [29], которые на протяжении 18 мес наблюдали пациентов с впервые установленным диагнозом РА, не смогли обнаружить взаимосвязи ультразвуковых признаков воспаления с рентгенологическим прогрессированием.

Тем не менее наши выводы подтверждаются данными метаанализа, включающего 19 исследований на 1918 пациентах с РА, где показано, что персистирующее воспаление по данным УЗИ суставов у пациентов в клинической ремиссии является предиктором прогрессирования деструкции [30].

Нами ранее проводились исследования по оценке возможности прогнозирования эффективности терапии тоцилизумабом, но в этой работе анализировались только воспалительные изменения в лучезапястных суставах и длительность наблюдения была непродолжительной [31].

Результаты настоящего исследования позволяют говорить о наличии связи рентгенологического прогрессирования с активным синовитом по данным ЭД, однако нами не было получено убедительных доказательств прогностической значимости исходного уровня воспаления по данным УЗИ (как по СШ, так и по ЭД), что, вероятно всего, обусловлено непродолжительным наблюдением. Проведение более длительного (2 года и более) исследования может способствовать выявлению ранних ультразвуковых маркеров прогрессирования РА. Следует также учитывать, что проводимая медикаментозная терапия может существенно повлиять на прогноз заболевания и, судя по результатам настоящего исследования, вероятность прогрессирования деструкции определяется не столько исходной воспалительной активностью, сколько эффективностью лечения, которая оценивалась с помощью УЗИ суставов.

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.

9. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:804-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158
10. 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 Nov;65(11):1433-7.
11. 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(4):1107-16. doi: 10.1002/art.20123
12. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117-25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muraviev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):117-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
13. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(6):607-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
14. 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
15. 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 [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: 10.14412/1995-4484-2015-596-602
16. Fransen J, Stucki G, van Reil PLCM. 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(4):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. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 1999;26:743-5.
21. Смирнов АВ. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009 [Smirnov AV. *Atlas rentgenologicheskoi diagnostiki revmatoidnogo artrita* [Atlas of radiographic diagnosis of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2009].
22. 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 Rheum.* 2007;57:116-24. doi: 10.1002/art.22461
23. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):2958-67. doi: 10.1002/art.23945
24. 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(1):67-76. doi: 10.1002/art.33312
25. 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 Dec;40(12):1967-76. doi: 10.3899/jrheum.130556. Epub 2013 Nov 1.
26. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet J, 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
27. Naredo E, Valor L, de la Torre I, et al. Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Aug;54(8):1408-14. doi: 10.1093/rheumatology/kev006
28. Funck-Brentano T, Gandjbakhch F, Etchepare F, et al. Prediction of radiographic damage in early arthritis by sonographic erosions and power Doppler signal: a longitudinal observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Jun;65(6):896-902. doi: 10.1002/acr.21912
29. Dale J, Stirling A, Zhang R, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;0:1-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208941
30. 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
31. Осипянц РА, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ и др. Оценка эффективности терапии тоцилизумабом у пациентов с ревматоидным артритом по данным ультразвукового исследования и рентгенографии. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):38-43 [Osipyants RA, Karateev DE, Panasyuk EYu, et al. Evaluation of the efficiency of tocilizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis by ultrasound and X-ray data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(1):38-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1199
32. 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
33. Harman H, Tekeoglu I, Takci S, et al. Improvement of large-joint ultrasonographic synovitis is delayed in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: results of a 12-month clinical and ultrasonographic follow-up study of a local cohort. *Clin Rheumatol.* 2015 Aug;34(8):1367-74. doi: 10.1007/s10067-015-2926-x. Epub 2015 Apr 2.

Динамические изменения индекса активности и суммарного индекса тяжести у больных системной склеродермией и интерстициальным поражением легких за 5-летний период наблюдения

Овсянникова О.Б., Ананьева Л.П., Лесняк В.Н., Конева О.А., Старовойтова М.Н., Десинова О.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: Ольга Борисовна Овсянникова; sorry_84@mail.ru

Contact: Olga Ovsyannikova; sorry_84@mail.ru

Поступила 08.04.16

Системная склеродермия (ССД) — это системное заболевание, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз. Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) служит одним из основных проявлений ССД. Определение активности и тяжести ССД затруднено, так как очень сложно разграничить фиброзные и воспалительные изменения, которые в большинстве случаев взаимосвязаны и имеют схожую клиническую картину.

Цель исследования — оценка значения индекса активности (ИА) и суммарного индекса тяжести (СИТ) для динамического наблюдения больных ССД с различным течением ИПЛ.

Материал и методы. В исследование было включено 77 пациентов с ССД и ИПЛ, которые наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, средний возраст на момент включения составил 46 ± 13 лет. Всем больным выполняли компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки, определяли значение СИТ и ИА при включении в исследование и в среднем через 59 ± 12 мес. В зависимости от динамики легочных изменений за 5-летний период наблюдения по данным КТВР пациенты были разделены на три группы: в первую вошли больные с положительной динамикой ($n=16$), во вторую — без динамики ($n=39$); в третью — с отрицательной динамикой ($n=22$). Заболевание расценивалось как активное при значении ИА ≥ 3 баллов.

Результаты и обсуждение. Средние значения ИА для всей когорты пациентов были невысокими и существенно не изменились за период наблюдения, составив $2,1 \pm 1,55$ и $2,37 \pm 1,55$ ($p > 0,05$) в начале и в конце исследования соответственно. Через 5 лет только в группе 3 значения ИА были > 3 баллов. При включении в исследование значения ИА в группах достоверно не различались, однако через 5 лет в группе 3 ИА стал достоверно выше, чем в группах 1 и 2 ($p=0,004$ и $p=0,03$ соответственно). СИТ за время наблюдения существенно не изменился и составил в среднем $6,5 \pm 2,5$ и $6,9 \pm 2,3$ соответственно при включении и в конце исследования. При этом в группах 1 и 2 СИТ имел тенденцию к снижению, а в группе 3 он достоверно увеличился ($p=0,006$) и в конце исследования был достоверно выше, чем в группе 1 ($p=0,002$). Наблюдалась прямая корреляция ИА и СИТ в общей когорте пациентов, как на момент включения, так и через 5 лет ($R=0,57$ и $R=0,53$ при $p < 0,05$). Выявлены прямые корреляции между индексами внутри групп 2 ($R=0,51$ и $R=0,37$) и 3 ($R=0,67$ и $R=0,71$ на момент включения и в конце наблюдения соответственно; $p < 0,05$).

Заключение. В нашей работе ИА и СИТ отражали динамику ИПЛ у больных ССД. Прогрессирование ИПЛ по данным КТВР сопровождалось достоверным нарастанием значений ИА и СИТ, они прямо коррелировали между собой. Таким образом, ИА и СИТ могут использоваться для динамического наблюдения, отражая прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: системная склеродермия; интерстициальное поражение легких; индекс атерогенности; суммарный индекс тяжести.

Для ссылки: Овсянникова О.Б., Ананьева Л.П., Лесняк В.Н. и др. Динамические изменения индекса активности и суммарного индекса тяжести у больных системной склеродермией и интерстициальным поражением легких за 5-летний период наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):312–317.

CHANGES OF ACTIVITY INDEX AND TOTAL SEVERITY INDEX IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS AND INTERSTITIAL LUNG DISEASE OVER A 5-YEAR FOLLOW-UP PERIOD Ovsyannikova O.B., Ananyeva L.P., Lesnyak V.N., Koneva O.A., Starovoitova M.N., Desinova O.V.

Systemic sclerosis (SS) is a systemic disease, the basis for which is microcirculatory disorders, inflammation, and generalized fibrosis. Interstitial lung disease (ILD) is one of the primary manifestations of SS. Assessment of SS activity and severity is hindered as it is very difficult to differentiate fibrous and inflammatory changes that are mostly interrelated and have a similar picture.

Objective: to estimate activity index (AI) and total severity index (TSI) for the follow-up of SS patients with different variants of ILD.

Subjects and methods. The investigation enrolled 77 patients with SS and ILD, who were followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; their mean age at inclusion was 46 ± 13 years. All the patients underwent high-resolution computed tomography (HRCT) of the chest and determination of TSI and AI scores at baseline and after an average of 59 ± 12 months. According to the time course of HRCT revealed pulmonary changes over a 5-year follow-up, the patients were divided into 3 groups: 1) patients with improvement ($n=16$); 2) those without changes ($n=39$); 3) those with deterioration ($n=22$). The disease was regarded as active with AI scores of ≥ 3 .

Results and discussion. The mean AI scores for the entire patient cohort were low and substantially unchanged during the follow-up period, amounting to 2.1 ± 1.55 and 2.37 ± 1.55 ($p > 0.05$) at the start and at the end of the investigation, respectively. Following 5 years, only Group 3 showed AI scores of > 3 . At inclusion, the groups did not differ in AI scores; however, 5 years later AI became significantly higher in Group 3 than that in Groups 1 and 2 ($p = 0.004$ and

$p=0.03$, respectively). During the follow-up, TSI remained substantially unchanged and averaged 6.5 ± 2.5 and 6.9 ± 2.3 at inclusion and at the end of the investigation, respectively. Moreover, TSI tended to decline in Groups 1 and 2; but it significantly increased in Group 3 ($p = 0.006$) and at the end of the investigation it was significantly higher than that in Group 1 ($p = 0.002$). There was a direct correlation between AI and TSI in the total cohort of patients both at baseline and 5 years later ($R = 0.57$ and $R = 0.53$; $p < 0.05$). Direct correlations were found between the indices within Groups 2 ($R = 0.51$ and $R = 0.37$) and 3 ($R = 0.67$ and $R = 0.71$) at baseline and at the end of the follow-up, respectively; $p < 0.05$).

Conclusion. In our investigation, AI and TSI reflected the course of ILD in patients with SS. ILD progression, as evidenced by HRCT, was followed by a significant increase in AI and TSI scores; they directly correlated between. Thus, AI and TSI may be used for monitoring progression of the disease.

Key words: systemic sclerosis; interstitial lung disease; activity index; total severity index.

For reference: Ovsyannikova OB, Ananyeva LP, Lesnyak VN, et al. Changes of activity index and total severity index in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease over a 5-year follow-up period. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):312–317 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-312-317>

Введение

Прогрессирующий системный склероз, или системная склеродермия (ССД), — системное заболевание, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [1]. ССД сопровождается характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно.

ССД отличается многообразием клинических форм и вариантов течения. Поражение легких при ССД включает в себя интерстициальное поражение легких (ИПЛ) и легочную гипертензию (ЛГ). Известно, что ИПЛ и ЛГ являются основными причинами смерти при ССД, на их долю приходится соответственно 33 и 28% летальных исходов [2]. ИПЛ — одно из основных проявлений ССД, его частота варьирует от 16 до 100% в зависимости от этнической принадлежности пациентов и методов обследования [3–6]. ИПЛ характеризуется поражением интерстициальной ткани легкого с различным сочетанием процессов воспаления и фиброза. Морфологическая картина изменений в легочной ткани детально описана в работах отечественных и зарубежных авторов и заключается в разрастании соединительной ткани в междольеоларных перегородках, стенках сосудов, периваскулярно, перибронхиально, преимущественно в базальных отделах и субплеврально [1, 7, 8]. С помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки ИПЛ выявляется более чем в 90% случаев [9]. Снижение форсированной жизненной емкости легких, диффузионной способности легких (ДСЛ), рестриктивные изменения по данным функциональных легочных тестов выявляются у 40–75% больных [10].

Определение активности и тяжести ССД затруднено, так как очень сложно разграничить фиброзные и воспалительные изменения, которые в большинстве случаев взаимосвязаны и имеют схожую клиническую картину. В 2003 г. Т.А. Medsger и соавт. [11, 12] дали определение тяжести и активности ССД: тяжесть заболевания отражает общее его воздействие на функцию органов, включает в себя обратимый и необратимый компоненты; активность является обратимым компонентом тяжести, который в течение заболевания может исчезнуть либо привести к незначительным или тяжелым повреждениям органов [12].

Трудности определения активности при ССД возникают из-за ряда факторов. Во-первых, у многих пациентов, особенно с лимитированной формой заболевания, наблюдается медленнопрогрессирующее течение, без четких признаков воспаления. Во-вторых, лабораторные показа-

тели воспалительной активности, такие как СОЭ и уровень С-реактивного белка, редко повышены при ССД и поэтому малоинформативны. В 2001 г. Европейской группой по изучению ССД (European Scleroderma Study Group — EScSG) был разработан индекс активности (ИА), который включает в себя 10 признаков с «весом» каждого от 0,5 до 2 баллов. Сумма баллов соответствует общей активности болезни, ее максимально возможное значение — 10. При ИА ≥ 3 баллов заболевание расценивают как активное, при ИА < 3 — как неактивное [13, 14].

На ранней стадии заболевания, когда имеется потенциальная возможность предотвратить развитие тяжелой фиброзной и сосудистой патологии, улучшить качество жизни больных и прогноз ССД, кроме определения активности особую ценность представляет оценка тяжести заболевания.

В 1999 г. Т.А. Medsger и соавт. [11] разработали и представили собственную шкалу тяжести для ССД. Они определили 9 систем, которые вошли в шкалу, и разработали счет тяжести поражения для каждой из них. При этом учитывалось прогрессирование кожных, сосудисто-трофических проявлений, патологии внутренних органов (легкие/сердце), субъективно оцениваемых пациентом, а также данные физикального, инструментального (например, ДСЛ) и лабораторного методов обследования [11].

Цель нашего исследования — оценка значения суммарного индекса тяжести (СИТ) и ИА для динамического наблюдения больных ССД с разным течением ИПЛ по данным КТВР.

Материал и методы

В исследование было включено 77 пациентов (72 женщины и 5 мужчин) с достоверным диагнозом ССД в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1980 г. [4]. Критерием включения в исследование было наличие ИПЛ, подтвержденного данными КТВР. Больные проспективно наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2006–2008 по 2010–2013 гг. Их возраст на момент включения составлял в среднем 46 ± 13 лет, давность заболевания от первого не-Рейно синдрома — $7,4\pm 6,6$ года, длительность наблюдения — 5 лет (59 ± 11 мес). У 24 пациентов была диффузная и у 53 — лимитированная форма ССД. Все больные получали соответствующее международным рекомендациям лечение сосудистыми, противовоспалительными и/или иммуносупрессивными препаратами [15].

КТВР органов грудной клетки была выполнена с использованием аппарата Light Speed VCT select, напряжение питания рентгеновской трубки составило 120 кВ,

толщина среза — 5 мм с реконструкцией 1,25, направление сканирования от головы к ногам. Исследование проводилось одним рентгенологом, который оценивал динамику изменений в легочной паренхиме как положительную (улучшение), отрицательную (ухудшение) или состояние без перемен (динамика отсутствует). Для оценки динамики ИПЛ учитывалось изменение следующих параметров:

- 1) воздушности легочной паренхимы;
- 2) выраженности ретикулярного интерстициального компонента;
- 3) размеров полостных образований;
- 4) выраженности бронхоэктатического компонента;
- 5) размеров зон «матового стекла»;
- 6) перибронхиального интерстиция.

Для оценки активности и тяжести заболевания использовали ИА и СИТ, которые определялись при включении в исследование и через 5 лет. Составляющие ИА клинические и лабораторные параметры оценивали в баллах, после чего вычисляли общий индекс активности ССД. Выраженность поражения кожи оценивали с помощью модифицированного кожного счета Rodnan, представляющего сумму баллов по 17 анатомическим участкам тела (лицо, грудь, живот, симметричные отделы конечностей), в каждом из этих участков оценивали степень уплотнения кожи в баллах (от 0 до 3), где 0 — уплотнение отсутствует, 1 — незначительное (кожа собирается в складку), 2 — умеренное (кожа плохо собирается в складку), 3 — значительное уплотнение (кожа не собирается в складку) [16].

Изменения со стороны кожных покровов (Δ кожи), синдрома Рейно (Δ сосудов), сердца и легких (Δ сердца/легких) за месяц, предшествующий госпитализации, выявлялись при опросе больного. Наличие склеродемы (плотный отек кистей), дигитальных некрозов и артрита определяли при осмотре. Исследование функции внешнего дыхания осуществляли с помощью аппарата Master Screen PFT фирмы Viasys. ДСЛ оценивали методом однократного вдоха и выражали в процентах от должных значений; нормальными значениями считали 80–120%. Уровень компонентов комплемента (С3 и/или С4) определяли в сыворотке крови пациента методом иммунонефелометрии на приборе Simens.

При анализе клинических проявлений ССД учитывалась тяжесть поражения по 9 индексам тяжести, разработанным Т.А. Medsger и соавт. [11]. Авторы предложили определять индексы тяжести общих симптомов и пораженных органов и систем по совокупности результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Для каждой системы индекс определяется по 4-балльной шкале: 0 — нет изменений, 1 — легкие, 2 — умеренные, 3 — выраженные, 4 — крайне тяжелые изменения. Оценку кожи, суставов и мышц проводят по клиническим параметрам, а также по результатам ультразвукового исследования (УЗИ). Для характеристики патологии легких используют данные функциональных легочных тестов, КТВР легких, оценка одышки по NYHA; функцию сердца оценивали по данным электрокардиографии и эхокардиографии. Заключение о вовлечении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) основано на жалобах больных и/или результатах эзофагогастродуоденоскопии. В последующем было предложено суммировать баллы для подсчета СИТ [17–19]. Максимальное

значение СИТ для всех систем составляет 36 баллов; чем больше сумма баллов, тем выше степень тяжести болезни. В нашей работе при оценке всех органов и систем с помощью индекса тяжести мы не регистрировали поражения почек, поэтому не включили данную систему в СИТ, и максимальное значение СИТ в нашем исследовании составило 32 балла.

Обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft, США). Для анализа значимости различий количественных показателей при нормальном распределении изучаемого параметра использовали t-критерий Стьюдента. Для анализа качественных данных использовали метод таблиц сопряженности с вычислением критерия Fisher. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Для объективизации изменений легочной паренхимы в динамике мы использовали КТВР органов грудной клетки, выполненную на одном аппарате, и ее результаты оценивались одним рентгенологом-экспертом. Анализ данных КТВР показал, что динамические изменения носили разнонаправленный характер. Положительная динамика (улучшение) была отмечена у 16 (21%) больных; в половине случаев (39 больных, 50%) отчетливых изменений за 5 лет не выявлено, и в 22 (29%) случаях наблюдалось прогрессирование ИПЛ. Возраст больных с положительной динамикой изменений в легких был достоверно меньше, чем в других группах (см. таблицу). При этом длительность заболевания и давность синдрома Рейно на момент включения в исследование достоверно не отличались от таковых в других группах ($p > 0,05$). Лимитированная форма превалировала во всех группах. Соотношение числа больных с диффузной и лимитированной формами было следующим: группа 1 — 1:7, группа 2 — 1:2, группа 3 — 1:1,75. Число больных, имевших антитела к СКЛ-70 на момент включения, было выше в группе 3, и только в этой группе оно возросло и стало через 5 лет достоверно выше, чем в группах 1 и 2 ($p = 0,004$ и $p = 0,02$ соответственно). На момент включения в исследование антицентромерные антитела (АЦА) выявлялись только в группах 1 и 2. Число больных, получавших циклофосфан, в конце наблюдения в группе 1 было достоверно ниже, чем в группе 3 ($p = 0,01$). Частота приема глюкокортикоидов (ГК) в трех группах не различалась, как на момент включения, так и в конце наблюдения.

Таким образом, в группу с положительной динамикой ИПЛ вошли пациенты более молодого возраста, у которых лимитированная форма встречалась в 7 раз чаще, чем диффузная, и реже, чем у остальных, выявлялись антитела к СКЛ-70. В группах без динамики и с отрицательной динамикой ИПЛ соотношение числа больных с лимитированной и диффузной формами составляло 2:1 и 1,75:1 соответственно. У пациентов с отрицательной динамикой антитела к СКЛ-70 встречались достоверно чаще, чем в других группах.

В общей когорте больных ИА за период наблюдения практически не изменился и составил в среднем $2,1 \pm 1,56$ в начале и $2,36 \pm 1,54$ в конце исследования ($p > 0,05$). При включении значения ИА в 1, 2 и 3-й группах существенно не различались (рис. 1).

За период наблюдения только у больных с отрицательной динамикой ИПЛ произошло достоверное увели-

Клиническая характеристика больных ССД в группах с разной динамикой ИПЛ

Клинические параметры	Группа 1 (n=16)	Группа 2 (n=39)	Группа 3 (n=22)
Возраст на момент включения, годы, M±δ	37,6±13,6	47,6±12,1	49,8±13,2
Длительность заболевания, годы, M±δ	5,3±4,3	7,8±7,1	8,1±6,8
Давность синдрома Рейно, годы, M±δ	7,2±6,2	9,7±9,9	9,3±8,1
Форма, n (%):			
лимитированная	14 (87,5)	26 (66,7)	14 (63,6)
диффузная	2 (12,5)	13 (33,3)	8 (36,4)
Антитела к СКЛ-70, n (%):			
исходно	5 (31)	18 (46)	13 (59)
через 5 лет	5 (31)	18 (46)	17 (85)
АЦА, n (%):			
исходно	4 (25)	10 (26)	0
через 5 лет	4 (25)	8 (22)	1 (4,5)
Лечение циклофосфаном, n (%):			
исходно	2 (12,5)	7 (20)	7 (31)
через 5 лет	4 (25)	12 (31)	12 (55)
Лечение ГК, n (%):			
исходно	11 (69)	27 (69)	18 (82)
через 5 лет	15 (94)	35 (90)	20 (91)

чение ИА ($p<0,04$), и среднее его значение в конце исследования было >3 баллов, что свидетельствует о повышении активности заболевания. В конце исследования средние значения ИА в группе 3 стали достоверно выше, чем в группах 1 и 2 ($p<0,01$ и $p<0,04$ соответственно). Таким образом, ухудшение рентгенологической картины в легких сопровождалось повышением общей активности заболевания.

СИТ для всей когорты пациентов за время наблюдения существенно не изменился и составил в среднем $6,5\pm2,5$ и $6,9\pm2,3$ соответственно на момент включения и в конце исследования (рис. 2).

На момент включения значения СИТ у наших больных не были высокими и достоверно нарастали за период наблюдения только в группе с отрицательной динамикой ИПЛ ($p=0,006$). Самые высокие значения СИТ через 5 лет были зарегистрированы в группе 3, а самые низкие — в группе 1. При этом СИТ в группе 3 через 5 лет стал достоверно выше, чем в группе 1 ($p=0,002$). Таким образом, повышение СИТ ассоциировалось с отрицательной динамикой по КТВР легких.

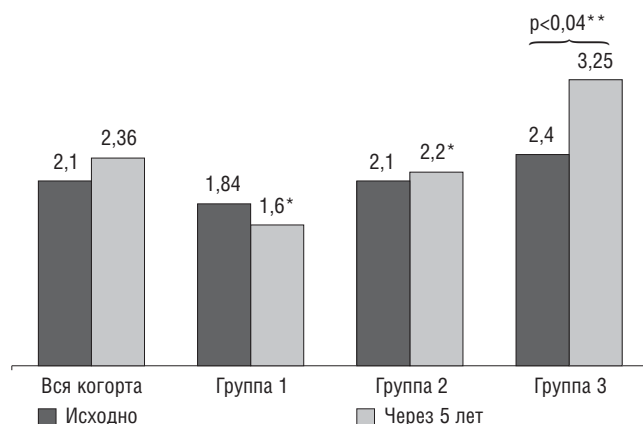


Рис. 1. Динамика индекса активности. * — $p<0,05$ по сравнению с группой 3; ** — $p<0,04$, достоверное увеличение индекса активности в группе 3

Наблюдалась прямая корреляция между СИТ и ИА как на момент включения, так и через 5 лет для всей когорты пациентов, коэффициент корреляции по R. Kendall составил 0,57 ($p<0,05$) и 0,53 ($p<0,05$), для второй группы — 0,51 ($p<0,05$) и 0,37 ($p<0,05$), для третьей — 0,67 ($p<0,05$) и 0,71 ($p<0,05$) соответственно. Только в первой группе ИА и СИТ не коррелировали между собой.

Таким образом, ИА и СИТ отражают динамику ИПЛ по данным КТВР. У пациентов с отрицательной динамикой было зафиксировано достоверное нарастание как ИА, так и СИТ. СИТ прямо коррелировал с ИА во всей когорте, а также у пациентов в группах без динамики и с отрицательной динамикой ИПЛ.

Обсуждение

Проведенная работа основана на анализе результатов 5-летнего наблюдения больных ССД с ИПЛ по данным КТВР. У 50% из них картина ИПЛ за этот период существенно не менялась по данным КТВР, у 21% отмечалась положительная и у 29% — отрицательная динамика. Больные с положительной динамикой ИПЛ были досто-

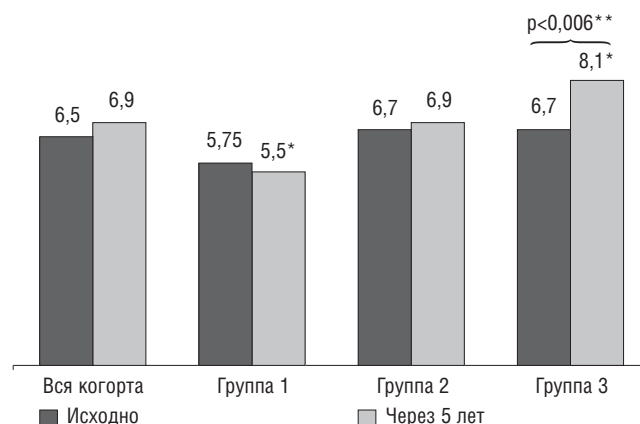


Рис. 2. Динамика суммарного индекса тяжести. * — $p<0,05$, достоверные различия между группами 1 и 3; ** — $p<0,006$, достоверное увеличение индекса активности в группе 3

верно моложе, чем остальные пациенты, лимитированная форма ССД у них встречалась в 7 раз чаще, чем диффузная, и реже, чем в других группах, выявлялись антитела к СКЛ-70. Это согласуется с данными других авторов: так, Н.Г. Гусева и соавт. [20] показали, что для больных ССД с поздним дебютом заболевания характерно развитие более тяжелой висцеральной патологии в первые 3 года болезни. В работах J.D. Reveille и соавт. [21] и G. Spencer-Green и соавт. [22] антитела к СКЛ-70 обнаруживались у 40% пациентов с диффузной, менее чем у 10% — с лимитированной формой и примерно у 45% больных с ИПЛ [21, 22]. По данным V.D. Steen и соавт. [23] и S. Jacobsen и соавт. [24], наличие этих антител ассоциировалось с тяжестью ИПЛ. В 2015 г. S. Wangkaew и соавт. [25] на тайской популяции показали, что диффузная форма ассоциируется с более тяжелыми изменениями в легких по данным КТВР, а мужской пол и наличие антител к СКЛ-70, при отсутствии АЦА, являлись предикторами развития ИПЛ у пациентов с ранней ССД.

ИА был апробирован на российской когорте пациентов в 2013 г. В проспективное 12-месячное исследование было включено 90 больных ССД, в том числе 8 мужчин. У 57 пациентов была лимитированная, у 23 — диффузная и у 10 — перекрестная форма заболевания. В этой группе изменение индекса за 1 год наблюдения достоверно отражало клинический статус пациента, как по оценке врача, так и по объективным данным. Таким образом, ИА оказался чувствительным показателем для оценки динамики статуса больных за год: сохранение высоких значений ИА сопровождалось прогрессированием патологического процесса и нарастанием клинической симптоматики [26]. В нашей работе была проведена оценка взаимосвязи ИПЛ с тяжестью ССД и ее активностью. Среднее значение ИА для всей когорты больных на момент включения было невысоким и не превышало 3 баллов. Через 5 лет значения ИА у больных с положительной динамикой ИПЛ и без динамики оставались низкими, и только в группе с отрицательной динамикой они достоверно увеличились и заболевание оценивалось как активное. Эти данные имеют значение для оценки эффективности проводимой терапии и своевременной ее коррекции. Выявление активности на ранней стадии заболевания является неблагоприятным прогностическим фактором. В работе S. Vettori и соавт. [27] пятилетняя выживаемость больных ССД выше при ИА <3 (96,6%), при ИА от 3 до 5 она составила 92%, а при ИА >5 — 83,1%. ИА

широко используются в работах последних лет. Так, A. Lanteri и соавт. [18] исследовали сывороточный уровень свободных легких цепей иммуноглобулинов у пациентов с ССД и его корреляции с активностью заболевания, используя индексы активности и тяжести. M.B. Budulgan и соавт. [28] оценивали взаимосвязь уровня сывороточного лептина с активностью ССД, а A. Olewicz-Gawlik и соавт. [29] — возможные взаимосвязи между сывороточным уровнем адипокинов и вовлечением внутренних органов (ИПЛ) у пациентов с ССД; в последнем случае уровень адипокинов обратно коррелировал с ИА ($p=0,04$) и прямо коррелировал с жизненной емкостью легких ($p=0,04$).

Наши пациенты на момент включения в исследование не имели высоких значений СИТ, что может отражать доброкачественность заболевания. Прогрессирование ИПЛ по данным КТВР сопровождалось достоверным нарастанием СИТ, в то время как в группах с положительной рентгенологической динамикой и без нее он существенно не менялся. В работе M. Radic и соавт. [30] показана взаимосвязь *Helicobacter pylori* с тяжестью ССД. При наличии этого микроорганизма изменения кожи, ЖКТ и сухожильно-связочного аппарата были достоверно более выражены, а СИТ был достоверно выше, чем при его отсутствии.

В нашей работе ИА и СИТ коррелировали между собой как на момент включения, так и через 5 лет во всей когорте пациентов: при отсутствии динамики ИПЛ и при отрицательной динамике, и только в группе с положительной динамикой такой корреляции не было. Отрицательная динамика ИПЛ по данным КТВР сопровождалась достоверным нарастанием ИА и СИТ.

Таким образом, ИА и СИТ могут использоваться для динамического наблюдения пациентов с ССД, отражая прогрессирование как ИПЛ, так и болезни в целом.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993. 65 с. [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodermicheskie sindromy* [Systemic scleroderma and pseudoscleroderma syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993. 65 p.].
2. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:940–4. doi: 10.1136/ard.2006.066068
3. Scussel-Lonzetti L, Loyal F, Raynauld JP, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:154–67. doi: 10.1097/00005792-200203000-00005
4. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581–90. doi: 10.1002/art.1780230510
5. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1583–90. doi: 10.1164/ajrccm.149.6.8004317
6. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2437–44. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U
7. Rubio-Rivas M, Royo C, Semion CP, et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:208–19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010
8. Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011 Mar;10(5):248–55. doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.012

9. Mouthon L, Bereane A, Brauner M, et al. Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclerodermie systemique. *Rev Mal Respir.* 2007;24:1035-46. doi: 10.1016/S0761-8425(07)92767-9
10. Steen VD, Conte C, Owens GR, et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1283-9. doi: 10.1002/art.1780370903
11. Medsger TA Jr, Silman AJ, Stehen VD, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol.* 1999;26:1117-67.
12. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21 Suppl 29:S42-6.
13. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al. European multicenter study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of a preliminary activity index. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:592-8. doi: 10.1136/ard.60.6.592
14. Della Rossa A, Valentini G, Bombardieri S, et al. European multicenter study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients of 19 centers. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:585-91. doi: 10.1136/ard.60.6.585
15. Kowal-Bielecka O, Landeve R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):620-9. doi: 10.1136/ard.2008.096677
16. Kahaleh MB, Sultany GL, Smith EA, et al. A modified scleroderma skin scoring method. *Clin Exp Rheumatol.* 1986;4:367-9.
17. Geirsson AJ, Wollheim FA, Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1117-22. doi: 10.1136/ard.60.12.1117
18. Lanteri A, Sobanski V, Langlois C, et al. Serum free light chains of immunoglobulins as biomarkers for systemic sclerosis characteristics, activity and severity. *Autoimmun Rev.* 2014 Sep;13(9):974-80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.07.003. Epub 2014 Jul 25.
19. Vanthuyne M, Smith V, de Langhe E, et al. The Belgian Systemic Sclerosis Cohort: correlations between disease severity scores, cutaneous subsets, and autoantibody profile. *J Rheumatol.* 2012 Nov; 39(11):2127-33. doi: 10.3899/jrheum.120283
20. Гусева НГ, Волков АВ, Старовойтова МН. Особенности клинических проявлений и течения системной склеродермии в зависимости от пола и возраста начала болезни. *Терапевтический архив.* 2004;(5):7-11 [Guseva NG, Volkov AV, Starovoitova MN. Features of clinical manifestations and course of systemic sclerosis depending on the sex and age of disease onset. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2004;(5):7-11 (In Russ.)].
21. Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology, Ad Hoc Committee on Immunological Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic laboratory tests: anti-centromere, Scl-70 and nucleolar antibodies. *Arthritis Care Res.* 2003 June; 49(3): 399-412. doi: 10.1002/art.11113
22. Spencer-Green G, Alter D, Welch HG. Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti-Scl-70 antibodies. *Am J Med.* 1997;103:242-8. doi: 10.1016/S0002-9343(97)00023-5
23. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:196-203. doi: 10.1002/art.1780310207
24. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, van et al. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1998;37:39-45. doi: 10.1093/rheumatology/37.1.39
25. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, et al. Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: inception cohort study. *Mod Rheumatol.* 2016 Jul;26(4):588-93. doi: 10.3109/14397595.2015.1115455. Epub 2015 Dec 23.
26. Старовойтова МН, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Использование международного индекса для оценки активности системной склеродермии. Современная ревматология. 2013;7(1):34-40 [Starovoitova MN, Ananyeva LP, Koneva OA, et al. Use of the international systemic sclerosis activity index. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(1):34-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2365
27. Vettori S, Cuomo G, Abignano G, et al. Impact of the European Scleroderma study group activity index on survival of systemic sclerosis patients from a single Italian center. *Clin Exp Rheum.* 2010;I Systemic Sclerosis World congress Abstr:10.
28. Budulgan M, Dilek B, Dag SB, et al. Relationship between serum leptin level and disease activity in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2014 Mar; 33(3):335-9. doi: 10.1007/s10067-013-2459-0
29. Olewicz-Gawlik A, Danczak-Pazdrowska A, Kuznar-Kaminska B, et al. Circulating adipokines and organ involvement in patients with systemic sclerosis. *Acta Rheumatol Port.* 2015 Apr-Jun;40(2):156-62.
30. Radic M, Kaliterna DM, Bonacin D, et al. Is Helicobacter pylori infection a risk factor for disease severity in systemic sclerosis? *Rheumatol Int.* 2013 Nov;33(11):2943-8. doi: 10.1007/s00296-012-2585-z

Вирусные гепатиты В и С как коморбидная патология при ревматических заболеваниях: анализ данных клиники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за 4 года

Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Цурган А.В., Абрамкин А.А., Воробьева Л.Д., Буханова Д.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: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Contact: Andrei Karateev; aekarateev@rambler.ru

Поступила 27.01.16

Инфицированность вирусами гепатита В и С (ВГВ и ВГС) является серьезной проблемой, существенно затрудняющей лечение больных ревматическими заболеваниями (РЗ), особенно в случае необходимости применения цитотоксических и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Цель исследования — оценить частоту инфицированности ВГВ и ВГС у больных РЗ, наблюдавшихся в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2011 по 2014 г.

Материал и методы. Проанализированы все истории болезни пациентов, госпитализированных в указанный срок. Проведена оценка инфицированности ВГВ (по наличию HBs-антигена) и ВГС (по наличию антител к ВГС).

Результаты и обсуждение. Общее число госпитализаций в клинику Института ревматологии за 4 года составило 16 553. ВГВ был выявлен у 0,33%, ВГС — у 0,74%, сочетание ВГВ и ВГС — у 0,03% (суммарно 1,1%) больных. Около половины больных получали цитотоксические препараты и глюкокортикоиды; 29,8% — ГИБП, преимущественно ритуксимаб. Умеренная и высокая активность хронического гепатита была отмечена у 4,9% больных, цирроз печени — у 2,7%. За период наблюдения у подавляющего большинства больных не отмечалось повышения уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

Заключение. Инфекция ВГВ и ВГС нередко выявляется у больных РЗ. Инфицированные больные и лица с хроническим вирусным гепатитом требуют тщательного наблюдения и решения вопроса о профилактической противовирусной терапии, особенно в случае назначения цитотоксических препаратов и ГИБП.

Ключевые слова: ревматические заболевания; вирус гепатита В; вирус гепатита С; хронический вирусный гепатит; цитотоксические препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Гонтаренко НВ, Цурган АВ и др. Вирусные гепатиты В и С как коморбидная патология при ревматических заболеваниях: анализ данных клиники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за 4 года. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):318–323.

VIRAL HEPATITIS B AND C AS COMORBIDITY IN RHEUMATIC DISEASES: ANALYSIS OF THE DATA OF THE V.A. NASONOVA RESEARCH INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY CLINIC OVER 4 YEARS

Karateev A.E., Gontarenko N.V., Tsurgan A.V., Abramkin A.A., Vorobyeva L.D., Bukhanova D.V.

Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection is a serious problem that substantially hinders the treatment of patients with rheumatic diseases (RD) particular when there is a need for using cytotoxic and biological agents (BAs).

Objective: to estimate the rate of HBV and HCV infection in RD patients followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology Clinic in 2011 to 2014.

Subjects and methods. All case histories of the RD patients hospitalized in the given period were analyzed. Infection with HBV and HCV was assessed from the presence of HBsAg and anti-HCV, respectively.

Results and discussion. There were a total of 16,553 admissions to the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology Clinic over 4 years. HBV and HCV were detected in 0.33 and 0.74%, respectively; their combination was found in 0.03% (a total of 1.1%) of the patients. About half of the patients took cytotoxic agents and glucocorticoids; 29.8% received BAs, mainly rituximab. Moderate and high chronic hepatitis activity was noted in 4.9% of the patients; liver cirrhosis was observed in 2.7%. Over the follow-up period, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels were not elevated in the vast majority of patients.

Conclusion. HBV and HCV infection is often detected in patients with RD. The infected patients and persons with chronic viral hepatitis require careful follow-up and the decision whether to perform prophylactic antiviral therapy when using cytotoxic agents and BAs.

Key words: rheumatic diseases; hepatitis B virus; hepatitis C virus; chronic viral hepatitis; cytotoxic agents; biological agents.

For reference: Karateev AE, Gontarenko NV, Tsurgan AV, et al. Viral hepatitis B and C as comorbidity in rheumatic diseases: Analysis of the data of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology Clinic over 4 years. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):318–323 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-318-323>

Вирусные гепатиты — угрожающая жизни и социально значимая патология, представляющая серьезную проблему для системы общественного здравоохранения [1]. Инфекция, вызванная вирусами гепатита В и С (ВГВ и ВГС), относится к числу наибо-

лее распространенных в современной популяции. По данным Всемирной организации здравоохранения, на сегодняшний день в мире насчитывается около 350 млн лиц, инфицированных ВГВ, и 130–150 млн инфицированных ВГС, что суммарно составляет

около 7% от общего числа жителей Земли. Распространенность гепатитов существенно различается в разных странах: она составляет <1% в Западной Европе и США и достигает 5–10% в Юго-Восточной Азии [2, 3].

У каждого десятого пациента, зараженного ВГВ, развивается хронический вирусный гепатит (ХВГ), осложнения которого — цирроз, печеночная недостаточность, варикозные кровотечения и аденокарцинома печени — приводят к ежегодной гибели более 750 тыс. человек. Гепатит, вызванный ВГС, в остром периоде протекает в большинстве случаев мягко или бессимптомно, однако хронизируется у большинства (около 80%) пациентов. Этот «ласковый убийца» становится причиной ежегодной гибели более 500 тыс. больных. Помимо осложнений ХВГ, ВГС может выступать в роли этиологического фактора при развитии широкого спектра аутоиммунных заболеваний, таких как криоглобулинемия, синдром Шегрена (СШ), поздняя кожная порфирия, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит и др., а также лимфопролиферативных заболеваний [2–4].

Значение проблемы ХВГ определяется не только тяжестью патологии и сложностью ее лечения. Принципиально важно, что больные ХВГ и бессимптомные носители вирусной инфекции представляют угрозу для окружающих — ведь именно инфицированные пациенты являются тем «резервуаром», из которого происходит заражение здоровых людей. Этот аспект является предметом особого контроля в медицинских учреждениях, поскольку одним из главных путей парентеральной передачи ВГВ и ВГС, к сожалению, остаются инвазивные лечебные и диагностические манипуляции [2, 3].

С точки зрения ревматолога, инфекция ВГВ и ВГС представляет собой очень серьезную коморбидную патологию. В первую очередь это связано с тем, что многие противоревматические препараты — глюкокортикоиды (ГК), цитотоксические средства и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — могут в определенной степени снижать противовирусный иммунитет

и способствовать обострению или реактивации инфекционного процесса [1, 5–7]. Это чревато не только более быстрым прогрессированием ХВГ, но и существенным повышением контагиозности, что определяется активной репликацией вируса и повышением концентрации жизнеспособных вирусов в тканях и биологических жидкостях. С другой стороны, ряд препаратов (в частности, цитотоксические средства и нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП) могут оказывать негативное влияние на функцию печени и способствовать развитию опасных осложнений, таких как печеночная недостаточность, у пациентов с активным ХВГ и циррозом.

В последнее время особенности ведения больных ревматическими заболеваниями (РЗ), инфицированных ВГВ и ВГС, стали предметом активного изучения, прежде всего в плане безопасности применения ГИБП. Однако в России имеются лишь единичные работы, посвященные изучению распространенности и клинических проявлений ХВГ у ревматологических пациентов.

Целью нашего исследования являлась оценка частоты выявления ВГВ и ВГС у больных РЗ, а также анализ ряда клинических параметров и особенностей терапии у данной категории пациентов.

Материал и методы

Настоящее исследование представляет собой ретроспективный анализ. В ходе работы из архива ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с целью последующего анализа были выбраны все истории болезни, в которых было отмечено инфицирование пациентов ВГВ и ВГС. Факт инфицированности подтверждался наличием поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) и антител к ВГС (анти-НСV): эти показатели определялись у всех госпитализированных больных. В ходе анализа учитывались следующие параметры: пол, возраст, число госпитализаций за период наблюдения, основной диагноз, вирусологический диагноз, параметры активности гепатита, вирусологический статус — штамм, вирусная нагрузка (если оценивались), лечение основного РЗ, динамика биохимических показателей (на момент поступления и в конце госпитализации). Полученные данные были внесены в компьютерную базу и подвергнуты последующей статистической обработке с использованием программы SPSS 17.0. Средние значения количественных значений в нашей работе представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Всего за 2011–2014 гг. было проведено 242 госпитализации больных, инфицированных ВГВ и/или ВГС. Общее число больных составило 182 (мужчины — 37,4%, женщины — 62,6%, средний возраст — $47,5 \pm 14,4$ года), из которых 147 госпитализировались за этот период 1 раз, 20 — 2 раза, 9 — 3 раза, 4 — 4 раза, 1 — 5 раз и 1 — 6 раз.

Это были пациенты с различными нозологическими формами (табл. 1), наиболее часто — с ревматоидным артритом (РА), остеоартрозом (ОА), системной красной волчанкой (СКВ), спондилоартритами (СПА) и системной склеродермией (ССД).

Общее число госпитализаций в клинику Института за указанные 4 года составило 16 553. ВГВ был выявлен у 0,33%, ВГС — у 0,74%, сочетание ВГВ и ВГС — у 0,03% (суммарно — 1,1%) госпитализированных больных.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Показатель	Число больных, n (%)
Диагноз:	
РА	48 (26,4)
СПА	22 (12,1)
ОА	29 (15,9)
СКВ	23 (12,6)
ССД	20 (11,0)
подагра	7 (3,8)
болезнь Шегрена	6 (3,2)
криоглобулинемический васкулит	11 (6,0)
другие	16 (8,8)
Инфекция:	
ВГВ	54 (29,7)
ВГС	123 (67,6)
сочетание ВГВ и ВГС	5 (2,7)
Активность гепатита:	
низкая	43 (23,6)
умеренная	7 (3,8)
высокая	2 (1,1)
не определена	111 (61,0)
носительство	19 (10,4)
Цирроз печени	5 (2,7)
Противовирусное лечение (в анамнезе)	12 (6,6)

К сожалению, активность ХВГ и вирусная нагрузка не определялись у большинства больных. Умеренная/высокая активность гепатита отмечена у двух больных с ХВГ типа В, у 6 больных с гепатитом С и у одного — с гепатитом В+С. Все случаи цирроза были отмечены у больных с гепатитом С. Вирусная нагрузка определялась лишь у 23 больных и составляла от $1,6 \cdot 10^3$ до $6,5 \cdot 10^9$ копий на 1 мл. Указание на проведение специфической противовирусной терапии удалось найти лишь у единичных пациентов (6,6%).

В период госпитализации всем пациентам проводилась активная противоревматическая терапия (табл. 2). Почти половина из них получали ГК и синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), а почти 30% — ГИБП, в основном ритуксимаб.

Больным с умеренной/высокой активностью гепатита в пяти случаях были назначены цитотоксические препараты, в двух случаях — ритуксимаб, в одном — инфликсимаб. Нимесулид или диклофенак были назначены 14 больным, имевшим диагноз ХВГ, причем в двух случаях имела умеренная активность гепатита, а у пяти больных уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) как минимум в 2 раза превышал верхнюю границу нормы (ВГН).

«Гепатопротекторы» (препараты фосфолипидов, урсодезоксихолевая кислота, адеметионин) в период госпитализации получали 52 (48,8%) пациента.

За период наблюдения (время госпитализации), который в подавляющем большинстве случаев составлял около 2–4 нед, не было отмечено значимого изменения уровней АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ), а также щелочной фосфатазы (ЩФ; рис. 1).

У подавляющего большинства больных на момент госпитализации не отмечалось повышения содержания АЛТ — фермента, динамика концентрации которого является важнейшим показателем гепатоцеллюлярного повреждения. Лишь у 11,6% исходно отмечалось значимое (т. е. более чем в 2 раза в сравнении с ВГН) повышение уровня АЛТ. На момент выписки пропорция больных с повышением содержания АЛТ не изменилась (рис. 2).

Повышение концентрации АЛТ более чем в 2 раза по сравнению с ВГН в период госпитализации отмечалось у 8 больных. У 5 из них оно развилось на фоне применения цитотоксических средств и/или ГИБП: два случая отмечалось на фоне использования комбинации ритуксимаба и циклофосфамида, по одному — при назначении ритуксимаба, лейкерана и циклофосфамида.

Повышение уровня АЛТ более чем в два раза по сравнению с ВГН было также отмечено у двух больных, получавших НПВП: по одному случаю, связанному с приемом нимесулида и диклофенака.

Очень важно, что повышение содержания АЛТ ни в одном случае не достигало очень высоких значений (превышение ВГН более чем в 10 раз); никто из наблюдавшихся пациентов не имел клинически выраженных проявлений патологии печени — желтухи, признаков печеночной недостаточности, кровотечения из варикозно-расширенных вен желудочно-кишечного тракта.

Обсуждение

Судя по полученным данным, частота инфицированности ВГВ и ВГС у российских больных РЗ относительно невелика — 0,33 и 0,74% (смешанная инфекция —

у 0,03%). Такая частота в большей степени соответствует распространенности этих инфекций в странах Западной Европы [2,3]. Конечно, едва ли следует рассматривать данные, полученные при анализе госпитализаций в один медицинский центр, как истинный «срез» российской

Таблица 2 Лечение основного РЗ (на 242 госпитализации)

Препараты	Число больных, n (%)
НПВП:	
всего	127 (52,5)
диклофенак	30 (12,4)
нимесулид	37 (15,3)
мелоксикам	17 (7,0)
другое	43 (17,8)
ГК	117 (48,3)
БПВП:	
метотрексат	42 (17,4)
лефлуномид	6 (2,5)
азатиоприн	9 (3,7)
циклофосфамид	16 (6,6)
микофенолата мофетил	5 (2,1)
циклоспорин	3 (1,2)
плавкенил	17 (7,0)
сульфасалазин	4 (1,6)
ГИБП:	
всего	72 (29,8)
ритуксимаб	50 (4,5)
инфликсимаб	7 (0,6)
адалимуаб	6 (0,5)
этанерцепт	3 (0,3)
абатацепт	6 (0,5)

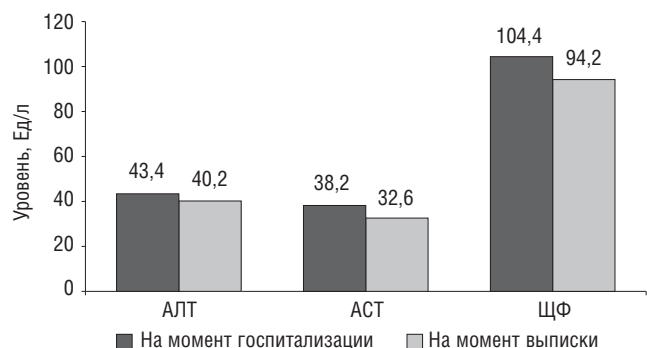


Рис. 1. Динамика уровней АЛТ, АСТ и ЩФ у больных РЗ, инфицированных ВГВ и ВГС (наблюдение в течение 2 нед)

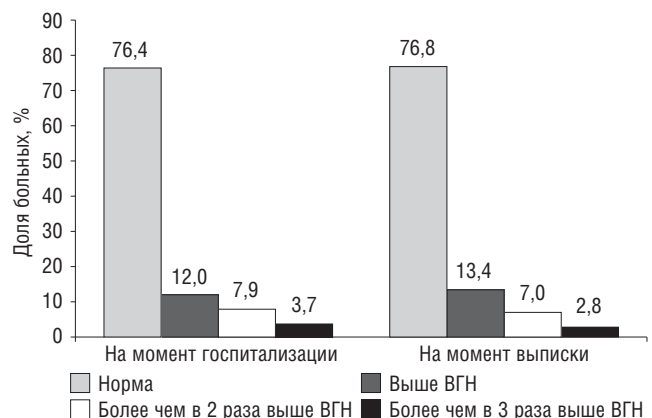


Рис. 2. Динамика уровня АЛТ в период госпитализации

популяции больных РЗ. Нельзя исключить определенное занижение истинной частоты инфицированности, что может быть связано с несколькими факторами. Так, в специализированную ревматологическую клинику редко поступают больные с клинически выраженным активным ХВГ и декомпенсированным циррозом печени из-за технических сложностей ведения такой категории пациентов. Лица с подобной коморбидной патологией обычно проходят лечение в многопрофильных медицинских стационарах. Это же касается такой группы пациентов с высокой инфицированностью ВГВ и ВГС, как лица с наркотической зависимостью. Также следует отметить, что оценка частоты ВГВ в нашем исследовании опиралась на выявление HBsAg, но при этом из анализа могут выпадать больные со «скрытым» ХВГ типа В, вызванным мутантными формами вируса, которые не синтезируют поверхностный антиген. Диагностика этой формы инфекции ВГВ основывается на определении специфических антител и ДНК вируса с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), что не входило в объем скрининга у наших пациентов [8].

К сожалению, мы не можем сопоставить наши результаты с популяционной распространенностью ВГВ и ВГС в России — нам не удалось найти четких данных по этому вопросу. С другой стороны, заболеваемость ХВГ, косвенно отражающая распространенность инфицирования, в России не столь велика. В 2000 г. все формы вирусной инфекции (включая острый и хронический гепатит, а также носительство вирусов), составили для ВГВ 152,4, для ВГС — 150,8 на 100 тыс. жителей, т. е. 0,15% для каждого патогена [9]. По официальным данным, в 2014 г. заболеваемость для ХВГ типа В составила 11,26, для ХВГ типа С — 39,54 на 100 тыс. населения [10].

Вообще данные о распространенности ВГВ и ВГС у больных РЗ противоречивы и полностью зависят от изучаемой популяции. Одной из последних работ, в которых проводилась такая оценка, стало международное исследование коморбидности при РА — COMORA. В этом исследовании приняли участие врачи из 17 стран (суммарно 3920 больных); распространенность ВГВ составила примерно 3%, ВГС — около 2% [11]. Такая частота представляется достаточно высокой, но это может быть связано с участием в COMORA стран с большой популяционной распространенностью вирусных гепатитов. Например, в работе ученых из Египта было показано, что среди 157 больных РЗ, обследованных в Каирском университетском госпитале, 18,5% имели антитела к ВГС [12]. Совершенно иные данные были получены во французской когорте больных с ранним артритом (исследование ESPOIR, n=813). ВГС был выявлен у 7 (0,86%), а ВГВ — лишь у одного пациента (0,12%) [13].

Интересным представляется вопрос о соотношении инфицированности ВГВ и ВГС у пациентов с РЗ и популяции в целом. Вполне возможно, что распространенность инфицированных лиц может быть выше среди страдающих РЗ, поскольку некоторые из нозологических форм ассоциируются с вирусными инфекциями. Не вызывает сомнения связь СШ и ВГС. Так, испанские ученые Р. Brito-Zegon и соавт. [14], выявили антитела к ВГС у 13,4% из 783 наблюдавшихся ими пациентов с СШ. Определенная связь отмечается между ВГС и развитием РА. Это демонстрирует масштабное исследование ученых из Тайваня F. Su и соавт. [15], которые срав-

нили частоту этого заболевания у 35 652 пациентов, инфицированных ВГВ, 10 253 с ВГС и 3987 с ВГВ и ВГС, а также 199 568 неинфицированных лиц в качестве контроля. Риск развития РА у инфицированных ВГС оказался в два раза выше: относительный риск (ОР) составил 2,03 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,27–3,22]. В то же время инфицированность ВГВ никак не сказалась на частоте РА.

В нашей работе мы отметили, что противоречивая терапия активно проводится больным, инфицированным ВГВ и ВГС, в том числе лицам, у которых имеются признаки ХВГ, такие как повышение уровней АЛТ и АСТ, а также определяемая вирусная нагрузка. При этом имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить, что любая иммуносупрессивная терапия, к которой можно отнести применение метотрексата, циклофосфида и ГК, увеличивает риск реактивации ВГВ. Эта проблема стала особенно актуальной для ревматологии в последнее десятилетие в связи с широким внедрением в клиническую практику ГИБП [1]. Так, четко доказано влияние ингибиторов фактора некроза опухоли α и CD20 на прогрессирование ХВГ типа В. R. Perez-Alvarez и соавт. [16] представили систематический анализ случаев назначения ингибиторов ФНО α 257 больным, позитивным по HBsAg или антителам к сог-антигену (анти-HBc), т. е. пациентам с ХВГ, носителям ВГВ или перенесшим эту инфекцию. Всего было отмечено 44 эпизода обострений ХВГ, причем четверо больных умерли от острой печеночной недостаточности. Следует отметить, что профилактическая противовирусная терапия значительно снижала число рецидивов. При наличии и отсутствии такого лечения их доля составила 23 и 62% соответственно ($p=0,003$). Следует отметить, что максимальное число случаев обострения ХВГ было зафиксировано при использовании инфликсимаба, минимальное — при назначении этанерцепта.

Столь же серьезные данные были показаны A. Evens и соавт. [17], которые провели метаанализ применения ритуксимаба у пациентов, позитивных по анти-HBc, и обзор случаев обострения ХВГ типа В (по данным FDA) при использовании ритуксимаба (всего 183 больных). Оказалось, что риск реактивации инфекции у больных с анти-HBc при использовании ритуксимаба в сравнении со схемами лечения без ритуксимаба был выше почти в 6 раз — отношение шансов (ОШ) составило 5,73 (95% ДИ 2,01–16,33).

Очень неприятно, что на фоне противоречивой терапии могут возникать (правда, достаточно редко) эпизоды реактивации ВГВ в тех случаях, когда эта инфекция представляется полностью искорененной. Речь идет о больных с отсутствием HBsAg, отрицательным результатом ПЦР и наличием анти-HBc, свидетельствующих о формировании противовирусного иммунитета. S. Mori и соавт. [18] провели анализ частоты реактивации ВГВ у таких больных, 712 из них получали ГИБП и 327 — синтетические БПВП. Число рецидивов ВГВ составило 12 при использовании ГИБП (в 7 случаях применялся этанерцепт и в трех — тоцилизумаб) и 10 при назначении БПВП (4 — при приеме метотрексата и 4 — циклофосфида), всего 1,7 и 3,2%.

Недавно были предложены клинические рекомендации по ведению пациентов, инфицированных ВГВ и нуждающихся в иммуносупрессивной терапии. Со-

гласно этим работам, важнейшим элементом контроля здесь следует считать тщательное обследование больных перед началом лечения и определение риска. Наличие HBsAg, даже при отсутствии признаков репликации (по ПЦР) или при низкой вирусной нагрузке, ассоциируется с очень большой вероятностью рецидива ХВГ. Применение ГИБП или иммуносупрессивных средств, особенно в комбинации с ГК, связано с высоким, а только иммуносупрессоров или ГК — с умеренным риском реактивации ВГВ. Соответственно при наличии HBsAg (даже в отсутствие вирусной нагрузки) назначение ГИБП, иммуносупрессивных средств в комбинации с ГК возможно только на фоне противовирусного лечения (ламивудин, тенофовир или энтекавир). Если HBsAg не выявляется и ПЦР отрицательна, а есть лишь анти-HBc, можно ограничиться наблюдением и контролем, включающим обязательную оценку вирусной нагрузки в динамике. Если же ПЦР положительна, т. е. несмотря на отсутствие «поверхностного антигена» ВГВ жизнеспособен, безопасное лечение ГИБП, иммуносупрессивными препаратами и ГК возможно лишь на фоне противовирусной терапии [19, 20].

Реактивация ВГС на фоне приема противоревматических средств является однозначно менее серьезной проблемой. Так, по данным М. Rompili и соавт. [21], применение ингибиторов ФНО α у 216 больных с ВГС (медиана продолжительности наблюдения — 1,2 года, 260 пациенто-лет) привело к развитию поражения печени, потребовавшего отмены ГИБП, всего в трех случаях (1,4%). Имеются данные небольшого рандомизированного контролируемого исследования, в котором 29 больных с «легким» ХВГ типа С в течение 54 нед получали метотрексат или комбинацию метотрексата и этанерцепта. За период наблюдения не отмечено ни одного случая обострения ХВГ; не было значимой динамики уровней АЛТ и АСТ, а также нарастания вирусной нагрузки [22].

Весьма наглядны данные М. Merli и соавт. [23], представивших результаты наблюдения 535 больных с В-клеточными лимфомами и гепатитом С. Все больные получали активную химиотерапию, причем 255 — ритуксимаб (252 — в режиме R-СНОР и трое — в виде монотерапии). Средний срок наблюдения за больными составил 2 года. Суммарно не было отмечено достоверной разницы в частоте гепатотоксических реакций у пациентов, получавших и не получавших ритуксимаб: 16 и 14% соответственно.

Несмотря на благоприятные данные в отношении возможности относительно безопасного применения БПВП и ГИБП у лиц, инфицированных ВГС, осторожность в этой ситуации все же необходима. Этим соображением руководствовались создатели рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению РА. Они указывают, что не следует использовать ингибиторы ФНО α у лиц с ХВГ типа С, не получающих противовирусную терапию [24].

В нашем исследовании было показано, что использование цитотоксических препаратов и ГИБП не приводило к явному обострению ХВГ у подавляющего большинства пациентов. У части из них отмечалось повышение уровня АЛТ, однако оно никогда не достигало очень высоких значений и не сопровождалось клиническими признаками поражения печени. С другой стороны, едва ли столь крат-

ковременное наблюдение может позволить оценить реальное влияние противоревматической терапии на реактивацию вирусной инфекции.

Тревожным представляется тот факт, что подавляющее большинство наших больных, даже имевших признаки активного ХВГ, не получали адекватной противовирусной терапии. Проблема здесь, очевидно, определяется недостаточным взаимодействием, которое совершенно необходимо при ведении пациентов с сочетанием РЗ и вирусных инфекций, между ревматологами, гастроэнтерологами и инфекционистами.

Обсуждая результаты нашего исследования, следует остановиться на еще одном немаловажном аспекте противоревматической терапии. Речь идет о назначении НПВП, особенно потенциально гепатотоксичных (диклофенак и нимесулид), больным ХВГ [25–27]. Следует отметить, что инструкция по использованию этих лекарств не запрещает их применение у лиц, инфицированных ВГВ и ВГС, кроме тех случаев, когда имеются признаки печеночной недостаточности. Нам не удалось найти в медицинской литературе данных, касающихся риска гепатотоксических реакций у больных с ХВГ, которые получали НПВП [28, 29]. Более того, НПВП рассматриваются как важный элемент терапии артрита, ассоциированного с вирусной инфекцией, в том числе ВГС [30, 31]. Но применение диклофенака и нимесулида у больных с исходным повышением уровней трансаминаз представляется неоправданно рискованным. На это указывают эпизоды нарастания уровня АЛТ у пациентов, получавших эти препараты. Хотя ни у кого из обследованных больных не наблюдалось жизнеугрожающих осложнений, таким пациентам, по-видимому, следует контролировать уровни печеночных ферментов, поскольку негативная динамика этих показателей может указывать на повышение риска развития серьезных гепатотоксических реакций.

Таким образом, наши данные подтверждают, что ВГВ- и ВГС-инфекция у больных РЗ — нередкая коморбидная патология, существенно осложняющая проведение противоревматической терапии. Далеко не все российские ревматологи уделяют должное внимание этой проблеме. Необходимо дальнейшее совершенствование системы контроля инфицированности ВГВ и ВГС, а также течения ХВГ у лиц, нуждающихся в приеме цитотоксических препаратов, ГИБП и ГК. Эта система должна включать обязательный анализ широкого спектра вирусологических показателей (включая вирусную нагрузку) и проведение профилактической противовирусной терапии у больных с высоким риском реактивации ВГВ и ВГС. Необходимы также клинические и эпидемиологические исследования для изучения влияния длительной противоревматической терапии на течение ХВГ.

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

- Белов БС, Лопаткина ТН, Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит и хронические вирусные гепатиты: проблемы и перспективы. Российский медицинский журнал. 2012;30:1493-8 [Belov BS, Lopatkina TN, Nasonov EL. Rheumatoid arthritis and chronic viral hepatitis: problems and prospects. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal*. 2012;30:1493-8 (In Russ.)].
- Доступно по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>].
- Доступно по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>].
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
- Vassilopoulos D, Calabrese LH. Management of rheumatic disease with comorbid HBV or HCV infection. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:348-57. doi: 10.1038/nrrheum.2012.63
- Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis*. 2013 May;33(2):167-77. doi: 10.1055/s-0033-1345722. Epub 2013 Jun 8.
- Cansu DU, Kalifoglu T, Korkmaz C. Short-term course of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease-modifying antirheumatic drugs without antiviral prophylaxis. *J Rheumatol*. 2008;35:421-4.
- Юшук НД, Климова ЕА, Знойко ОО и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010;(6):4-60 [Yushchuk ND, Klimova EA, Znoiko OO, et al. Minutes of the diagnosis and treatment of patients with viral hepatitis B and C. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2010;(6):4-60 (In Russ.)].
- Шаханова ИЛ, Радута ОИ. Вирусные гепатиты в России: официальная статистика и экономические потери. Вирусные гепатиты. 2001;18(6):23-5 [Shakhanova IL, Raduta OI. Viral hepatitis in Russia: the official statistics and economic losses. *Virusnye Gepatity*. 2001;18(6):23-5 (In Russ.)].
- Доступно по ссылке: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=2938 [Available from: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=2938].
- 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 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223. Epub 2013 Oct 4.
- El Garf A, El Zorkany B, Gheith R, et al. Prevalence and clinical presentations of hepatitis C virus among patients admitted to the rheumatology ward. *Rheumatol Int*. 2012 Sep;32(9):2691-5. doi: 10.1007/s00296-011-2014-8. Epub 2011 Jul 27.
- Guennoc X, Narbonne V, Jousse-Joulin S, et al. Is screening for hepatitis B and hepatitis C useful in patients with recent-onset polyarthritis? The ESPOIR cohort study. *J Rheumatol*. 2009 Jul;36(7):1407-13. doi: 10.3899/jrheum.081308. Epub 2009 Jun 16.
- Brito-Zeron P, Gheitis H, Retamozo S, et al. How hepatitis C virus modifies the immunological profile of Sjögren syndrome: analysis of 783 patients. *Arthritis Res Ther*. 2015 Sep 10;17:250. doi: 10.1186/s13075-015-0766-3
- Su F, Wu C, Sung F, et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with the development of rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One*. 2014 Nov 21;9(11):e113579. doi: 10.1371/journal.pone.0113579. eCollection 2014.
- Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:359-71. doi: 10.1097/MD.0b013e3182380a76
- Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol*. 2011;22:1170-80. doi: 10.1093/annonc/mdq583
- Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol*. 2015 Sep 28;21(36):10274-89. doi: 10.3748/wjg.v21.i36.10274
- Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:209-19. doi: 10.1038/nrgastro.2013.216
- Lim R, Holt A. Hepatitis B and C prophylaxis in patients receiving chemotherapy. *Viral Hepat Pract*. 2014 Jul 1;6(1):10-3.
- Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7867-73. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7867
- Iannone F, La Montagna G, Bagnato G, et al. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. *J Rheumatol*. 2014;41:286-92. doi: 10.3899/jrheum.130658
- Merli M, Visco C, Spina M, et al. Outcome prediction of diffuse large B-cell lymphomas associated with hepatitis C virus infection: a study on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica*. 2014;99:489-96. doi: 10.3324/haematol.2013.094318
- Singh J, Saag K, Bridges S, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/acr.22783. Epub 2015 Nov 6.
- Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc*. 2014 Jan;89(1):95-106. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016
- Banks AT, Zimmerman HJ, Ishak KG, Harter JG. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology*. 1995;22:820-7. doi: 10.1002/hep.1840220320
- Lee CH, Wang JD, Chen PC. Increased risk of hospitalization for acute hepatitis in patients with previous exposure to NSAIDs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Jul;19(7):708-14. doi: 10.1002/pds.1966
- Anelli MG, Scioscia C, Grattagliano I, Lapadula G. Old and new antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity. *Ther Drug Monit*. 2012 Dec;34(6):622-8. doi: 10.1097/FTD.0b013e31826a6306
- Teoh NC, Farrell GC. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis*. 2003 May;7(2):401-13. doi: 10.1016/S1089-3261(03)00022-9
- Palazzi C, Olivieri I, Cacciatori P, et al. Management of hepatitis C virus-related arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Jan;6(1):27-34. doi: 10.1517/14656566.6.1.27
- Zuckerman E, Yeshurun D, Rosner I. Management of hepatitis C virus-related arthritis. *BioDrugs*. 2001;15(9):573-84. doi: 10.2165/00063030-200115090-00002

Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров

Александрова Е.Н.¹, Новиков А.А.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, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2



Е.Н. Александрова – заведующая лабораторией клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



А.А. Новиков – ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. биол. наук



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

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.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 Николаевна Александрова;
irramnlab@yandex.ru

Contact: Elena Aleksandrova;
irramnlab@yandex.ru

Поступила 10.05.16

Достижения лабораторной медицины начала XXI в., обусловленные разработкой и быстрым внедрением в практику инновационных молекулярно-клеточных технологий, способствовали увеличению диагностической чувствительности и специфичности лабораторных тестов и существенному расширению спектра исследуемых биомаркеров в ревматологии. В последнее десятилетие для определения биомаркеров ревматических заболеваний (РЗ) в крови, синовиальной жидкости, моче, биоптатах синовиальной оболочки, почек и других пораженных тканей применяют высокотехнологичные автоматизированные аналитические системы с использованием как «классических» униплексных методов иммунохимического анализа (непрямая реакция иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ, иммуноблот, иммунодот, иммунонефелометрия, хемилюминесцентный иммунный анализ, радиоиммуноанализ), так и мультиплексных диагностических платформ на основе ДНК-, РНК-, белковых и клеточных микрочипов, полимеразной цепной реакции, проточной цитометрии, масс-спектрометрии.

Современная генерация молекулярных и клеточных биомаркеров (аутоантитела, острофазовые белки воспаления, цитокины, хемокины, маркеры активации сосудистого эндотелия, иммуноглобулины, компоненты системы комплемента, субпопуляции лимфоцитов, продукты метаболизма костной и хрящевой ткани, внутриклеточные сигнальные молекулы, протеазы, генетические, эпигенетические, транскриптомные маркеры) является важным инструментом для профилактики, ранней диагностики, оценки активности, скорости прогрессирования, клинико-лабораторных субтипов РЗ, прогнозирования эффективности терапии и риска развития нежелательных реакций на фоне лечения.

Расшифровка ключевых патогенетических механизмов РЗ позволила идентифицировать молекулярные и клеточные биомаркеры, которые могут быть использованы в качестве терапевтических «мишеней». В настоящее время для лечения РЗ успешно применяются генно-инженерные биологические препараты (моноклональные антитела и гибридные белковые молекулы), селективно ингибирующие провоспалительные цитокины и мембранные молекулы, опосредующие патологическую активацию иммунокомпетентных клеток. К альтернативным методам терапии РЗ относится использование низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, подавляющих активность тирозинкиназ. Важным направлением терапии РЗ является восстановление иммунологической толерантности и коррекция аутоиммунных нарушений с помощью аутологических гемопоэтических стволовых клеток, мезенхимальных стромальных клеток, аутологических толерогенных дендритных клеток, Т- и В-регуляторных клеток, генной терапии, пептидных антигенов. Перспективы лабораторной диагностики РЗ связаны с необходимостью гармонизации и стандартизации современных методов определения аутоантител, поиском и клинической валидацией новых протеомных, транскриптомных и геномных биомаркеров.

Ключевые слова: ревматические заболевания; униплексные и мультиплексные методы лабораторной диагностики; геномика; транскриптомика; протеомика; молекулярные и клеточные биомаркеры; патогенетические, диагностические, предиктивные, прогностические, фармакодинамические, протективные биомаркеры.

Для ссылки: Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):324–338.

CURRENT APPROACHES TO THE LABORATORY DIAGNOSIS OF RHEUMATIC DISEASES: ROLE OF MOLECULAR AND CELLULAR BIOMARKERS

Aleksandrova E.N.¹, Novikov A.A.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Laboratory medicine in the early 21st century has achieved advances due to the development and prompt practical introduction of innovative molecular cell technologies, which have assisted in increasing the diagnostic sensitivity and specificity of laboratory tests and in substantially expanding the spectrum of study biomarkers in rheumatology. High-technology automated analytical systems using both classical uniplex methods for immunochemical analysis (indirect immunofluorescence test, enzyme immunoassay, immunoblotting, immunodot assay, immunonephelometry, chemiluminescence immunoassay, and radioimmunoassay) and multiplex diagnostic platforms based on DNA, RNA, protein and cellular microchips, polymerase chain reaction, flow cytometry, and mass spectrometry have been used in the past decade to determine biomarkers of rheumatic diseases (RD) in blood, synovial fluid, urine, biopsy specimens of the synovial membrane, kidney, and other affected tissues.

Present-day generation of molecular and cellular biomarkers (autoantibodies, acute-phase inflammatory proteins, cytokines, chemokines, vascular endothelial activation markers, immunoglobulins, complement components, lymphocyte subpopulations, osseous and cartilaginous tissue metabolic products, intracellular signaling molecules, proteases, and genetic, epigenetic, and transcriptomic markers) is an important tool for prevention, early diagnosis, assessment of disease activity, progression rate, clinical laboratory subtypes of RD, prediction of the efficiency of therapy and the risk of adverse events during treatment. Deciphering of the key pathogenetic mechanisms of RD could identify the molecular and cellular biomarkers that might be used as therapeutic targets. Biologicals (monoclonal antibodies and hybrid protein molecules) that selectively inhibit proinflammatory cytokines and membrane molecules mediating the pathological activation of immunocompetent cells are successfully used to treat RD today.

The alternative therapies of RD include the use of low-molecular-weight chemically synthesized agents that suppress the activity of tyrosine kinases. The important area of this therapy is to restore immunological tolerance and to correct autoimmune disorders by means of autologous hematopoietic stem cells, mesenchymal stromal cells, autologous tolerogenic dendritic cells, regulatory T and B cells, gene therapy, and peptide antigens. The prospects for the laboratory diagnosis of RD are associated with the necessity of harmonizing and standardizing the current methods to determine autoantibodies and with the search for and clinical validation of novel proteomic, transcriptomic, and genomic biomarkers.

Key words: rheumatic diseases; uniplex and multiplex methods for laboratory diagnosis; genomics; transcriptomics; proteomics; molecular and cellular biomarkers; pathogenetic, diagnostic, predictive, prognostic, pharmacodynamics, protective biomarkers.

For reference: Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: Role of molecular and cellular biomarkers. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):324-338 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-324-338>

Анализ мировых тенденций развития медицинской науки показывает, что бурный прогресс ревматологии в XXI в. тесно связан с формированием трансляционной, предсказательной, профилактической, персонализированной и доказательной биомедицины, основанной на молекулярных и клеточных методах диагностики, лечения и профилактики заболеваний человека [1, 2].

- *Трансляционная медицина* — быстрое внедрение результатов фундаментальных исследований в медицинскую практику.
- *Предсказательная медицина* — прогнозирование развития заболевания у пациента на основе исследования индивидуальных особенностей его генома, протеома, метаболома, микробиома и др.
- *Профилактическая медицина* — выявление доклинических признаков заболевания на основе анализа лабораторных биомаркеров.
- *Персонализированная медицина* — интегральная медицина, включающая разработку персонализированных средств диагностики, лечения, прогнозирования и профилактики заболевания на основе геномики, транскриптомики и протеомики.
- *Доказательная медицина* — использование в клинической практике объективных, научно обоснованных, эффективных, безопасных и экономически обоснованных подходов к диагностике и лечению в каждом конкретном случае.

Определяющую роль в реализации системного биомедицинского подхода к изучению болезней человека играют высокопроизводительные и информативные «-омики»-технологии, к которым относятся: *геномика* (идентификация всех генов и мутаций, приводящих к наследственным заболеваниям или предрасположенности к ним); *эпигеномика* (анализ ДНК-белковых взаимодействий, метилирования, ацетилирования, убиквитинирования, фосфорилирования белков); *транскриптомика* (идентификация всех матричных — (м) — РНК, кодирующих белки; определение ко-

личества мРНК и закономерностей экспрессии всех генов, кодирующих белки у данного человека в данный момент времени); *РНОмика* (идентификация всех некодирующих РНК — микро-РНК — и измерение их изменений у данного человека в конкретных условиях); *протеомика* (идентификация качественного и количественного состава белков); *метаболомика* (идентификация всех малых молекул, метаболитов в клетках, тканях, органах, биологических жидкостях у данного человека в конкретных условиях) [3].

В последние годы методы молекулярной и клеточной биологии (молекулярная диагностика, молекулярная инженерия, клеточные технологии и тканевая инженерия) входят в десятку наиболее «горячих» исследовательских фронтов в области клинической медицины и биологических наук и имеют приоритетное значение при разработке стратегических направлений научно-технологического развития здравоохранения [4].

Достижения лабораторной медицины начала XXI в., обусловленные разработкой и быстрым внедрением в практику инновационных молекулярно-клеточных технологий, способствовали увеличению диагностической чувствительности и специфичности лабораторных тестов и существенному расширению спектра исследуемых биомаркеров в ревматологии. В последнее десятилетие для определения биомаркеров ревматических заболеваний (РЗ) в крови, синовиальной жидкости, моче, биоптатах синовиальной оболочки, почек и других пораженных тканей применяют высокотехнологичные автоматизированные аналитические системы с использованием как «классических» униклексных методов иммунохимического анализа (непрямая реакция иммунофлюоресценции — НРИФ, иммуноферментный анализ — ИФА, иммуноблоттинг — ИБ, иммунодот, иммунонефелометрия, хемилюминесцентный иммунный анализ, радиоиммуноанализ — РИА), так и мультиплексных диагностических платформ на основе ДНК-, РНК-, белковых и клеточных микрочипов, полимеразной цепной реакции (ПЦР), проточной цитометрии [5].

Современная генерация молекулярных и клеточных биомаркеров РЗ, представленная в табл. 1, включает [1, 5–14]:

- *патогенетические биомаркеры*, позволяющие получить объективную информацию о характере иммунопатологических нарушений при РЗ;

- *диагностические биомаркеры*, используемые в качестве классификационных и диагностических критериев РЗ;
- *предиктивные биомаркеры* для диагностики РЗ на ранней, доклинической стадии;

Таблица 1 Молекулярные и клеточные биомаркеры РЗ

Группа биомаркеров	Биомаркеры
Аутоантитела	АНА (АНФ, антитела к дсДНК, гистонам, нуклеосомам, Sm, SS-A/Ro, SS-B/La, U1PHП, RibP, Scl-70, центромерам, РНК-полимеразе III, Jo-1, Pl-7, PL-12, Mi-2, SRP, PM-Scl, Ku, KJ), IgM/IgA/IgG РФ, АЦБ (АЦЦП, АМЦВ), аСаРР, АНЦА (аПРЗ и аМПО), АФЛ (ВА, IgG/IgM АКЛ, IgG/IgM αβ2-ГП), аС1q и др.
Маркеры воспаления	СОЭ, СРБ, SAA, ферритин, ПКТ, кальпротектин, фибриноген, трансферрин, гепсидин, церулоплазмин и др.
Цитокины и их рецепторы, хемокины, факторы роста	ФНОα, рФНОР1, ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, рИЛ6Р, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, ИЛ18, ИЛ21, ИЛ23, ИЛ27, ИЛ33, ИЛ35, ИФНγ, ИФНβ/α, IP10 (CXCL10), MCP1 (CCL2), MIP, MIF, ВЭФР, ЭФР1, ГМ-КСФ, BAFF, APRIL, CD40L, TWEAK, адипокины (лептин, адипонектин, резистин, висфатин)
Иммуноглобулины	IgG, IgG4, IgM, IgA, IgE, IgD
Криоглобулины	
Иммунные комплексы	
Компоненты комплемента	C1q, C3, C4, C1-ингибитор, C5b-9, C3b, C4d
Маркеры повреждения сосудистого эндотелия	pP-селектин, pE-селектин, pVCAM-1, pICAM-1, антиген фактора Виллебранда, NO, тромбомодулин, ММП9, антиэндотелиальные антитела, эндотелиальные прогениторные клетки (CD34+/KDR+/CD133+)
Маркеры метаболизма костной и хрящевой ткани	CTXI (CrossLaps), остеокальцин, КЩФ, ОПГ, pRANKL, P1NP, TIMP-1, CTXII (CartiLaps), Dickkopf-1, COMP, YKL40, ММП1, ММП3, остеопонтин, склеростин, 25-ОН витамин D, паратиреоидный гормон
Субпопуляции лейкоцитов	<i>Т-лимфоциты</i> : CD3+, CD4+, CD8+, HLA-DR+, CD4+CD25+, двойные негативные Т-клетки (CD4-CD8-), CD28null, Т-регуляторные клетки (CD4+CD25high Foxp3) <i>В-лимфоциты</i> : CD19+В-клетки, В-клетки памяти (CD19+CD27+), непереключенные (CD19+IgD+CD27+)/переключенные (CD19+IgD-CD27+)/двойные негативные (CD19+IgD-CD27-) В-клетки памяти, наивные (CD19+IgD+CD27-), транзиторные (CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-) В-клетки, плазмобласты (CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-), короткоживущие плазмциты (CD19+CD38+CD27+), долгоживущие плазмциты (CD19+CD138+), активированные В-клетки (CD20+CD69+), регуляторные В-клетки (CD24highCD27+), клетки – естественные киллеры (CD56+) <i>Нейтрофилы низкой плотности</i> (продуценты NETs) <i>Дендритные клетки</i> (миелоидные, плазмцитоподобные)
Генетические маркеры:	
HLA класса I	B27; B5 (B*5101); B13, 16 (38), 17 (57), 27, Cw*0602, Cw1203
HLA класса II	DR3 (DRB1*03:01 DRB1*02:01), DR2 (DRB1*15:01-DRB1*06:02), DR8 (DRB1*08:01, DRB1*04:02), DR6(DRB1*13:02 и 14:03); DR4 (DRB1*04:01, *04:04, *04:05, *04:02, *04:03, *01:01), DR1; DRB1*05 (*11)
HLA класса III	TNF, C2, C4, SCIV_L, CFB, RDBP, DOM3Z, STK19C4A, C4B
гены, не связанные с локусами HLA	CTLA4, STAT4, IFIH1, IRF5, TNFAIP3, PADI4, PTPN22, TNFSF4, IL-10, IL-21, ITGAM, ATG5, CD40, IL2RA, CD28, CCR6, RUNX1, GATA3, ATG16L1, ERAP1
Эпигенетические маркеры:	
метилирование ДНК	<i>NLRP2</i> , <i>CD300LB</i> , <i>S1PR3</i> ; <i>C5</i> , <i>TET</i> , <i>APOBEC</i> , <i>IL6</i> промотер, <i>CD40L</i> промотер, <i>CXCL12</i> ; гипометилирование в CD4+Т-клетках
модификация гистонов	Глобальное гиперацетилирование H3 и H4 в CD4+Т-клетках; модификация ингибиторов гистоновой деацетилазы; ацетилирование H4 в промотере гена <i>AQP5</i>
микро-РНК	miR-146a, miR-155, miR-223, miR-124, miR-34, miR-346, miR-203a, miR-363, miR-498, miR-let-7a, miR-let-7b, miR-323-3p, miR-140, miR-132, miR-16, miR-375, miR-25, miR-326, miR-342, miR-19, miR-510, miR-21
Транскриптомные маркеры	Экспрессия генов, индуцированных ИФН типа I (IFN signature) мРНК генов цитокинов (ФНОα, ТФРβ и др.), mTOR, ULK1, каспазы 3, ММП9, катепсина К, Runx2
Маркеры иммуногенности ГИБП	Концентрация ИНФ, АДА, ЭТЦ, других ГИБП и антител к ним в сыворотке крови
Маркеры инфекций	Маркеры вирусных гепатитов В и С (HBsAg, анти-HBs, анти-HBc IgM/IgG, HBeAg, анти-HBe, ДНК вируса гепатита В, анти-HCV, РНК вируса гепатита С) IgG/IgM антитела к <i>Treponema pallidum</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> и др. Антистрептолизин О Интерфероновые тесты QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT) и T-SPOT.TB для диагностики латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза

Примечание. АНА – антиядерные антитела, АНФ – антиядерный фактор, дсДНК – двуспиральная ДНК, RibP – рибосомальный белок Р, АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, аМПО – антитела к миелопероксидазе, аПРЗ – антитела к протеиназе 3, АФЛ – антифосфолипидные антитела, ВА – волчаночный антикоагулянт, АКЛ – антитела к кардиолипину, СРБ – С-реактивный белок, SAA – сывороточный амилоидный белок А, ПКТ – прокальцитонин, ФНОα – фактор некроза опухоли α, рФНОР – растворимый рецептор к ФНО, ИЛ – интерлейкин, ИФН – интерферон, IP10 – ИФНγ-индуцибельный белок, MCP – моноцитарный хемоаттрактантный белок, MIF – макрофагальный ингибирующий фактор, MIP – макрофагальный белок воспаления, ВЭФР – васкулоэндотелиальный фактор роста, ЭФР – эпидермальный фактор роста, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, BAFF – В-клеточный активационный фактор, APRIL – индуцирующий пролиферацию лиганд, CD – клеточные дифференцировочные антигены, TWEAK – ФНО-подобный слабый индуктор апоптоза, VCAM – сосудистая клеточная молекула адгезии, ICAM – межклеточная молекула адгезии, ММП – матриксная металлопротеиназа, CTX1 – С-терминальный тепопептид коллагена типа I, КЩФ – костная щелочная фосфатаза, ОПГ – остеопротегерин, P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, TIMP – тканевый ингибитор металлопротеиназы, CTXII – С-терминальный тепопептид коллагена типа II, COMP – хрящевой олигомерный матриксный белок, YCL – хрящевой гликопротеин, HLA – лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека, ТФР – трансформирующий фактор роста, ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, ЭТЦ – этанерцепт, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

- *прогностические биомаркеры*, являющиеся важным инструментом оценки активности, скорости прогрессирования, клинико-лабораторных субтипов, исходов РЗ, а также прогнозирования эффективности терапии и риска развития нежелательных реакций на фоне лечения;
- *фармакодинамические биомаркеры*, специально разработанные для лекарственного мониторинга терапии ГИБП;
- *превентивные и протективные биомаркеры*, исследование которых способствует профилактике РЗ.

В настоящее время, как правило, не представляется возможным осуществлять эффективную диагностику, стратификацию и мониторинг РЗ с помощью какого-либо одного (single) лабораторного биомаркера. Перспективным направлением лабораторной диагностики ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки (СКВ), системной склеродермии (ССД) и других иммуновоспалительных РЗ является идентификация их «автографов», или «биосигнатур» (biosignatures), т. е. профилей генетических, транскриптомных и протеомных биомаркеров, которые наиболее полно отражают сложность и многообразие патогенетических механизмов данных многофакторных и клинически гетерогенных болезней человека [10, 15, 16]. Развитие протеомных технологий и накопление информации об особенностях белкового профиля при РЗ стали предпосылками для создания комплексных диагностических индексов, основанных на многопараметрическом анализе лабораторных биомаркеров (In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay — IVDMA, МДИ) [15–17]. Важно подчеркнуть, что диагностическое значение мультибиомаркерных индексов должно быть выше, чем у рутинно применяющихся унимолекулярных биомаркеров.

Патогенетические биомаркеры

К патогенетически значимым биомаркерам РЗ относятся многообразные полиморфизмы иммунорегуляторных генов, эпигенетические, транскриптомные и протеомные маркеры, регуляторные и эффекторные субпопуляции клеток иммунной системы (Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги), провоспалительные цитокины и их рецепторы, аутоантитела, продукты метаболизма костной и хрящевой ткани, показатели активации сосудистого эндотелия, компоненты системы комплемента, внутриклеточные сигнальные молекулы, простагландины, протеазы, вазоактивные амины, свободные радикалы кислорода и др. [7, 10, 14, 18]. Генетические полиморфизмы РЗ включают моногенные мутации (*AIRE*, *TNFRSF6*, *FOXP3*, *CD25*), гены предрасположенности к развитию заболевания, ассоциированные с аллелями HLA классов I, II, III (СКВ ассоциируется с HLA-II: DR3, DR2, DR8, HLA-III: TNF, C2, C4, SCIVaL, CFB, RDBP, DOM3Z, STK19C4A, C4B; РА — с HLA-II: DR4, HLA-III: TNF; анкилозирующий спондилит — AC — с HLA-I: B27) и гены, не связанные с локусами HLA, выявляемые с помощью полногеномных ассоциативных исследований GWAS (*PTPN22*, *IRF5-TNPO3*, *STAT4*, *CTLA4*, *PADI4* и др.) [14]. Вклад генетических факторов риска в развитие большинства аутоиммунных РЗ не превышает 12–67%. По современным представлениям, в основе патогенеза РЗ лежит тесное взаимодействие генетических дефектов, эпигенетических механизмов (метилирование ДНК, модификация

гистонов, микро-РНК) и факторов внешней среды (инфекции, питание, микробиота, ксенобиотики — курение, ультрафиолетовое облучение, тяжелые металлы, фармацевтические агенты и др.), а также посттранскрипционные модификации белков (деиминирование, цитруллинирование, карбамилирование), что приводит к потере иммунологической толерантности в отношении собственных антигенов и развитию аутоиммунитета с нарушением баланса между супрессорными регуляторными Т-клетками (T_{reg} и $Tr1$) и патогенными эффекторными Т-хелперными клетками ($Th1$, $Th17$, Tfh), которые стимулируют активацию В-клеток, созревание плазматических клеток, продукцию аутоантител, цитокинов: ФНО α , рФНОР, ИЛ1, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ17, ИЛ18, ИЛ21, ИЛ23, ИФН γ , В-клеточного активационного фактора/В-лимфоцитарного стимулятора (BAFF/BLyS), APRIL, CD40L — и образование цитотоксических Т-лимфоцитов [14, 18]. Наряду с патологическими изменениями приобретенного иммунитета важную роль в усилении воспаления и деструкции тканей организма играет ранний дисбаланс врожденного иммунитета, в том числе персистирующая активация моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов, естественных клеток-киллеров, тучных клеток, Toll- и NOD-подобных рецепторов (TLR и NLR), инфламмасом; гиперпродукция ИЛ1, ИЛ18, ИЛ33, ИФН α/β , других провоспалительных цитокинов и локальных тканевых факторов (ферментов, костимулирующих молекул, рецепторных, регуляторных и эффекторных белков) [7–9, 14, 18].

Расшифровка ключевых патогенетических механизмов РЗ позволила идентифицировать молекулярные и клеточные биомаркеры, которые могут быть использованы в качестве терапевтических «мишеней». В настоящее время для лечения иммуновоспалительных РЗ успешно применяются ГИБП (моноклональные антитела — МАТ — и гибридные белковые молекулы), ингибирующие провоспалительные цитокины: ФНО α (ИНФ, АДА, голимумаб — ГЛМ, цертолизумаб пэгол, ЭТЦ), ИЛ6 (тоцилизумаб — ТЦЗ), ИЛ1 (анакинра, канакинумаб), ИЛ17 (секукинумаб, иксекизумаб), ИЛ12/23 (устекинумаб), BLyS (белимумаб — БЛМ), лиганд рецептора активатора транскрипционного фактора κB (RANKL; деносумаб), а также мембранные молекулы, опосредующие патологическую активацию иммунокомпетентных клеток, включая молекулы костимуляции Т-лимфоцитов CD28-CD80/86 (абатацепт — АБЦ) и CD20-антиген В-клеток (ритуксимаб — РТМ) [19, 20]. Особый интерес вызывает возможность подавления активности JAK-киназы и других тирозинкиназ (Syk, MAPK), участвующих в процессах внутриклеточной сигнализации, при использовании низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, в частности, тофацитиниба [21]. Перспективными «мишенями» для терапии МАТ являются ИНФ типа I (сифалимумаб, ронтализумаб); лимфотоксин α (патекилизумаб), хемокин CXCL10 или IP10 (MD1100), ГМ-КСФ (маврилимумаб), мембранные антигены В-клеток CD20 (офатумумаб) и CD22 (эпратумумаб) [22, 23]. Обсуждается возможность лечения системных аутоиммунных РЗ (САРЗ) путем нейтрализации ИЛ18, ИЛ10 и цитокинов, регулирующих функцию Th17-клеток (ИЛ21, ИЛ22, ИЛ27, ИЛ35) [18]. В качестве одного из важнейших направлений патогенетической терапии СКВ, РА, ССД и других САРЗ рассматриваются восстановление иммунологической толерантности и коррекция

аутоиммунных нарушений с помощью аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, мезенхимальных стромальных клеток, аутологичных толерогенных дендритных клеток, Т- и В-регуляторных клеток, генной терапии, пептидных антигенов [18, 24].

Диагностические биомаркеры

Как известно, наиболее характерными признаками САРЗ являются патологическая активация В-клеток и гиперпродукция органонеспецифических аутоантител [1]. Основными диагностическими лабораторными маркерами САРЗ служат АНА, РФ, АЦБ, АФЛ и АНЦА. Положительные результаты определения этих и ряда других антител,

а также повышение уровней маркеров воспаления (СОЭ, С-реактивного белка — СРБ), снижение концентрации компонентов системы комплемента (СН50, С3, С4), гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, эозинофилия), биохимические изменения (повышение активности креатинфосфокиназы — КФК, альдолазы), криоглобулинемия и гипериммуноглобулинемия входят в число диагностических и классификационных критериев САРЗ и васкулитов (табл. 2) [25–38]. В последние годы активно обсуждается клиническая информативность измерения сывороточной концентрации IgG4, соотношения IgG4/IgG, количества тканевых и циркулирующих IgG4-позитивных плазмобла-

Таблица 2 Лабораторные биомаркеры, включенные в диагностические и/или классификационные критерии РЗ

Заболевание	Биомаркеры	Диагностические и/или классификационные критерии
РА	РФ АЦБ СОЭ, уровень СРБ	Классификационные критерии ACR/EULAR 2010 г. [25]
СКВ	АНА а-дсДНК аSm АКЛ (IgG, IgM, IgA) αβ2-ГПИ (IgG, IgM, IgA) ВА Ложноположительная реакция Вассермана Прямая проба Кумбса (в отсутствие гемолитической анемии) Гипокомplementемия (СН50, С3, С4) Гемолитическая анемия Лейкопения Лимфопения Тромбоцитопения	Классификационные критерии SLICC 2012 г. [26]
ССД	АНА аScl-70 АЦА Антитела к РНК-полимеразе III	Классификационные критерии ACR/EULAR 2013 г. [27]
СШ	аSSA/Ro аSSB/La РФ АНА	Классификационные критерии ACR 2012 г. [28]
ПМ/ДМ	Повышение активности КФК и/или альдолазы в сыворотке крови аJo-1 СОЭ, уровень СРБ	Диагностические критерии 2003 г. [29]
СЗСТ	аU1 РНП	Диагностические критерии 1996 г. [30]
НДЗСТ	АНА	Предварительные классификационные критерии 1997 г. [31]
АФС	ВА АКЛ αβ2-ГПИ	Классификационные критерии (консенсус) 2006 г. [32]
АНЦА-СВ	АНЦА аПРЗ аМПО Эозинофилия	Классификационные критерии (консенсус) 2007 г. [33] Диагностические критерии синдрома Черджа–Строс 1984 г. [34]
Узелковый полиартериит	Маркеры ВГВ: HBsAg, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe, ДНК вируса гепатита В	Классификационные критерии ACR 1990 г. [35] Диагностические критерии 2008 г. [36]
Гигантоклеточный артериит	СОЭ >50 мм/ч	Классификационные критерии ACR 1990 г. [37]
Криоглобулинемический васкулит	Криоглобулины РФ Гипокомplementемия (С4) Сывороточный М-градиент	Предварительные классификационные критерии 2011 г. [38]

Примечание. ACR – Американская коллегия ревматологов, EULAR – Европейская антиревматическая лига, а-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК, SLICC – Международная организация клиник, сотрудничающих в области системной волчанки, СШ – синдром Шегрена, ПМ/ДМ – полимиозит/дерматомиозит, СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани, РНП – рибонуклеопротеин, НДЗСТ – недифференцированное заболевание соединительной ткани, АФС – антифосфолипидный синдром, АНЦА-СВ – системные васкулиты, ассоциированные с АНЦА, ВГВ – вирусный гепатит В.

стов и целесообразность использования данных показателей в качестве лабораторных критериев диагностики иммунопролиферативных IgG4-связанных заболеваний [39]. Выделены новые потенциальные диагностические маркеры РА: антитела к карбамилированным белкам (CarP), сывороточный белок 14-3-3 η , антитела к пептидил-аргинин-деиминазе (PAD) 3 и 4, два субсемейства АЦБ с широкой эпитопной специфичностью (антитела к пептидам α 36-50Cit_{38,42} и β 60-74Cit_{60,72,74}), антитела к гомологу B1 вирусного онкогена RAF саркомы мышей (anti-BRAF) [40–43].

Одной из наиболее актуальных проблем лабораторной диагностики САРЗ является необходимость гармонизации и стандартизации современных методов определения аутоантител, включая разработку алгоритмов тестирования и бланков выдачи результатов исследования, единиц измерения, показателей верхней границы нормы (cut off), создание международных референтных материалов для калибровки и внешней оценки качества иммунологических тестов [44]. Новые проекты и инициативы, касающиеся стандартизации тестирования аутоантител, осуществляются несколькими международными комитетами и организациями. В начале 80-х годов прошлого века был создан Комитет по стандартизации методов определения аутоантител (Autoantibody Standardization Committee), который совместно с Фондом артритов (Arthritis Foundation), Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Центром США по контролю и профилактике заболеваний (US Centre for Diseases Control and Prevention – CDC) и Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunological Societies) начал проводить отбор, хранение и распространение референтных образцов моноспецифических сывороток к различным аутоантигенам. В 2002 г. Европейская инициативная группа по стандартизации диагностики аутоиммунных заболеваний (European Autoimmune Standardization Initiative), помимо работы над гармонизацией методов исследования аутоантител, способствовала оптимизации взаимодействия между специалистами лабораторий и клиницистами в вопросах назначения и интерпретации лабораторных тестов. Европейская группа по согласованию лабораторных исследований в ревматологии (European Consensus Finding Study Group on Laboratory Investigation in Rheumatology), действующая в рамках EULAR, ежегодно обеспечивает международными референтными материалами около 40 иммунологических лабораторий различных стран и анализирует сопоставимость полученных результатов определения аутоантител. В 2009 г. Рабочей группой по стандартизации исследования аутоантител (Working Group on Harmonization of Autoantibody Tests – WG-HAT) Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) в тесной кооперации с Институтом эталонных материалов и измерений (Institute for Reference Materials and Measurements – IRMM) Объединенного исследовательского центра Европейской комиссии (Joint Research Centre of the European Commission) была поставлена задача создания новых референтных материалов, в том числе на основе очищенных поликлональных фракций IgG, IgM и IgA или препаратов МАТ вместо образцов высокопозитивных сывороток больных САРЗ [13, 44].

Особое внимание уделяется методическим аспектам тестирования АНА [5, 44–46]. Согласно рекомендациям

ACR и EULAR, «золотым стандартом» и первичным скрининговым методом определения АНА в сыворотке крови является НРИФ с использованием в качестве субстрата клеток Нер-2 (НРИФ-Нер-2) [45]. В 2014 г. была принята новая стандартная номенклатура основных типов свечения (ядерного, цитоплазматического и митотического), регистрируемых при исследовании АНА с помощью НРИФ-Нер-2 [13, 47]. Появление автоматизированных систем интерпретации клеточных флюоресцентных тестов создает предпосылки для стандартизации и улучшения воспроизводимости НРИФ при определении АНА и других аутоантител у больных САРЗ [48]. Среди коммерческих технологических платформ, осуществляющих анализ АНА путем автоматической визуализации и объективного распознавания образцов флюоресценции, одни аналитические системы проводят только скрининг положительных и отрицательных результатов НРИФ-Нер-2 (Helios, Aesku Diagnostics, Германия; Image Navigator, Immuno Concept, США; Cytospot, Autoimmun Diagnostika, Германия), в то время как другие способны также классифицировать основные типы свечения клеточных структур (AKLIDES, Medipan, Германия; Nova View, Inova, США; Zenit G Sight, A. Menarini Diagnostics, Италия; Europattern, Euroimmun, Германия).

Разработаны коммерческие тест-системы на основе планарных микрочипов с использованием линейного ИБ (INNO-LIA, Innogenetics, Бельгия; RecomLine, Mikrogen, Германия; ANA-LIA, Imtec, Германия) и мультиплексной суспензионной технологии xMAP (FIDIS, BMD, Франция; QuantaPlex, IL INOVA, Испания; AtheNA Multi-Lyte, ZEUS, США; BioPlex 2200, BIO-RAD, США) для исследования профилей АНА, АНЦА, АФЛ, АЦБ и других аутоантител в сыворотках больных САРЗ, имеющие более высокую аналитическую чувствительность по сравнению с рутинными методами иммунного анализа [5]. Это создает важные предпосылки для обнаружения антиген-специфических антител у ранее «серонегативных» больных САРЗ [5, 44]. Вместе с тем показатели диагностической чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС), предсказательной ценности положительных и отрицательных результатов, отношения правдоподобия положительных и отрицательных результатов определения (ОППР и ОПОР) аутоантител с помощью мультиплексных технологий остаются недостаточно изученными [5, 44, 46, 49].

Предиктивные биомаркеры

По данным проспективных исследований, многие иммунопатологические нарушения, связанные с потерей иммунологической толерантности к собственным антигенам и инициацией системного аутоиммунитета и воспаления, в том числе снижение функциональной активности Т-регуляторных клеток, образование патогенных аутоантител (АНА, АФЛ, IgM РФ, АЦБ), повышение уровней острофазовых белков, цитокинов и хемокинов, развиваются в среднем за 5 лет до возникновения первых клинических симптомов САРЗ [7, 50–56]. Предиктивные аутоантитела и сроки их появления в сыворотках больных СКВ, РА и СШ на стадии «доброкачественного» аутоиммунитета, когда отсутствуют клинические признаки заболевания, представлены в табл. 3 [13, 50, 51, 54]. Отмечено, что в доклинический период СКВ ряд аутоантител (АНА, антитела к Ro/La, АФЛ) выявляются раньше, чем a-дсДНК, aSm и aРНП70, частота обнаружения которых возрастает непо-

средственно перед клинической манифестацией заболевания [50]. На ранней клинической стадии СКВ и РА, характеризующейся дальнейшей потерей иммунологической толерантности и ускорением аутоиммунного процесса с его трансформацией в «патологическую» фазу, наблюдается значительное увеличение концентрации, авидности, репертуара и патогенного потенциала АНА и АЦБ, что обусловлено расширением эпитопов, распознаваемых аутоантителами [13, 55]. Наряду с РФ и АЦБ, в сыворотках бессимптомных доноров, у которых впоследствии развился РА, выявлено повышение уровней СРБ, провоспалительных (ИЛ1 α , ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , рФНОР1, ИФН γ , ИЛ15), противовоспалительных (ИЛ1 ρ , ИЛ10), Th1- (ИЛ2, ИФН γ , ИЛ12) и Th2-цитокинов (ИЛ4, ИЛ13, эотаксин), хемокинов (IP10), ростовых факторов (фактора роста фибробластов — ФРФ, ГМ-КСФ) [56–58]. На доклинической стадии СКВ отмечено увеличение концентрации ИФН α и экспрессии генов, индуцируемых ИФН I типа [55].

Исследование лабораторных биомаркеров на доклинической и ранней стадии САРЗ, характеризующейся нечетко выраженными клиническими признаками и «обратимыми» нарушениями аутоиммунитета, позволяет своевременно начать адекватную противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию в самом дебюте болезни, что увеличивает вероятность достижения ремиссии и снижает риск прогрессирующего деструктивного поражения органов и тканей [55, 59].

В результате комплексного определения в сыворотках крови 102 больных ранним РА концентрации 36 биомаркеров (IgM и IgA РФ, АЦЦП, АМЦВ, СРБ, кальпротектина, pRANKL, COMP, 27 цитокинов, хемокинов и факторов роста) с помощью ИФА, иммунонефелометрии, НРИФ и мультиплексной технологии X-MAP нами создан кандидатный МДИ для раннего РА — МИРРА (многопараметрический индекс раннего ревматоидного артрита) [60]. Компоненты МИРРА отражают воспалительную активность РА (СРБ, ИЛ6), аутоиммунные нарушения (АЦЦП), иммунный ответ по Th1-типу (ИФН γ), активацию процессов гемопоэза (ГМ-КСФ) и хемотаксиса (IP10). При диагностике раннего РА МИРРА обладает высокими ДЧ (97%) и ДС (94%), превосходя таковые IgM РФ (59 и 79% соответственно) по обоим параметрам, а АЦЦП (71 и 97%) — по ДЧ. Таким образом, после валидации МИРРА сможет рассматриваться как высокоточный серологический тест [площадь под ROC-кривой (ППК) — 0,98; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,0] для ранней диагностики РА. Другими исследователями предложена сходная диагностическая панель из 6 биомаркеров, включающая гистон 2В/е,

виментин, фибриноген А, COMP, профилагрин и IgA РФ. При раннем РА данный МДИ проявляет более высокую ДС, чем IgM РФ, однако не превосходит по таковой АЦЦП и МИРРА [61]. Для ранней диагностики СКВ валидирована мультибиомаркерная панель, включающая положительные результаты определения АНА, повышение уровня С4d на эритроцитах (ЕС4d) и В-клетках (BC4d) и серонегативность по АМЦВ [62].

Ряд сывороточных биомаркеров используются в качестве предикторов обострения люпус-нефрита (увеличение концентрации а-дсДНК и аС1q, снижение уровней С3 и С4) [63, 64] и АНЦА-СВ с поражением почек (возрастание концентрации антител к PR3) [65].

Отмечено, что некоторые аутоантитела обладают паранеопластическими свойствами и их обнаружение может предшествовать развитию злокачественных опухолей у больных ССД (антитела к РНК-полимеразе III) и ДМ (антитела к NXP2 — nuclear matrix protein 2 — ядерному матричному белку; TIF1 γ — transcription intermediary factor 1 γ — промежуточному фактору транскрипции 1 γ) [66].

Прогностические биомаркеры

Важную роль в оценке активности, прогноза и идентификации клинко-лабораторных субтипов САРЗ играют аутоантитела (табл. 4) [32, 44, 67–77].

Наряду с аутоантителами, наиболее полезными прогностическими биомаркерами РЗ в реальной клинической практике служат острофазовые показатели (СОЭ, уровень СРБ, SAA, ПКТ, ферритин, кальпротектин, гепсидин, гаптоглобин, фибриноген и др.) [78–80]. СОЭ — высокочувствительный, но неспецифичный и нестабильный маркер системного воспаления. На результаты определения СОЭ влияют возраст, пол, уровень фибриногена, РФ, гипергамглобулинемия, анемия и другие факторы. СРБ, синтез которого происходит в гепатоцитах под действием провоспалительных цитокинов, является более стабильным, валидированным, воспроизводимым и специфичным маркером воспаления, чем СОЭ. Показано, что изменения сывороточного уровня СРБ развиваются быстрее, а их диапазон значительно превышает таковой СОЭ [79]. Кроме того, использование именно СРБ, а не СОЭ при подсчете комбинированного индекса активности РА (DAS28) позволяет более достоверно оценить минимальную активность заболевания при РА [81, 82]. По данным американского регистра CORRONA, среди пациентов с активным РА (n=9135) у 16% больных отмечается одновременное увеличение СОЭ и концентрации СРБ, у 26% — повышение какого-либо одного из острофазовых показателей, у 56% — нормаль-

Таблица 3 Аутоантитела, предшествующие клинической манифестации и диагнозу САРЗ [13]

Аутоантитела	Симптомы СКВ, годы, М $\pm$ SE [50]	Диагноз СКВ, годы, М $\pm$ SE [50]	Симптомы СШ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] (IP) [54]	Симптомы РА, годы Ме (min-max) [51]
АНА	2,25 $\pm$ 0,27	3,01 $\pm$ 0,25	5 [3,0; 7,5]	—
aSSA	2,97 $\pm$ 0,39	3,68 $\pm$ 0,34	4 [2,25; 7,75]	—
aSSB	2,83 $\pm$ 0,43	3,61 $\pm$ 0,38	4 [2,75; 9,0]	—
aSm	0,47 $\pm$ 0,44	1,47 $\pm$ 0,34	—	—
aU1РНП	0,20 $\pm$ 0,47	0,88 $\pm$ 0,32	—	—
а-дсДНК	1,24 $\pm$ 0,31	2,24 $\pm$ 0,31	—	—
АФЛ	2,29 $\pm$ 0,56	2,94 $\pm$ 0,50	—	—
РФ	—	—	6 [3,0; 13,0]	2,0 (0,3–10,3)
АЦБ	—	—	—	4,8 (0,1–13,8)

ные СОЭ и уровень СРБ. При этом СОЭ и уровень СРБ могут не коррелировать с компонентами клинического индекса активности CDAI [83]. Важными факторами несоответствия результатов определения СОЭ и концентрации СРБ у больных РЗ являются инфекции, почечная недостаточность и низкий уровень альбумина в крови [79]. Увеличение базальной концентрации СРБ ассоциируется с повышенным риском развития рентгенологических изменений, свидетельствующих о тяжелом деструктивном поражении суставов при раннем РА [84]. Базальный уровень СРБ, измеряемого высокочувствительным методом (вЧСРБ), используется для стратификации больных РЗ по степени кардиоваскулярного риска [85]. В ряде случаев SAA служит более чувствительным показателем воспалительной активности по сравнению с СРБ, о чем свидетельствует увеличение сывороточной концентрации SAA у 40% больных РА с нормальными значениями СРБ [86]. Повышенный уровень SAA в крови позволяет прогнозировать развитие вторичного амилоидоза у больных РА и снижение выживаемости данной группы пациентов [87]. Сывороточный белок кальпротектин (S100A8/A9, MRP8/MRP14), высвобождающийся активированными нейтрофилами и моноцитами синовиальной оболочки, рассматривается в качестве перспективного маркера для мониторинга активности РА и выраженности синовиального воспаления, прогнозирования рентгенологического прогрессирования

заболевания, оценки эффективности базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ГИБП [88]. ПКТ в концентрации >2 нг/мл — полезный маркер для диагностики сепсиса и бактериальной инфекции, дифференциальной диагностики сепсиса с обострением аутоиммунных РЗ [89]. Ферритин является маркером и медиатором гиперферритинемического синдрома (повышение уровня ферритина в сыворотке крови >500–1000 нг/мл), развитие которого наблюдается при синдроме активации макрофагов (MAS), болезни Стилла взрослых, катастрофическом АФС и септическом шоке [90].

Снижение концентрации С3- и С4-компонентов системы комплемента и повышение уровней продуктов активации комплемента (С3d, С3а, С4а, С5а, iC3, С4d, Bb, С5b-9) в крови, как правило, указывает на высокую активность патологического процесса у больных СКВ [91].

В последние годы интенсивно изучается роль цитокинов, хемокинов, факторов роста, маркеров активации сосудистого эндотелия, показателей метаболизма костной и хрящевой ткани в мониторинге активности и структурных повреждений при РЗ [10, 16, 91–93]. Особый интерес вызывает разработка МДИ для оценки активности РА. Один из подобных индексов, основанный на связи изменений концентраций ИЛ6, ТФР α , хемокинов CXCL13 и CCL23, макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ) и ФНОР9 в плазме крови со

Таблица 4 Связь аутоантител с клиническими проявлениями САРЗ [44]

Аутоантитела	Заболевания	Клинические проявления
aScl-70	ССД	ИПЛ, дигитальные язвы, диффузное поражение кожи, поражение сердца [67]
АЦА	ССД	ЛАГ, поражение кишечника, дигитальные язвы, лимитированное поражение кожи [67]
Антитела к РНК-полимеразе III	ССД	Склеродермический почечный криз, симптом трения сухожилий, тяжелое диффузное поражение кожи [67]
aU3РНП (фибриллярин)	ССД	ЛАГ, миозит, поражение сердца, диффузное поражение кожи [67]
aU1РНП	ССД, ССД/ПМ перекрестный синдром, СКВ, СЗСТ	Миозит, ЛАГ, артрит, лимитированное поражение кожи [67]
aPM-Scl	ПМ/ДМ, ССД/миозит перекрестный синдром, ССД	Миозит, лимитированное поражение кожи [67]
aTh/To	ССД	ЛАГ, ИПЛ, поражение кишечника, лимитированное поражение кожи [67]
aU11/U12	ССД	ИПЛ [67]
Антимитохондриальные антитела	ПБЦ/лимитированная кожная ССД и ПБЦ/СШ перекрестный синдром	ПБЦ [68]
aKu	СКВ, ССД, СКВ/ ПМ/ССД и ПМ/ССД перекрестный синдром	Миозит, артрит [67]
a-дсДНК	СКВ	Нефрит, связь с активностью заболевания [69]
aSSA/Ro (60 и 52/TRIM 21) aSSB/La	СКВ, ССД, подострая кожная красная волчанка	Гематологические нарушения, фотосенсибилизация, неонатальная волчанка, дефицит С2 [70]
Антитела к аминоксилсинтетазам тРНК (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, YRS)	ПМ/ДМ	Миозит, ИПЛ, «рука механика» [71]
aRibP	СКВ	Нейропсихические проявления [72]
Антитела к гистонам	СКВ	Лекарственная волчанка [73]
Антитела к нуклеосомам	СКВ	Лекарственная волчанка, нефрит, связь с активностью заболевания [74]
aC1q	СКВ	Нефрит, связь с активностью заболевания [75]
ВА, АКЛ, а β 2-ГПИ	АФС	Тромбозы, акушерская патология [32]
АНЦА	Гранулематоз с полиангиитом	Связь с активностью заболевания, фактор риска развития обострения [76]
АЦБ	РА	Тяжелое, быстро прогрессирующее течение; частое развитие коморбидных состояний [77]

Примечание. ИПЛ – интерстициальное поражение легких, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ПБЦ – первичный билиарный цирроз.

степенями активности РА, не получил широкого внедрения в клиническую практику [94]. Для создания другого мультибиомаркерного индекса активности (multi-biomarker disease activity score — MBDA; Vectra DA, Crescendo Bioscience, США) были использованы многостадийный анализ и валидация 396 кандидатных биомаркеров, что позволило выбрать 12 белков, играющих ключевую роль в патогенезе РА и имеющих наиболее высокую степень связи со значениями индекса DAS28-СРБ и его компонентов (числом болезненных и припухших суставов, оценкой общего состояния здоровья пациентом) [95]. В состав индекса MBDA (Vectra DA) вошли: VCAM1, ЭФР, ВЭФР, ИЛ6, растворимый (р) рецептор (Р) ФНО I типа (рФНОI), ММП1, ММП3, хрящевой гликопротеин 39 (YKL40), адипоцитокينات (лептин, резистин), СРБ и SAA. В настоящее время MBDA (Vectra DA) является единственным клинически апробированным многопараметрическим лабораторным индексом, применяющимся для оценки активности, прогнозирования степени прогрессирования деструктивного поражения суставов и мониторинга эффективности проводимой при РА терапии. Так, в исследовании CAMERA, BeST, SWEFOT и др. установлена достоверная корреляция значений Vectra DA с динамикой индексов активности DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, CDAI, SDAI и прогрессированием деструкции суставов у больных РА, получающих терапию метотрексатом (МТ), ГИБП [ингибиторами (и) ФНО α , ТЦЗ] и ингибитором JAK-киназы тофацитинибом [96–98]. Нами разработан многопараметрический иммунологический индекс активности РА, включающий оценку провоспалительных цитокинов, хемокинов и ростовых факторов (ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ15, ФНО α , MCP1, ЭФР2), который проявляет «отличную» диагностическую эффективность при дифференциации высокой/средней и низкой степеней активности заболевания по DAS28 (ППК — 0,94; 95% ДИ 0,88–1,0) [99].

При СКВ увеличение сывороточной концентрации хемокинов CXCL10 (IP10), CCL2 (MCP1) и CCL19 (MIP3B), регулируемых ИФН, тесно коррелирует с активностью и обострением заболевания [100]. К потенциальным биомаркерам активности СКВ относят также BAFF/BLyS [101], другие цитокины (ФНО α , рФНОР, рИЛ2Р, ИЛ1 α , ИФН γ , ИЛ6, ИЛ10, ИЛ18, CD40L), молекулы адгезии pVCAM1 и pICAM1 [10, 91, 102]. Имеются данные, что повышение уровней ИЛ6, рИЛ2Р, ИЛ1 α , рФНОР и хемокинов, индуцируемых ИФН, ассоциируется с развитием волчаночного нефрита, ИФН α / β — с поражением ЦНС и гематологическими проявлениями СКВ, pVCAM-1 — с АФС [10, 91]. С помощью масс-спектрометрии в крови, моче, спинномозговой жидкости и клеточных лизатах больных СКВ идентифицированы профили протеомных биомаркеров, характерные для волчаночного нефрита у взрослых (α 1-кислый гликопротеин, α 1-микроглобулин, α 2-гликопротеин цинка, легкие цепи IgG карра, α 1-антитрипсин, альбумин, гепсидин-20, альдолаза А) и детей (трансферрин, церулоплазмин, α 1-кислый гликопротеин, липокалин, альдолаза А), нейропсихических проявлений заболевания (промежуточные филаменты α -интернексина, α / β -тубулин, кристаллин $\alpha\beta$, эстераза D, APEX нуклеаза, белок теплового шока с молекулярной массой 60 кДа, α -ингибитор диссоциации анти-Rab гуанозина дифосфата), кардиоваскулярных нарушений (гаптоглобин, Ro52, аннексин A6) и дефектов клеточного

иммунитета (иммуноглобулин J, кальпротектин L1, предшественник аполипопротеина A-IV, резистин, S100P, S100A12, кислый мозговой растворимый белок 1 и др.) [103].

В настоящее время выделен ряд потенциальных лабораторных биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии БПВП и ГИБП при иммуновоспалительных РЗ, что создает реальные предпосылки для оптимизации и снижения стоимости лечения этими лекарственными средствами.

По данным систематических обзоров литературы и метаанализа клинических исследований, серопозитивность по РФ и/или АЦЦП и высокие уровни этих аутоантител в сыворотке крови до начала лечения служат предикторами хорошего ответа на терапию РТМ при РА [104–106]. Высокий базальный уровень IgM РФ в сыворотках больных РА ассоциируется с достижением хорошего клинического эффекта при лечении ТЦЗ [12, 106]. Больные РА, высокопозитивные по АЦЦП, лучше отвечают на терапию АБЦ, чем АЦЦП-негативные пациенты [12, 107]. Отмечено, что у АЦЦП-позитивных пациентов с недифференцированным артритом, получающих МТ, РА развивается реже, чем у АЦЦП-негативных больных и в группе плацебо [108]. При этом низкие и средние исходные уровни АЦЦП в сыворотках больных ранним артритом связаны с более эффективным ответом на монотерапию МТ, чем высокая базальная концентрация данного биомаркера [109]. Важным фактором ускоренной рентгенологической прогрессии на фоне монотерапии МТ у больных ранним РА является серопозитивность по РФ и АЦЦП в сочетании с высокой базальной концентрацией СРБ [110]. Имеются сообщения, что отсутствие в крови РФ, АЦБ и SE при лечении больных ранним РА с применением БПВП и ГИБП может сопровождаться развитием безлекарственной ремиссии [56, 111].

Повышение уровней а-дсДНК, антител к нуклеосомам, С1q и экстрагируемым ядерным антигенам в ряде случаев предшествует обострению СКВ при лечении РТМ [112]. БЛМ более эффективен, чем стандартная иммуносупрессивная терапия у больных СКВ с высокой серологической активностью заболевания, характеризующейся увеличением концентрации а-дсДНК и снижением уровней С3-, С4-компонентов комплемента в крови [113].

При РА повышение исходного уровня белкового комплекса MRP8/MRP14 (кальпротектина) в сыворотке крови усиливает вероятность достижения хорошего ответа на терапию иФНО α (ИНФ, АДА) и РТМ [114].

Достоверным предиктором клинической эффективности ИНФ у больных РА служит базальная экспрессия ФНО α в синовиальной ткани [115]. Определение сывороточных уровней ФНО α и ИЛ1 не имеет доказанного значения для прогнозирования эффективности терапии иФНО α при РЗ [12]. Вместе с тем, по данным исследования RISING, высокая базальная концентрация ФНО α в сыворотках больных РА может указывать на необходимость эскалации дозы ИНФ в процессе лечения с целью адекватного подавления провоспалительной активности данного цитокина [116]. У больных РА с отсутствием ответа на иФНО α отмечен достоверно более высокий базальный уровень ИЛ17 (≥ 40 пкг/мл) и Th17 в крови по сравнению с ответившими на лечение, что отражает доминирование Th17-зависимых механизмов воспаления в изучаемой группе пациентов, однако эти результаты нуждаются

в подтверждении [117]. По данным S. Fabre и соавт. [118], предиктором положительного ответа на ЭТЦ при РА является увеличение сывороточной концентрации МСР1 и ЭФР через 3 мес после начала терапии и повышение базального уровня СРБ и ЭФР. Низкий сывороточный уровень ВАФФ до назначения РТМ прогнозирует хороший эффект препарата при РА [119].

При изучении роли маркеров деструкции костной и хрящевой ткани в оценке эффективности фармакотерапии РА показано, что низкий базальный уровень СОМР ассоциируется с хорошим ответом на АДА [120], а уменьшение сывороточной концентрации RANKL и соотношения RANKL/ОПГ до начала терапии предшествует ремиссии (DAS <2,6) на фоне применения ИНФ и АДА [121]. По нашим данным, базальный уровень ММП3 служит предиктором клинической эффективности подкожного введения МТ при раннем РА. Исходная концентрация ММП3 >54,6 нг/мл, а также сохраняющийся повышенный уровень данного показателя через 12 нед терапии МТ (>25,1 нг/мл) ассоциируется с отсутствием эффекта МТ через 52 нед и необходимостью назначения комбинированной терапии, включающей ГИБП (ППК – 0,78; 95% ДИ 0,63–0,93 и ППК – 0,96; 95% ДИ 0,54–0,86 соответственно) [1]. Определение концентрации ММП3 полезно для прогнозирования сохранения ремиссии/низкой активности болезни на фоне терапии ТЦЗ: нормализация уровня ММП3 у больных РА через 24 нед терапии (cut off ≤16,5 нг/мл) ассоциировалась с сохранением ремиссии/низкой активности заболевания (индексы SDAI и CDAI) через 24 нед после прекращения применения препарата (ППК – 0,762; 95% ДИ 0,548–0,976) [1].

При многоступенчатом протеомном исследовании сывороточных белков был идентифицирован профиль из 24 биомаркеров – аутоантител [к фибромодулину (246–265), кластерину (170–188), АроЕ (277–296) сут и др.] и цитокинов (ГМ-КСФ, ИЛ6, ИЛ1β, IP10, МСР1 и др.) для прогнозирования ответа на терапию ЭТЦ у больных РА [122]. Увеличение базальной концентрации СРБ, ИЛ6, ММП3, S100A12, α2-макроглобулина, инсулина, фактора Виллебранда, лептина, аполипопротеина С3 и КЩФ в сыворотках больных РА коррелирует с эффективностью комбинированной терапии ГЛМ и МТ, уровней CD40 лиганда, деоксипиридинолина и α1-антитрипсина – с ответом на монотерапию ГЛМ [123]. У больных АС клиническая эффективность ГЛМ по ASAS20 через 14 нед терапии ассоциировалась с низкими базальными уровнями P1NP, остеокальцина, инсулина, фактора Виллебранда, лептина и аполипопротеина С3, а также с уменьшением концентрации данных показателей, С3-компонента комплемента, СРБ, сывороточного амилоидного белка Р, ИЛ6 и повышением уровня гаптоглобина и воспалительного маркера ENA78 на 4-й и 14-й неделях применения ГЛМ [124]. В той же работе показано, что комбинация базальных уровней двух и более биомаркеров (P1NP и инсулин; лептин, IgM и ВЭФР; TIMP1 и ВЭФР) может более достоверно прогнозировать достижение ответа на ГЛМ по критериям ASAS20, BASDAI50 и BASFI, чем исходная концентрация СРБ. В результате многопараметрического анализа базальных уровней 36 лабораторных биомаркеров нами разработаны индексы для прогнозирования ответа на терапию ИНФ (СРБ, ИЛ12, ИЛ9, ИЛ17; ППК – 0,96; 95% ДИ 0,0–0,1), РТМ (IgM РФ, ИЛ1ра, ИЛ10, Г-КСМ, ВЭФР; ППК – 0,99;

95% ДИ 0,9–1,0) и ТЦЗ (АЦЦП, ММП3, ВЭФР; ППК – 0,85; 95% ДИ 0,7–1,0) при РА [125].

Роль субпопуляций лимфоцитов в прогнозировании ответа на лечение ГИБП у больных РЗ недостаточно изучена. Показано, что клиническая эффективность терапии РТМ зависит от степени деплеции, динамики восстановления и исходного количества В-клеток в крови. Анализ В-лимфоцитов больных РА методом высокочувствительной проточной цитометрии выявил более эффективный ответ на РТМ при достижении полной деплеции В-клеток после первого введения препарата [126]. Важным индикатором полной В-клеточной деплеции и эффективности лечения РТМ у больных СКВ и РА считается позднее восстановление количества CD27+CD20+ В-клеток памяти в периферической крови (не ранее чем через 2 года после окончания терапии) [127, 128]. По данным исследования SMART, низкий базальный уровень CD27+В-клеток памяти является предиктором эффективности терапии РТМ при РА (p<0,001) [129]. Достижение ремиссии по DAS28-СРБ через 6 мес терапии АБЦ ассоциируется с уменьшением исходного количества циркулирующих CD4+28- и CD8+28-лимфоцитов [130].

Данные о кандидатных генетических предикторах ответа на терапию ГИБП весьма противоречивы и нуждаются в уточнении. Выявлены полиморфизмы генов *G_A ФНОα* в позиции 308, *ФНОР (1b676T>G)*, *ИЛ1b*, *ИЛ10*, *Fc-гамма* рецептора III типа, ассоциирующиеся с положительным ответом на терапию иФНОα [131]. Недавно показана взаимосвязь между эффективностью иФНОα и присутствием таких однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms – SNPs), как CD45 (rs10919563), EYA4 (rs17301249) и PDZD2 [12]. Потенциальными предикторами эффективности РТМ у больных РА служат полиморфизмы генов *FcγRIIIA (V158/F158)* и *ИЛ6 (C/G-174)* [132].

Базальная гиперэкспрессия в синовиальных биоптатах мРНК 411 генов, кодирующих процессы иммунорегуляции и клеточной пролиферации, является предиктором отсутствия ответа на терапию АДА при РА [133]. Высокая базальная экспрессия генов, индуцированных ИФН I типа, ассоциируется с низкой клинической эффективностью РТМ у больных РА [134]. При анализе базального уровня экспрессии 19 416 генов в мононуклеарных клетках периферической крови у больных РА с использованием ДНК-микрочипов для полногеномных исследований было показано, что увеличение экспрессии четырех кандидатных биомаркеров (трех генов: *IFI6*, *MX2* и *OASL*, – активация которых индуцируется ИФН I типа, и гена *MT1G*, кодирующего богатый цистеином белок металлотионеин-1G), служит прогностическим маркером хорошего клинического эффекта ТЦЗ [135]. В исследовании OPERA у 180 больных ранним РА был изучен базальный уровень экспрессии 377 микро-РНК на фоне терапии АДА. Хороший эффект АДА по критериям EULAR ассоциировался с низкой экспрессией микро-РНК 22 и высокой экспрессией микро-РНК 886.3р [136].

Фармакодинамические биомаркеры

Одним из факторов снижения клинической эффективности ГИБП является их потенциальная иммуногенность – способность индуцировать у пациента нежелательный иммунный ответ с образованием антител, направленных против новых чужеродных эпитопов [137]. Наиболее

часто образование антилекарственных антител (АЛА) вызывают такие иФНОα, как ИНФ (10–60%) и АДА (1–87%), реже — ГЛМ (0–7%) и цертолизумаба пэгол (5–8%), еще более редко — ЭТЦ (0–5,6%) [138]. Частота выявления антител к РТМ составляет 4,3–11%, АБЦ — 1,6–5,8%, ТЦЗ — 1,6%. При лечении РЗ иммуногенность ГИБП ассоциируется с изменением фармакокинетики и уменьшением сывороточной концентрации данной группы лекарственных средств до субоптимального уровня; снижением клинического ответа на проводимую терапию; развитием тяжелых инфузионных реакций. В ряде случаев перекрестная реактивность антител к ГИБП может вызывать аутоиммунные нарушения. Снижение терапевтической эффективности ГИБП при связывании с АЛА опосредуется двумя основными механизмами: нейтрализацией функционально активных участков молекул лекарственного продукта и усилением его клиренса через образование иммунных комплексов, что уменьшает биодоступность препарата. Иммуногенность ГИБП зависит от их структуры, способа применения, а также совокупности клинических факторов, связанных с особенностями заболевания у пациента. Лабораторная оценка иммуногенности ГИБП включает измерение сывороточной концентрации ГИБП и АЛА с помощью ИФА и РИА.

В настоящее время доказана нецелесообразность перехода на следующий иФНОα у больных РА с недостаточной эффективностью первого и отсутствием антител к нему; таким пациентам рекомендуется назначение ГИБП с другими механизмами действия [139]. Разработаны алгоритмы оценки иммуногенности иФНОα при лечении РА на основе определения уровней ГИБП и АЛА в сопоставлении с клиническим эффектом проводимой терапии для принятия решений о необходимости изменения дозы и интервалов введения препарата (интенсификация, редукция или прекращение терапии); переходе на альтернативный иФНОα; переключении на другой класс ГИБП [140, 141]. Применение данных алгоритмов в реальной клинической практике позволяет более эффективно контролировать достижение хорошего ответа на терапию ГИБП и активность болезни.

Превентивные и протективные биомаркеры

К факторам, препятствующим клинической манифестации некоторых аутоиммунных и иммуновоспалитель-

ных заболеваний, относятся естественные аутоантитела класса IgM и антиидиотипические антитела [13]. Показано, что IgM-антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности и IgM-антитела к дсДНК снижают риск развития атеросклеротических нарушений и волчаночного нефрита [142, 143]. При СКВ повышенный уровень IgM-антител к фосфатидилхолину в сыворотке крови наиболее часто выявляется у больных без сердечно-сосудистых осложнений, а увеличение продукции IgM-антител к кардиолипину и дсДНК ассоциируется с отсутствием поражения почек [144]. Протективное действие антиидиотипических антител обусловлено их способностью блокировать антиген-связывающие участки аутоантител.

Заключение

Таким образом, бурное развитие инновационных технологий с использованием униплексных методов иммунохимического анализа и мультиплексных диагностических платформ способствовало увеличению чувствительности и специфичности лабораторных тестов и существенному расширению спектра биомаркеров РЗ. Современные молекулярные и клеточные биомаркеры являются важным инструментом для профилактики, ранней диагностики, оценки активности, прогноза и эффективности терапии РЗ. Расшифровка ключевых патогенетических механизмов РЗ позволила идентифицировать молекулярные и клеточные биомаркеры, которые могут применяться в качестве терапевтических «мишеней». Перспективы лабораторной диагностики РЗ связаны с необходимостью гармонизации и стандартизации современных методов определения аутоантител, поиском новых протеомных, транскриптомных и геномных биомаркеров и их валидацией в ходе клинических 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 статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник РАМН. 2015;70(2):169–82 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases — problems of immunopathology and personalized therapy. *Vestnik RAMN*. 2015;70(2):169–82 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310
2. Щербо СН. Тенденции развития и технологии современной лабораторной медицины. Лабораторная медицина. 2013;(12):39–44 [Shcherbo SN. Development trends and technologies of modern laboratory medicine. *Laboratornaya Meditsina*. 2013;(12):39–44 (In Russ.)].
3. Щербо СН, Щербо ДС. Биомаркеры персонализированной медицины. 1. Системная биология и биомаркеры. Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2013;(4):7–9 [Shcherbo SN, Shcherbo DS. Biomarkers for personalized medicine. 1. Systems biology and biomarkers. *Meditsinskii Alfavit. Sovremennaya Laboratoriya*. 2013;(4):7–9 (In Russ.)].
4. Clinical medicine. Hot research front. Biological sciences. In Research fronts 2014: 100 top ranked specialties in the sciences and social sciences. The National Science Library, Chinese Academy of Sciences. Thomson Reuters IP&Science. The Joint research Center of Emerging Technology Analysis. December 2014:20–8.
5. Tozzoli R, Bonaguri C, Melegari A, et al. Current state of diagnostic technologies in the autoimmunology laboratory. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51:129–38. doi: 10.1515/ccim-2012-0191
6. Miossec P, Verweij CL, Klareskog L, et al. Biomarkers and personalised medicine in rheumatoid arthritis: a proposal for interactions between academia, industry and regulatory bodies. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1713–8. doi: 10.1136/ard.2011.154252
7. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205–19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
8. Dörner T. Deciphering the role of NETs and networks in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:68–70. doi: 10.1038/nrrheum.2011.200

9. Wahren-Herlenius M, Dömer T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013;382(9894):819-31. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60954-X
10. Liu CC, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskeletal Dis*. 2013;5:210-33. doi: 10.1177/1759720X13485503
11. Squatrito D, Emmi G, Silvestri E, et al. Pathogenesis and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: from bench to bedside. *Auto Immun Highlights*. 2014;5:33-45. doi: 10.1007/s13317-014-0058-y
12. Daien CI, Morel J. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:386148. doi: 10.1155/2014/386148
13. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimmun Rev*. 2015;14:555-63. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.017
14. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278:369-95. doi: 10.1111/joim.12395
15. Wener MH. Multiplex, megaplex, index, and complex: the present and future of laboratory diagnostics in rheumatology. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):134. doi: 10.1186/ar3498
16. Mease PJ. The potential roles for novel biomarkers in rheumatoid arthritis assessment. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3):567-74. doi: 10.3899/jrheum.100759
17. Новиков АА, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Протеомные исследования в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):19-24 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Proteomic studies in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):56-62. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1295
18. Takakubo Y, Kontinen YT. Immune-regulatory mechanisms in systemic autoimmune and rheumatic diseases. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:941346. doi: 10.1155/2012/941346
19. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 344 p.].
20. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.].
21. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):66-75 [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav MI. New aspects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: small molecule inhibitors. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):66-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1276
22. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ, Ильина АЕ. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: моноклональные антитела. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):75-82 [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav MI, Ilyina AE. Prospects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Monoclonal antibodies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):75-82. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-713
23. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311-21 [Nasonov EL, Solovyev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):311-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-311-321
24. Ананьева ЛП, Алекперов РТ, Насонов ЕЛ. Мезенхимальные клетки костного мозга — перспективы использования при ревматических болезнях. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):59-67 [Ananyeva LP, Alekperov RT, Nasonov EL. Bone marrow mesenchymal cells: Promises for use in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):59-67 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1203
25. Aletaha D, Neogi T, Silman AS, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584
26. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677-86. doi: 10.1002/art.34473
27. Jordan S, Maurer B, Michel B, Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:60. doi: 10.1093/rheumatology/keu5
28. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:475-87. doi: 10.1002/acr.21591
29. Miller FW, Rider LG, Plotz PH, et al. Diagnostic criteria for polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362(9397):1762-3. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14862-3
30. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol*. 1996;23(12):2055-62.
31. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:615-20.
32. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
33. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:222-7. doi: 10.1136/ard.2006.054593
34. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63:65-81. doi: 10.1097/00005792-198403000-00001
35. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1088-93. doi: 10.1002/art.1780330805
36. Henegar C, Pagnoux C, Puechal X, et al. French Vasculitis Study Group. A paradigm of diagnostic criteria for polyarteritis nodosa: analysis of a series of 949 patients with vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1528-38. doi: 10.1002/art.23470
37. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1122-8. doi: 10.1002/art.1780330810
38. De Vita S, Soldano F, Isola M, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1183-90. doi: 10.1136/ard.2011.150755
39. Fox RI, Fox CM. IgG4 levels and plasmablasts as a marker for IgG4-related disease (IgG4-RD). *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205476
40. Shi J, van Veelen PA, Machler M, et al. Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies. *Autoimmune Rev*. 2014;13: 225-30. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.008

41. Maksymowych WP, van der Heijde D, Allaart CF. 14-3-3 η is a novel mediator associated with the pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint damage. *Arthr Res Ther*. 2014;16:R99. doi: 10.1186/ar4547
42. Cornillet M, Sebbag M, Verrouil E, et al. The fibrin-derived citrullinated peptide β 60-74Cit60,72,74 bears the major ACPA epitope recognised by the rheumatoid arthritis-specific anticitrullinated fibrinogen autoantibodies and anti-CCP2 antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1246-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202868
43. Willemze A, Toes RE, Huizinga TW, Trouw LA. New biomarkers in rheumatoid arthritis. *Neth J Med*. 2012;70:392-9.
44. Meroni PL, Biggioggero M, Pierangeli SS, et al. Standardization of autoantibody testing: a paradigm for serology in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Nov 26. doi: 10.1038/nrrheum.2013.180
45. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1420-2. doi: 10.1136/ard.2009.127100
46. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:17-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203863
47. Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014-2015. *Front Immunol*. 2015;6:412. doi: 10.3389/fimmu.2015.00412
48. Willitzki A, Hiemann R, Peters V, et al. New platform technology for comprehensive serological diagnostics of autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:284740. doi: 10.1155/2012/284740
49. Satoh M, Tanaka S, Chan EK. The uses and misuses of multiplex autoantibody assays in systemic autoimmune rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2015;6:181. doi: 10.3389/fimmu.2015.00181
50. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *New Eng J Med*. 2003;349:1526-33. doi: 10.1056/NEJMoa021933
51. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004;50:380-6. doi: 10.1002/art.20018
52. Bizzaro N, Tozzoli R, Shoenfeld Y. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheum*. 2007;56:1736-44. doi: 10.1002/art.22708
53. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:638-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200990
54. Jonsson R, Theander E, Sjöström B, et al. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjögren syndrome. *JAMA*. 2013;310:1854-5. doi: 10.1001/jama.2013.278448
55. Deane KD, El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:212-28. doi: 10.1038/nrrheum.2014.6
56. Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:383-91. doi: 10.1002/art.27186
57. Jorgensen KT, Wiik A, Pedersen M, et al. Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premorbid and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:860-6. doi: 10.1136/ard.2007.073825
58. Deane K, O'Donnell C, Hueber W, et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3161-72. doi: 10.1002/art.27638
59. Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther*. 2015;17:181. doi: 10.1186/s13075-015-0707-1
60. Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН и др. Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):111-6 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, et al. Multiparameter analysis of biomarkers in the laboratory diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):111-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-636
61. Chandra PE, Sokolove J, Hipp BG, et al. Novel multiplex technology for diagnostic characterization of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther*. 2011;24;13(3):R102. doi: 10.1186/ar3383
62. Kalunian KC, Chatham WW, Massarotti EM, et al. Measurement of cell-bound complement activation products enhances diagnostic performance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:4040-7. doi: 10.1002/art.34669
63. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367
64. Kallenberg CG. Anti-C1q autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2008;7(8):612-5. doi: 10.1016/j.autrev.2008.06.006
65. Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with non renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:537-42. doi: 10.1681/ASN.2013111233
66. Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Review: cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2015;67(2):317-26. doi: 10.1002/art.38928
67. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:112-6. doi: 10.1038/nrrheum.2009.238
68. Hirschfield GM. Diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:701-12. doi: 10.1016/j.bpg.2011.10.005
69. Kavanaugh AF, Solomon DH. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum*. 2002;47:546-55. doi: 10.1002/art.10558
70. Oke V, Wahren-Herlenius M. The immunobiology of Ro52 (TRIM21) in autoimmunity: a critical review. *J Autoimmun*. 2012;39:77-82. doi: 10.1016/j.jaut.2012.01.014
71. Hengstman GJD, van Engelen BGM, Venrooij WJ. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:692-9.
72. Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, et al. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:843-53. doi: 10.1002/art.23218
73. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev*. 2010;10:46-50. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.005
74. Gomez-Puerta JA, Burlingame RW, Cervera R. Anti-chromatin (anti-nucleosome) antibodies: diagnostic and clinical value. *Autoimmun Rev*. 2008;7:606-11. doi: 10.1016/j.autrev.2008.06.005
75. Pickering MC, Botto M. Are anti-C1q antibodies different from other SLE autoantibodies? *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:490-3. doi: 10.1038/nrrheum.2010.56
76. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1004-10. doi: 10.1136/ard.2007.071936
77. Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creedon J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:815038. doi: 10.4061/2011/815038

78. Dayer E, Dayer JM, Roux-Lombard P. Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:512-20. doi: 10.1038/ncprheum0572
79. Costenbader KH, Chibnik LB, Schur PH. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:746-9.
80. Crowson CS, Rahman MU, Matteson EL. Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomized clinical trials of golimumab in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36:1606-10. doi: 10.3899/jrheum.081188
81. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, et al. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:407-9. doi: 10.1136/ard.2006.054205
82. Wells G, Becker J, Teng J, et al. Validation of the Disease Activity Score 28 (DAS28) disease progression in patients with rheumatoid arthritis and EULAR response criteria based on CRP against arthritis, and comparison with the DAS28 based on ESR. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:954-60. doi: 10.1136/ard.2007.084459
83. Kay J, Morgacheva O, Messing SP, et al. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R40. doi: 10.1186/ar4469
84. Combe B, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1736-43. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1736::AID-ART308>3.0.CO;2-I
85. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805-12. doi: 10.1172/JCI200318921
86. Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S, et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27:58-63.
87. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*. 2001;358:24-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)05252-1
88. Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL. Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2015;42:5. doi: 10.3899/jrheum.140628
89. Scire CA, Cavagna L, Perotti C, et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheum*. 2006;24:123-8.
90. Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013;11:185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185
91. Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: II. Markers of disease activity. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2048-65. doi: 10.1002/art.20345
92. 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
93. Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:545493. doi: 10.1155/2014/545493
94. 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;58:2257-67. doi: 10.1002/art.23667
95. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0060635
96. Bakker MF, Cavet G, Jacobs JW, et al. Performance of a multi-biomarker score measuring rheumatoid arthritis disease activity in the CAMERA tight control study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1692-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200963
97. Hirata S, Dirven L, Shen Y, et al. A multi-biomarker score measures rheumatoid arthritis disease activity in the BeSt study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1202-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes362
98. Hambardzumyan K, Bolce R, Saevarsdottir S, et al. Pretreatment multi-biomarker disease activity score and radiographic progression in early RA: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1102-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204986
99. 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 [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: 10.14412/1995-4484-2015-591-595
100. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3098-107. doi: 10.1002/art.24803
101. Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2453-9. doi: 10.1002/art.23678
102. Chun HY, Chung JW, Kim HA, et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 2007;27:461-6.
103. Korte EA, Gaffney PM, Powell DW. Contributions of mass spectrometry-based proteomics to defining cellular mechanisms and diagnostic markers for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):204. doi: 10.1186/ar3701
104. Emery P, Döner T. Optimising treatment in rheumatoid arthritis: a review of potential biological markers of response. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2063-70. doi: 10.1136/ard.2010.148015
105. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117
106. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:9-17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.11.007
107. Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the Oencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1815-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201109
108. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1424-32.
109. Visser K, Verpoort KN, van Dongen H, et al. Pretreatment serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with the response to methotrexate in recent-onset arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1194-5. doi: 10.1136/ard.2008.088070
110. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1333-7. doi: 10.1136/ard.2009.121160

111. Van der Woude D, Young A, Jayakumar K, et al. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: results from two large early arthritis cohorts. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2262-71. doi: 10.1002/art.24661
112. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1259-62.
113. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1343-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200937
114. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:499-505. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203923
115. Wijbrandts CA, Dijkgraaf MG, Kraan MC, et al. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor alpha expression in the synovium. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1139-44. doi: 10.1136/ard.2007.080440
116. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, et al. Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1208-15. doi: 10.1136/ard.2011.153023
117. Chen DY, Chen YM, Chen HH, et al. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4):R126. doi: 10.1186/ar3431
118. Fabre S, Dupuy AM, Dossat N, et al. Protein biochip array technology for cytokine profiling predicts etanercept responsiveness in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2008;153:188-95. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03691
119. Ferraccioli G, Tolusso B, Bobbio-Pallavicini F, et al. Biomarkers predictors of good EULAR response to B cell depletion therapy in all seropositive rheumatoid arthritis patients: clues for the pathogenesis. *PLoS One.* 2012;7(7):e40362. doi: 10.1371/journal.pone.0040362
120. Morozzi G, Fabbri M, Bellisai F, et al. Low serum level of COMP, a cartilage turnover marker, predicts rapid and high ACR70 response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1335-8. doi: 10.1007/s10067-006-0520-y
121. Gonzalez-Alvaro I, Ortiz AM, Tomero EG, et al. Baseline serum RANKL levels may serve to predict remission in rheumatoid arthritis patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1675-8. doi: 10.1136/ard.2007.071910
122. Hueber W, Tomooka BH, Batliwalla F, et al. Blood autoantibody and cytokine profiles predict response to anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R76. doi: 10.1186/ar2706
123. Visvanathan S, Rahman MU, Keystone E, et al. Association of serum markers with improvement in clinical response measures after treatment with golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving methotrexate: results from the GO-FORWARD study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R211. doi: 10.1186/ar3188
124. Wagner C, Visvanathan S, Braun J, et al. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:674-80. doi: 10.1136/ard.2010.148890
125. Novikov AA, Alexandrova EN, Gerasimov AN, et al. Multi-biomarker scores as predictors of response to biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:203. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.650
126. Dass S, Rawstron AC, Vital EM, et al. High sensitivity B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2993-9. doi: 10.1002/art.23902
127. Anolik JH, Barnard J, Owen T, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3044-56. doi: 10.1002/art.22810
128. Roll P, Dorner T, Tony HP. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1566-75. doi: 10.1002/art.23473
129. Sellam J, Abbeduto K, Rouanet S, et al. Pre-therapeutic decrease frequency of memory B cell is predictive of response to a first course of rituximab in rheumatoid arthritis patients with inadequate response or intolerance to anti-TNF: data from the SMART trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 3:490.
130. Scarsi M, Ziglioli T, Airo P. Baseline numbers of circulating CD28-negative T cells may predict clinical response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum.* 2011;38:2105-11. doi: 10.3899/jrheum.110386
131. Bansard C, Lequerre T, Daveau M, et al. Can rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and biologics be predicted? *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1021-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep112
132. Quartuccio L, Lombardi S, Fabris M, et al. Long-term effects of rituximab in rheumatoid arthritis: clinical, biological and pharmacogenetic aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:692-700. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04668.x
133. Badot V, Galant C, Nzeusseu Toukap A, et al. Gene expression profiling in the synovium identifies a predictive signature of absence of response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R57. doi: 10.1186/ar2678
134. Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3607-14. doi: 10.1002/art.27702
135. Sanayama Y, Ikeda K, Saito Y, et al. Prediction of therapeutic responses to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: biomarkers identified by analysis of gene expression in peripheral blood mononuclear cells using genome-wide DNA microarray. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1421-31. doi: 10.1002/art.38400
136. Krintel SB, Dehlendorf C, Hetland ML, et al. Prediction of treatment response to adalimumab: a double-blind placebo-controlled study of circulating microRNA in patients with early rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J.* 2016;16:141-6. doi: 10.1038/tpj.2015.30. 2015
137. Krieckaert C, Rispens T, Wolbink G. Immunogenicity of biological therapeutics: from assay to patient. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:306-11. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283521c4e
138. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545
139. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:284-8. doi: 10.1136/ard.2010.135111
140. Garces S, Antunes M, Benito-Garcia E, et al. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1138-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203296
141. Chen DY, Chen YM, Tsai WC, et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:e16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203893
142. Van Leeuwen M, Damoiseaux J, Duijvestijn A, Tervaert JW. The therapeutic potential of targeting B cells and anti-oxLDL antibodies in atherosclerosis. *Autoimmun Rev.* 2009;9:53-7. doi: 10.1016/j.autrev.2009.03.001
143. Witte T. IgM antibodies against dsDNA in SLE. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34:345-7. doi: 10.1007/s12016-007-8046-x
144. Grönwall C, Akhter E, Oh C, et al. IgM autoantibodies to distinct apoptosis-associated antigens correlate with protection from cardiovascular events and renal disease in patients with SLE. *Clin Immunol.* 2012;142:390-8. doi: 10.1016/j.clim.2012.01.002

Влияние коморбидных психических расстройств на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом

Абрамкин А.А.

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

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

Контакты: Антон Анатольевич Абрамкин;
79096237832@ya.ru

Contact: Anton Abramkin;
79096237832@ya.ru

Поступила 17.12.15



А.А. Абрамкин – аспирант, лаборатория системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (научный руководитель – д.м.н. Т.А. Лисицына)

В обзоре отечественной и зарубежной литературы приводится подробный анализ актуальных вопросов, связанных с влиянием коморбидных тревожно-депрессивных и когнитивных расстройств на эффективность противовоспалительной и болезнь-модифицирующей терапии больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; депрессия; когнитивные нарушения; приверженность терапии; эффективность терапии.

Для ссылки: Абрамкин А.А. Влияние коморбидных психических расстройств на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):339-345.

IMPACT OF COMORBID MENTAL DISORDERS ON THE EFFICIENCY OF THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Abramkin A.A.

The review of Russian and foreign literature provides a detailed analysis of topical issues associated with the impact of comorbid anxiety and depressive disorders and cognitive impairments on the efficiency of anti-inflammatory and disease-modifying therapy in patients with rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis; depression; cognitive impairments; therapy adherence; efficiency of therapy.

For reference: Abramkin AA. Impact of comorbid mental disorders on the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):339-345 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-339-345>

Среди иммуновоспалительных ревматических заболеваний (РЗ) ревматоидный артрит (РА) имеет наибольшую социальную и экономическую значимость. Распространенность РА по всему миру колеблется от 0,5 до 1,1% (в Российской Федерации, по официальным данным, – 0,6%) [1]. Около 30% больных РА теряют трудоспособность уже через 5 лет после начала заболевания [2]. Помимо этого, РА является фактором риска развития злокачественных новообразований, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической болезни почек [3]. В результате общие экономические потери только в странах Европы оцениваются в 45 млрд долларов в год [4]. При этом затраты на диагностику и лечение РА (прямые экономические потери) занима-

ют лишь второе место; первое место, причем с большим отрывом (в 2–4 раза), занимают не прямые экономические потери, связанные со снижением/утратой трудоспособности и преждевременной смертью [4]. В структуре не прямых экономических потерь особое место занимают так называемые нематериальные потери, под которыми понимаются страдания больного и его близких. Одной из основных причин этих страданий являются психические расстройства (ПР), а именно: расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН), которые выявляются у большинства больных РА (89–93,6 и 30–66,4% соответственно) [5–8]. Известно, что любое депрессивное или тревожное расстройство снижает трудоспособность больных РА в среднем на

17–25% [9], а «большая» депрессия — почти в два раза [10]. Депрессия при РА ассоциируется с более высокой частотой других коморбидных заболеваний и увеличением летальности. Даже при правильно подобранной терапии РА депрессивное расстройство является независимым фактором риска развития ССЗ (в том числе инфаркта миокарда) и суицидального поведения, вдвое увеличивая риск преждевременной смерти [11, 12]. Годовая стоимость лечения пациента с РА увеличивается за счет коморбидной депрессии на 7,2% и более [10].

Патогенетическая общность ревматоидного артрита и расстройств тревожно-депрессивного спектра

Причины высокой частоты РТДС при РА, а также механизмы взаимоотношений между ними окончательно не выяснены. Общеизвестными факторами риска развития депрессии считаются женский пол, отягощенный по депрессии семейный анамнез, социальная депривация, отсутствие социальной поддержки и хронический психосоциальный стресс. При РА, как и при других хронических заболеваниях, для развития депрессии значимы также факторы, связанные с основным заболеванием: негативные мысли о болезни, хроническая боль, нетрудоспособность, неблагоприятные реакции лекарственной терапии [13].

В последние годы большинство исследователей поддерживают теорию двусторонних патогенетических связей, согласно которой РТДС и РА имеют общие провоцирующие факторы, в частности стрессовые, и во многом схожий провоспалительный патогенез, что способствует их взаимному прогрессированию [8, 13–15]. Провоцирует развитие РТДС (как, впрочем, и РА) хронический психосоциальный стресс, который вызывает дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), регулирующей стрессовый и иммунный ответ в организме, что сопровождается неконтролируемой выработкой провоспалительных цитокинов, а клинически проявляется снижением настроения, хронической болью, усталостью, нарушениями сна [8]. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что хроническое воспаление является первостепенным патофизиологическим механизмом развития депрессии [16]. Депрессия все чаще рассматривается не как исключительно ПР, а как системное заболевание, имеющее множество соматических проявлений и последствий [17]. Депрессия, как и РА, ассоциируется с увеличением концентрации биомаркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6 и фактор некроза опухоли α (ФНО α) [18, 19]. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что высокие уровни «провоспалительных» медиаторов являются предикторами выявления депрессии [20] и ответа на «противовоспалительную» терапию [21]. Известно, что назначение интерферона α влечет за собой увеличение уровня «провоспалительных» медиаторов и ассоциируется с развитием «большой» депрессии как минимум у 1/3 пациентов [22], а предотвратить развитие депрессии в этом случае позволит профилактическое назначение антидепрессантов [23]. Кроме того, хроническая депрессия считается одной из основных причин умеренных КН [7, 8]. Патогенетическая общность РА и РТДС позволяет многим исследователям предполагать, что подходы к терапии РА и РТДС должны иметь точки соприкосновения.

Влияние расстройств тревожно-депрессивного спектра и когнитивных нарушений на активность ревматоидного артрита, приверженность лечению и эффективность терапии

РТДС и КН существенно снижают приверженность пациентов РА терапии, что негативно влияет на подавление воспалительной активности, боли, усталости, ухудшает качество жизни и прогноз в целом [24]. Тем не менее почти у половины (43%) больных РА с депрессией она остается нераспознанной и нелеченой [25–27]. Причиной этого являются недооценка тревожно-депрессивных симптомов пациентом и врачом-ревматологом — попытка связать все жалобы, имеющиеся у пациента, в том числе обусловленные РТДС, с основным заболеванием, предпочтительное обсуждение только тех вопросов, которые касаются физического здоровья, и, зачастую, неспособность пациента осознать депрессию и сформулировать жалобы в связи с плохой рефлексией и КН.

В систематическом обзоре А.М. Rathbun и соавт. [14] обобщили имеющиеся данные, касающиеся влияния депрессии на активность РА, приверженность лечению и ответ на терапию РА. В результате тщательного отбора из 939 потенциально подходящих по тематике статей для анализа было оставлено семь с хорошей доказательной базой. Среди них было два проспективных исследования А.З. Zautra и соавт. [26, 27], которые показали, что депрессия существенно усиливает восприятие боли, которое оценивалось по числу болезненных суставов (ЧБС) и визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Кроме того, именно у пациентов с РА и с депрессией выраженность боли особенно увеличивалась в стрессовых условиях, что подчеркивает низкие адаптационные возможности таких пациентов и высокий риск обострений в условиях стресса. Сходные данные были получены в исследованиях, касающихся больных с ранним артритом и псориатическим артритом, однако в этих работах не отмечено влияния депрессии на объективный показатель активности заболевания — число припухших суставов (ЧПС) [28]. В то же время есть работы, в которых отмечено, что у больных РА с депрессией были значимо выше как субъективные (боль и ЧБС), так и объективный показатель активности РА — ЧПС, а «большая» депрессия ассоциировалась с низкой приверженностью терапии РА [25, 29]. Таким образом, усугубляя все перечисленные показатели, составляющие индекс активности РА DAS28 (Disease Activity Score), депрессия ассоциируется с более высокой активностью заболевания. Именно данная ассоциация часто приводит к искусственному занижению числа пациентов с РА, находящихся в ремиссии, а эта информация иногда является ключевой при оценке эффективности современной терапии РА [6]. В проспективном исследовании С. Leblanc-Trudeau и соавт. [30] на примере 275 пациентов с ранним артритом показано, что в группе больных с депрессией частота достижения ремиссии через год после начала наблюдения, согласно индексу SDAI (Simple Disease Activity Index), была значимо ниже (31,3% против 84,3%; $p < 0,001$), а время, потребовавшееся для достижения ремиссии, — больше, чем при отсутствии депрессии.

В работах М. Wong и D. Mulherin [31] и D.L. Matthey и соавт. [24] исследовалась приверженность пациентов РА терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Приверженность лечению оценивали по числу пациентов, прекративших прием препаратов по любым причинам, включая неэффективность. В течение

года M. Wong и D. Mulherin [31] не удалось выявить никаких ассоциаций между депрессией и отменой противоревматической терапии. Однако в работе D.L. Matthey и соавт. [24] отмечена значимая положительная связь [относительный риск (ОР) – 1,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,08–2,60] между депрессией и прекращением терапии ингибиторами ФНО α . Что интересно, если исключались случаи прекращения лечения в связи с неэффективностью терапии, эта связь усиливалась (ОР=1,86; 95% ДИ 1,01–3,43). Наблюдаемая разница между результатами исследований может быть связана с особенностями статистической обработки и другими причинами, влияющими на приверженность терапии. В частности, известно, что на приверженность лечению влияют доход пациента, определяющий его способность обеспечить себя лекарством, понимание значимости данной терапии, информированность о необходимых терапевтических дозах, сроках и возможных неблагоприятных реакциях терапии. Депрессия, как известно, ассоциируется с низким социально-экономическим статусом, а также с КН и суицидальным поведением, которые могут выражаться в непонимании значимости и нежелании постоянного приема препаратов.

В исследованиях, касающихся оценки влияния депрессии на эффективность терапии РА, отмечено, что депрессия может снижать как краткосрочную, так и долгосрочную эффективность БПВП и ГИБП, которая оценивалась по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR), Американской коллегии ревматологов (ACR) и выраженности боли (табл. 1). Данное явление может быть связано с низкой приверженностью лечению и несовершенством инструментов оценки эффективности терапии, а также с патогенетической общностью депрессии и РА и со способностью депрессии поддерживать хроническое воспаление на фоне дисфункции ГГНС в условиях хронического стресса [6, 14, 25].

Субъективность критериев оценки эффективности терапии ревматоидного артрита

Оценку эффективности терапии РА традиционно проводят по критериям EULAR и ACR. Напомним, что критерии EULAR учитывают динамику индекса активности РА DAS28, представляющего собой математическую формулу, основными компонентами которой являются следующие показатели: ЧПС, ЧБС, общая оценка состояния здоровья пациентом (ООСЗ) и СОЭ или уровень СРБ [32]. Критерии ACR позволяют зафиксировать клинически зна-

чимое улучшение (20%, 50% или 70%) ЧПС, ЧБС, а также как минимум трех из следующих пяти параметров: острофазовый показатель (например, СОЭ); общая оценка активности заболевания пациентом; общая оценка активности заболевания врачом; оценка пациентом боли; функциональный статус по опроснику для оценки состояния здоровья (HAQ) [33]. К объективным показателям можно отнести лишь ЧПС и лабораторные маркеры: СОЭ и уровень СРБ. Таким образом, 50% показателей, составляющих критерии EULAR, и 70% показателей, составляющих критерии ACR, являются *субъективными*, следовательно, подверженными влиянию не зависящих от РА причин. Как известно, на восприятие боли и ООСЗ могут оказывать существенное влияние не только выраженность воспалительного процесса и деформации суставов, связанные с РА, но и РТДС, КН, хроническая усталость и нарушения сна (которые часто являются симптомом РТДС), а также синдром фибромиалгии. Доказано, что депрессия снижает болевой порог и усиливает восприятие боли при РА [34]. Хроническую усталость и нарушения сна, встречающиеся у многих пациентов с РА, в настоящее время также связывают с РТДС [35]. Около 20% пациентов с РА отвечают критериям фибромиалгии, которая в 80% случаев сочетается с РТДС [36]. Известно, что 63% пациентов РА с фибромиалгией имеют завышенные показатели DAS28 [37]. Для быстрой диагностики фибромиалгии в ревматологической практике и правильной ее коррекции в зависимости от преобладающих симптомов Ch.S. Boomershine [38] предлагает использовать опросник FIBRO (Fatigue, Insomnia, Blues (depression and/or anxiety), Rigidity (muscle and joint stiffness), Ow! (pain and work disability)). Автор также отмечает, что фибромиалгия обязательно должна учитываться при оценке эффективности терапии ГИБП у пациентов с РА. Подтверждает субъективность инструментов оценки активности и эффективности терапии РА работа L. Cordingley и соавт. [39], в которой авторы продемонстрировали достоверную связь субъективных компонентов индекса DAS28 – ЧБС и ООСЗ – с депрессией. Сильная корреляционная связь ($\beta=-0,61$; 95% ДИ 0,95–0,28; $p=0,0003$) была выявлена между ЧБС и способностью осознавать свое заболевание, т. е. показатель ЧБС у пациентов с КН был значительно выше. Интересно, что все компоненты опросника Brief Illness Perception Questionnaire (IPQ), который использовался для оценки когнитивного и эмоционального восприятия пациентом своей болезни, значимо коррелировали с выраженностью депрессии и тревоги, что еще раз подтверждает тесную связь КН с РТДС.

Таблица 1 Влияние депрессии на эффективность терапии РА [14]

Исследование (число пациентов)	Диагностика депрессии	Лечение РА	Показатели оценки эффективности терапии РА	Статистический метод исследования	Достоверность ассоциации	Результат
Zautra A.J. и соавт., 2008 (n=144)	Критерии DSM-IV	Нефармакологическое	Динамика боли ЧПС/ЧБС ИЛ6	Модель панельных данных со случайными эффектами	Нет Да Да	Предшествующая депрессия снижает эффективность терапии
Hider S.L., 2009 (n=159)	Шкала HADS	Ингибиторы ФНО α	DAS28	Непараметрическая статистика	Да	Персистирующая депрессия снижает эффективность терапии при 3-месячном наблюдении
Kekow J., 2011 (n=389)	Шкала HADS	MT или MT+ЭТЦ	DAS28, критерии ACR, HAQ-DI, динамика боли	Параметрическая статистика ANCOVA	Да	Депрессия на момент включения в исследование снижает эффективность терапии при 2-летнем наблюдении

Примечание. MT – метотрексат, ЭТЦ – этанерцепт, HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale – госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Учитывая значимое влияние РТДС и КН на величину индекса DAS28, а следовательно, на оценку эффективности проводимой терапии РА и решение вопроса о назначении дорогостоящих ГИБП, авторы предлагают в обязательном порядке проводить обследование пациентов с РА для диагностики РТДС и КН, а также включать в комплекс лечения РА когнитивно-поведенческую психотерапию.

Суждения о важности диагностики и своевременной коррекции депрессии для улучшения эффективности терапии у больных РА нашли отражение в недавних национальных рекомендациях канадских экспертов по лечению коморбидных состояний при РА, псориазе и псориатическом артрите [40]. Авторы также подчеркивают субъективность современных инструментов оценки активности и эффективности терапии РА и призывают внедрять мультидисциплинарный подход с привлечением узких специалистов и врачей общей практики к ведению пациентов для улучшения прогноза.

Влияние базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов на расстройства тревожно-депрессивного спектра и когнитивные нарушения

Принимая во внимание патогенетическую общность РА и РТДС с преобладанием провоспалительных механизмов, можно было бы ожидать терапевтического эффекта противовоспалительных препаратов, в частности ГИБП, используемых последние 15 лет для лечения РА, в отношении депрессии и КН. По мнению ряда авторов, применение основных БПВП и ГИБП у пациентов с РА приводит к редукции отдельных симптомов депрессии, в том числе усталости и нарушений сна (табл. 2) [41–47]. Так, последний метаанализ результатов шести рандомизированных контролируемых исследований R. Abbott и соавт. [13] показал, что ингибиторы ФНО α слабо, но статистически значимо уменьшают выраженность депрессии и тревоги у пациентов с хроническими заболеваниями, такими как РА, анкилозирующий спондилит (АС), псориаз. Необходимо

отметить, что диагностика депрессии и тревоги в этих исследованиях проводилась только с помощью скрининговых психометрических опросников – госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety Depression Scale – HADS), шкалы Бека для оценки депрессии (Beck Depression Inventory – BDI), что без участия психиатра и диагностики ПР по критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в ходе полуструктурированного интервью снижает качество диагностики и не дает объективной информации о частоте РТДС. Авторы не смогли окончательно ответить на вопрос о причине уменьшения симптомов депрессии и тревоги на фоне терапии ингибиторами ФНО α : связано ли оно непосредственно со снижением концентрации ФНО α или имеет вторичный характер и обусловлено уменьшением боли и увеличением функциональных возможностей на фоне улучшения течения хронического заболевания. С.Л. Raison и соавт. [21] при попытке лечить пациентов без РЗ с резистентной к терапии антидепрессантами «большой» депрессией ингибитором ФНО α инфликсимабом отметили положительный эффект препарата только у больных с изначально высоким сывороточным уровнем СРБ (>5 мг/л). Именно у ответивших на терапию инфликсимабом, т. е. у пациентов с повышенным уровнем СРБ, были также высокими уровни ФНО α и его растворимых рецепторов. Авторы делают вывод о том, что ингибиторы ФНО α показаны не всем пациентам с резистентной к терапии антидепрессантами депрессией, а эффективны только в случаях депрессии с высокими уровнями провоспалительных биомаркеров.

Помимо РТДС, актуальны для больных РА и КН. В большинстве случаев эти нарушения бывают умеренными и не достигают степени деменции [48]. Патогенетические механизмы КН при РА до настоящего времени не устояны. По последним данным, одним из значимых механизмов, лежащих в основе КН, является дисфункция нейромимунной системы, приводящая к повышению кон-

Таблица 2 Эффективность ГИБП и БПВП в отношении симптомов депрессии по данным клинических исследований

Исследование	Диагноз, (число больных)	ГИБП/БПВП, дозы; длительность	Эффективность в отношении симптомов депрессии
Uguz F., 2009 [41]	РА (n=83)	Ингибиторы ФНО α	У пациентов, получающих ГИБП, реже выявлялись РТДС
Hoving J.L., 2009 [42]	РА (n=59)	АДА, 40 мг в 2 нед; 24 нед	Уменьшение усталости на 11,8% и повышение качества жизни на 12,3%
Moreland L.W., 2006 [43]	Ранний РА (n=304), поздний РА (n=131)	ЭТЦ, 25 мг 2 раза в неделю против МТ 20 мг/нед, для раннего РА ЭТЦ, 25 мг 2 раза в неделю против плацебо для позднего РА; 48 нед	Значимое уменьшение выраженности усталости на фоне лечения ЭТЦ при раннем РА (на 23–29%) и позднем РА (на 25–36%)
Wolf F., 2004 [44]	РА (n=21 016)	Ингибиторы ФНО α в стандартном режиме	Умеренное снижение выраженности усталости, нет преимуществ ГИБП перед БПВП
Chauffier K., 2012 [45], метаанализ	РА (n=3837)	Ингибиторы ФНО α (n=1227) Ритуксимаб (n=420) Абатацепт (n=258) Тоцилизумаб (n=205) Плацебо (n=1727)	Слабое уменьшение выраженности усталости на фоне применения любых ГИБП и БПВП
Van Hoogmoed D., 2010 [46]	РА (n=171)	Стабильная терапия за 6 мес до включения – ингибиторы ФНО α (3–5 мг/кг; n=673) БПВП (n=104); 12 мес	При включении выраженность усталости значимо больше в группе ингибиторов ФНО α . ГИБП и БПВП не различаются между собой по влиянию на усталость и дают лишь слабый эффект в отношении этого показателя.
Taylor-Gjevve R.M., 2011 [47]	РА (n=10)	Ингибиторы ФНО α (ЭТЦ и АДА) в стандартном режиме 2 мес	Объективное (по данным полисомнографии) улучшение качества и продолжительности сна

Примечание. АДА – адалимумаб

центрации в крови и головном мозге провоспалительных цитокинов — ИЛ1, ИЛ6, ФНО α , оказывающих повреждающее воздействие на мозг [49]. Гиперпродукция ФНО α считается в настоящее время ключевым звеном патогенеза болезни Альцгеймера — нейродегенеративного заболевания, характеризующегося прогрессирующей деменцией [49]. Существуют единичные работы, в которых отмечена ассоциация КН у больных РА с повышенным сывороточным уровнем ФНО α и ИЛ1 [50]. Исследования на животных и предварительные клинические исследования на людях показали эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов, часто используемых при лечении больных РА, в отношении депрессии и шизофрении [51]. Кроме того, отмечено, что длительный прием этих препаратов ассоциируется со снижением риска развития КН различной степени выраженности, в том числе и при болезни Альцгеймера [52]. Доказательством важной роли провоспалительных цитокинов, в частности ФНО α , в патогенезе КН являются работы, в которых периспинальное введение ингибитора ФНО α ЭТЦ пациентам с болезнью Альцгеймера приводило к уменьшению выраженности КН [53]. Кроме того, в пилотном исследовании G. Raftery и соавт. [7] отмечено, что на фоне 12-недельной терапии пациентов с РА ингибитором ФНО α АДА отмечено значимое улучшение когнитивных функций.

Несмотря на оптимизм, который внушает положительный опыт применения ингибиторов ФНО α у больных РА с коморбидными РТДС и КН, данные ГИБП эффективны далеко не в каждом случае и не являются панацеей для лечения РТДС и КН у пациентов с РА. Одной из возможных причин недостаточной эффективности ГИБП в отношении симптомов депрессии и КН может быть то, что большинство ГИБП не проникают через гематоэнцефалический барьер из-за размеров молекулы и оказывают антицитокиновый эффект лишь на периферии, в то время как синтез провоспалительных цитокинов в головном мозге в условиях хронического стресса продолжает поддерживать дисфункцию ГНС и симптомы депрессии и КН [21, 54]. С другой стороны, известно, что ряд антидепрессантов обладают противовоспалительными свойствами. Можно предположить, что одновременное назначение ГИБП и антидепрессантов пациентам с РА и депрессией позволит добиться противовоспалительного эффекта как в периферическом кровотоке, так и в ЦНС, что улучшит эффективность терапии.

Эффективность антидепрессантов при ревматоидном артрите

Терапевтические аспекты, отражающие эффективность антидепрессивной терапии у больных РА, остаются крайне мало разработанными. В настоящее время можно привести лишь несколько исследований, направленных на изучение эффекта некоторых антидепрессантов — амитриптилина, пароксетина, дотиепина и сертралина — при лечении депрессии у больных РА [55, 56]. Лишь единичные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования (РПКИ) показали высокую эффективность антидепрессантов при лечении депрессии у больных РА при минимальном количестве неблагоприятных реакций [55, 56]. Работы по изучению эффективности антидепрессантов у пациентов с депрессией показывают, что при их использовании достоверно снижается концентрация маркеров воспаления [57, 58]. В настоящее время точные механизмы

противовоспалительного эффекта антидепрессантов неизвестны, однако есть данные о том, что они способны опосредованно подавлять воспаление за счет влияния на функцию ГНС, регулирующей стрессовый и иммунный ответ и, в частности, синтез цитокинов, путем блокады обратного нейронального захвата нейротрансмиттеров в ЦНС [59]. Кроме того, антидепрессанты способны оказывать не прямое антиоксидантное действие путем повышения синтеза глутатиона, пероксидаз, каталаз и других компонентов антиоксидантной системы [60]. Применение антидепрессантов у больных РА с коморбидными депрессивными расстройствами снижает выраженность болей в суставах. Показано, что включение антидепрессантов в комплекс противоревматической терапии у пациентов с выраженной болью приводит к более быстрому и стойкому анальгетическому эффекту [55, 56]. Наиболее сильным анальгетическим эффектом при РА обладают трициклические антидепрессанты амитриптилин и дотиепин, обладающие норадренергическим действием [61, 62]. Результаты РПКИ эффективности дотиепина показали независимость обезболивающего и антидепрессивного действия, однако анальгетический эффект препарата был более стабилен у больных с регрессом депрессивной симптоматики. Помимо обезболивающего действия, терапия дотиепином приводила к улучшению качества жизни пациентов и уменьшению утренней скованности в суставах, характерной для РА [61]. Следует отметить, что влияние атипичных нейрорептиков, назначаемых при КН и имеющих антидепрессивные свойства, на боль при РА до настоящего времени не изучено, однако имеются доказательства их анальгетических свойств, полученные в исследованиях хронической боли иного генеза [63].

За последние несколько лет количество работ, подтверждающих эффективность ГИБП в отношении симптомов депрессии и демонстрирующих противовоспалительные свойства антидепрессантов, значительно увеличилось. В то же время работ по изучению влияния комбинации ГИБП и психофармакотерапии депрессии на краткосрочную и долгосрочную эффективность терапии РА до сих пор нет, остается нерешенным ряд вопросов, касающихся влияния ГИБП на депрессию. Зачастую терапия ингибиторами ФНО α эффективна только для пациентов с депрессией и повышенной концентрацией воспалительных биомаркеров [21]. Если это так, то какой уровень ФНО α или других воспалительных маркеров у пациентов с депрессией может быть предиктором хорошего ответа на терапию? Существуют ли другие характеристики (биологические, психологические или социальные), которые помогут определить ответ на терапию ингибиторами ФНО α ?

Заключение

Таким образом, к настоящему времени накоплен достаточный опыт, позволяющий утверждать, что РТДС и КН являются частыми коморбидными РА расстройствами, значительно осложняющими курацию больных, течение основного заболевания, снижающими эффективность терапии и ухудшающими прогноз, что приводит к росту затрат на ведение больных РА. Комплексный персонифицированный подход к ведению пациентов с обязательной диагностикой и лечением ПР психиатром, активным внедрением когнитивно-поведенческой психотерапии позволит улучшить течение РА и его прогноз, а также позволит избежать необоснованного назначения дорогостоящих препаратов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Nasonov EL, Karateev DE. Does Russia need a treat-to-target initiative? *Rheumatology*. 2015;54(3):381-2. doi:10.1093/rheumatology/keu156
- Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA Study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R42. doi: 10.1186/ar2951
- Gabriel S, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):229. doi: 10.1186/ar2669
- Комиссинская ИГ, Степченко АА, Ворона ИС. Фармакоэкономические аспекты лечения ревматоидного артрита. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2008;(3):123-9 [Komissinskaya IG, Stepchenko AA, Vorona IS. Pharmacoeconomic aspects of treating rheumatoid arthritis. *Kurskiy Nauchno-Prakticheskiy Vestnik "Chelovek I Ego Zdorov'e"*. 2008;(3):123-9 (In Russ.)].
- 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
- Kekow J, Moots R, Khandker R, et al. Improvements in patient reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50:401-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq327
- Rafferty G, He J, Pearce R, et al. Disease activity and cognition in rheumatoid arthritis: an open label pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R263. doi:10.1186/ar4108
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Краснов ВН, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетические взаимосвязи иммуновоспалительных ревматических заболеваний и психических расстройств. Клиническая медицина. 2014;(1):12-21 [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, Krasnov VN, Nasonov EL. Clinical and pathogenetic associations between immuno-inflammatory rheumatic diseases and mental disorders. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;(1):12-21 (In Russ.)].
- Löwe B, Willand L, Fiehn Ch, et al. Psychiatric comorbidity and work disability in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Psychosomatic Medicine*. 2004;66(3):395-402.
- Joyce AT, Smith P, Khandker R, et al. Hidden cost of rheumatoid arthritis, estimating cost of comorbid cardiovascular disease and depression among patients with RA. *J Rheumatol*. 2009;36(4):743-52. doi: 10.3899/jrheum.080670
- Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1013-9.
- Margaretten M, Julian L, Katz P, Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int J Clin Rheum*. 2011;6(6):617-23. doi: 10.2217/IJR.11.6
- Abbott R, Whear R, Nikolaou V, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and metaanalysis of the effect on depression and anxiety. *J Psychosom Res*. 2015 Sep;79(3):175-84. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.04.008
- Rathbun AM, Reed GW, Harrold LR. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review. *Rheumatology*. 2013;52(10):1785-94. doi: 10.1093/rheumatology/kes356
- Sheehy C, Murphy E, Barry M. Depression in rheumatoid arthritis – underscoring the problem. *Rheumatology*. 2006;45(11):1325-7. doi: 10.1093/rheumatology/kei231
- Couzin-Frankel J. Inflammation bares a dark side. *Science*. 2010;330(6011):1621-31. doi: 10.1126/science.330.6011.162
- Strain JJ, Blumenfeld M. Challenges for consultation-liaison psychiatry in the 21st Century. *Psychosomatics*. 2008;49:2. doi: 10.1176/appi.psy.49.2.93
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71:171-86. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b
- Schmidt FM, Lichtblau N, Minkwitz J, et al. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity. *J Psychiatr Res*. 2014;55:29-34. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.04.021
- Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med*. 2009;39(3):413-23. doi: 10.1017/S0033291708003723
- Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:31-41. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.4
- Beratis S, Katrivanou A, Georgiou S, et al. Major depression and risk of depressive symptomatology associated with short-term and low-dose interferon-alpha treatment. *J Psychosom Res*. 2005;58:15-8. doi: 10.1016/j.jpsychores.2004.03.010
- Musselman DL, Lawson DH, Gummnick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001;344:961-6. doi: 10.1056/NEJM200103293441303
- Mattey DL, Dawes PT, Hassell AB, et al. Effect of psychological distress on continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2021-4. doi: 10.3899/jrheum.100050
- Hider SL, Tanveer W, Brownfield A, et al. Depression in RA patients treated with anti-TNF is common and under-recognized in the rheumatology clinic. *Rheumatology*. 2009;48(9):1152-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep170
- Zautra AJ, Smith BW. Depression and reactivity to stress in older women with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Psychosom Med*. 2001;63:687-96. doi: 10.1097/00006842-200107000-00022
- Zautra AJ, Yocum DC, Villanueva I, et al. Immune activation and depression in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:457-63.
- Schieir O, Thombs BD, Hudson M, et al. Symptoms of depression predict the trajectory of pain among patients with early inflammatory arthritis: a path analysis approach to assessing change. *J Rheumatol*. 2009;36(2):231-9. doi: 10.3899/jrheum.080147
- Cabrera-Marroquin R, Contreras-Yanez I, Alcocer-Castillejos N, Pascual-Ramos V. Major depressive episodes are associated with poor concordance with therapy in rheumatoid arthritis patients: the impact on disease outcomes. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6):904-13.
- Leblanc-Trudeau C, Dobkin PL, Carrier N, et al. Depressive symptoms predict future simple disease activity index scores and simple disease activity index remission in a prospective cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2205-14. doi: 10.1093/rheumatology/kev272

31. Wong M, Mulherin D. The influence of medication beliefs and other psychosocial factors on early discontinuation of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Musculoskel Care*. 2007;5(3):148-59. doi: 10.1002/msc.107
32. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 720 p. (In Russ.)].
33. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1360-4. doi: 10.1136/ard.2008.091454
34. Kojioma M, Kojioma T, Suzuki S, et al. Depression, inflammation and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(8):1018-24. doi: 10.1002/art.24647
35. Ramsey-Goldman R, Rothrock N. Fatigue in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Amer Acad Phys Med Rehabil*. 2010;2(5):384-92. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.03.026
36. Inanc N, Yilmaz-Oner S, Can M, et al. The role of depression, anxiety, fatigue, and fibromyalgia on the evaluation of the remission status in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(9):1755-60. doi: 10.3899/jrheum.131171
37. Ranzolin A, Tavares Brenol JC, Bredemeier M. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(6):794-800. DOI: 10.1002/art.24430
38. Boomershire ChS. Effective rheumatoid arthritis treatment requires comprehensive management strategies. *Arthr Res Ther*. 2009;11:138. doi: 10.1186/ar2872
39. Cordingley L, Prajapati R, Plant D. The Biologics In Rheumatoid Arthritis Genetics And Genomics Study Syndicate (Braggss), Barton A. Impact of Psychological Factors on Subjective Disease Activity Assessments in Patients With Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthr Care Res*. 2014;66(6):861-8. doi: 10.1002/acr.22249
40. Roubille C, Richer V, Starnino T. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol*. 2015;42(10):1767-80. doi: 10.3899/jrheum.141112
41. Uguz F, Akman C, Kucuksarac S, Tufekci O. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy is associated with less frequent mood and anxiety disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(1):50-5. doi: 10.1111/j.1440-1819.2008.01905.x
42. Hoving JL, Bartelds GM, Sluiter JK, et al. Perceived work ability, quality of life and fatigue in patients with rheumatoid arthritis after a 6-month course of TNF inhibitors: prospective intervention study and partial economic evaluation. *Scand J Rheumatol*. 2009;38:246-50. doi: 10.1080/03009740902748264
43. Moreland LW, Genovese MC, Sato R, Singh A. Effect of Etanercept on fatigue in patients with recent or established rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res*. 2006;55(2):287-93. doi: 10.1002/art.21838
44. Wolf F, Michaud K. Fatigue, rheumatoid arthritis and anti-tumor necrosis factor therapy: an investigation in 24831 patients. *J Rheumatol*. 2004;31(11):2115-20.
45. Chauffier K, Salliot C, Berenbaum F, Sellam J. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):60-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker162
46. Van Hoogmoed D, Fransen J, Bleijenberg G, van Riel P. Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010;49(7):1294-302. doi: 10.1093/rheumatology/keq043
47. Taylor-Gjevre RM, Gjevre JA, Nair BV, et al. Improved sleep efficiency after anti-tumor necrosis factor a therapy in rheumatoid arthritis patients. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2011;3(5):227-33. doi: 10.1177/1759720X11416862
48. Лисицына ТА, Зельтун АЕ, Вельтишев ДЮ и др. Расстройства тревожно-депрессивного спектра и когнитивные нарушения у больных ревматоидным артритом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;11(2):96-103 [Lisitsyna TA, Zeltyn' AE, Vel'tishchev DYU, et al. Anxiety disorders and depressive disorders in rheumatoid arthritis patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;11(2):96-103 (In Russ.)].
49. Tarkowski E, Andreassen N, Tarkowski A, Blennow K. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1200-5. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1200
50. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ и др. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):261-6 [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, Seravina OF, et al. Anti-inflammatory cytokines and depression in rheumatoid arthritis patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):261-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1498
51. Müller N, Schwarz MJ. COX-2 inhibition in schizophrenia and major depression. *Curr Pharm Des*. 2008;14(14):1452-65. doi: 10.2174/138161208784480243
52. Hayden KM, Zandi PP, Khachaturian AS, et al. Does NSAID use modify cognitive trajectories in the elderly? The Cache County study. *Neurology*. 2007;69(3):275-82. doi: 10.1212/01.wnl.0000265223.25679.2a
53. Tobinick EL, Gross H. Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration. *J Neuroinflammat*. 2008;5(1):2. doi: 10.1186/1742-2094-5-2
54. Janssen DGA, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2010;25(3):201-15. doi: 10.1002/hup.1103
55. Slaughter JR, Parker JC, Martens MP, et al. Clinical outcomes following a trial of sertraline in rheumatoid arthritis. *Psychosom*. 2002;43(1):36-41. doi: 10.1176/appi.psy.43.1.36
56. Richards BL, Whittle SL, van der Heijde DM, Buchbinder R. The efficacy and safety of antidepressants in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Sep;90:21-7. doi: 10.3899/jrheum.120338
57. Miller AH, Maletic V, Raison ChL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732-41. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029
58. Castanon N, Leonard BE, Neveu PJ, Yirmiya R. Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain Behav Immun*. 2002;16(5):569-74. doi: 10.1016/S0889-1591(02)00008-9
59. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatr*. 2010;15(5):473-500. doi: 10.1038/mp.2008.116
60. Bian-Sheng JI, He JI, Guo-Ging LIU. Doxepine protects cultured neurons against oxidative stress-induced injury. *Acta Pharmacol Sin*. 2004;25(3):297-300.
61. Ash G, Dickens CM, Creed FH, et al. The effects of dothiepin on subjects with rheumatoid arthritis and depression. *Rheumatology*. 1999;38:959-67. doi: 10.1093/rheumatology/38.10.959
62. Huber AM, Tomlinson GA, Koren G, Feldman BM. Amitriptyline to relieve pain in Juvenile Idiopathic Arthritis: a pilot study using Bayesian metaanalysis of multiple N-of-1 Clinical Trials. *J Rheumatol*. 2007;34:1125-32. doi: 10.1186/ISRCTN95255919
63. Fishbain DA, Cutler RB, Lewis J, et al. Do second-generation «atypical neuroleptics» have analgesic properties: a structured evidence-based review. *Pain Med*. 2004;5(4):359-65. doi: 10.1111/j.1526-4637.2004.04054.x

Перспективы применения ингибиторов интерлейкина 17 - нового класса препаратов для таргетной терапии псориатического артрита

Коротаева Т.В.

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

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

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Contact: Tatiana Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

Поступила 01.03.16

Парадигма терапии псориатического артрита (ПсА) претерпела в последние годы существенные изменения вследствие разработки и внедрения в клиническую практику высокоэффективных таргетных лекарственных средств на основе моноклональных антител — ингибиторов различных цитокинов. Выполнен анализ данных литературы о возможностях применения ингибиторов интерлейкина 17 (ИЛ17) как перспективного направления терапии ПсА. Показано, что опосредованный ИЛ17 сигнальный путь играет важную роль как в хронизации синовиального воспаления, так и в возникновении и развитии костных эрозий, костных пролифераций и энтезитов при этом заболевании. Сочетание высокой эффективности и приемлемой безопасности ингибиторов ИЛ17 и ИЛ23 позволило предположить возможность эффективного их использования в качестве средств первой линии для лечения псориаза и ПсА или в качестве терапии второй линии при неэффективности или непереносимости ингибиторов фактора некроза опухоли α . Отмечено, что активная разработка трех новых препаратов, направленных на подавление ИЛ17, только подтверждает ключевую роль этого цитокина в развитии псориатической болезни.

Приведены данные клинических исследований, подтверждающих высокую эффективность секукинумаба в отношении ключевых клинических проявлений ПсА. Отмечено, что важнейшим преимуществом препарата является отсутствие иммуногенности. Указано, что в последней редакции Рекомендаций EULAR (2015) предложено включить данный класс препаратов в алгоритм лечения больных ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; фактор некроза опухоли α ; интерлейкин 17; секукинумаб; иммуногенность.

Для ссылки: Коротаева Т.В. Перспективы применения ингибиторов интерлейкина 17 — нового класса препаратов для таргетной терапии псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):346–351.

PROSPECTS FOR USING INTERLEUKIN-17 INHIBITORS, A NEW CLASS OF DRUGS FOR TARGETED THERAPY OF PSORIATIC ARTHRITIS

Korotaeva T.V.

The paradigm of therapy for psoriatic arthritis (PsA) has recently undergone considerable changes due to development and clinical introduction of highly effective targeted drugs based on monoclonal antibodies — inhibitors of different cytokines. The data available in the literature on the possibilities of using interleukin 17 (IL-17) inhibitors as a promising PsA therapy were analyzed. The IL-17-mediated signaling pathway was shown to play an important role in both the chronization of synovial inflammation and in the occurrence and development of bone erosions, bone proliferation, and enthesitis in this disease. The combination of the high efficiency and acceptable safety of IL-17 and IL-23 inhibitors could suggest that they might be used as first-line agents for the treatment of PsA or as second-line therapy if tumor necrosis factor- α inhibitors were ineffective or intolerable. The active design of three novel drugs aimed at suppressing IL-17 was noted to only confirm the key role of this cytokine in developing psoriatic disease.

The paper gives the data of clinical trials supporting the high efficacy of secukinumab against the key clinical manifestations of PsA. The most important advantage of the drug is the lack of immunogenicity. It is pointed out that the latest edition of the EULAR Guidelines (2015) proposes to include this class of drugs in an algorithm for the treatment of PsA patients.

Key words: psoriatic arthritis; tumor necrosis factor- α ; interleukin 17; secukinumab; immunogenicity.

For reference: Korotaeva T.V. Prospects for using interleukin-17 inhibitors, a new class of drugs for targeted therapy of psoriatic arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):346–351 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-346-351>

Тяжесть поражения суставов, а также социальные последствия псориатического артрита (ПсА) способствуют углубленному изучению патогенеза заболевания и поиску новых методов его лечения. В настоящее время в основе стратегии терапии этих больных лежит принцип надежной супрессии воспаления до достижения минимальной активности или ремиссии заболевания [1, 2]. Серьезные изменения в парадигме терапии ПсА произошли в последние годы в результате разработки и внедрения в кли-

ническую практику новых, высокоэффективных таргетных лекарственных средств (ЛС) на основе моноклональных антител (мАТ) к фактору некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкинам 12/23 (ИЛ12/23; устекинумаб) [3, 4].

Несмотря на то что эффективность перчисленных групп генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) доказана в ряде рандомизированных плацебоконтролируемых (РПКИ) и наблюдательных исследований, в лечении ПсА остается ряд не-

решенных проблем. К ним относятся снижение эффективности ГИБП у части больных [5], необходимость применения комбинированной терапии с метотрексатом (МТ) [6]; также остается неясным вопрос о возможности влияния ингибиторов ФНО α и устекинумаба на процесс костеобразования, который считают важным звеном патогенеза ПсА [7]. Ингибиторы ФНО α на сегодняшний день являются стандартом для оценки эффективности новых ГИБП при ПсА. При этом альтернативных ЛС для таргетной терапии ПсА, по сравнению с ревматоидным артритом (РА), разработано немного. В последние годы расширяются знания об иммунопатогенезе ПсА, что приводит к созданию новых ГИБП. Так, показано, что при ПсА воспаление характеризуется повышенной экспрессией ИЛ17А в синовии, а концентрация ИЛ17 в синовиальной жидкости у пациентов с ПсА коррелирует с активностью заболевания [8]. Считают, что опосредованный ИЛ17А сигнальный путь имеет очень важное значение не только в хронизации синовиального воспаления, но и в развитии костных эрозий, костных пролифераций и энтезитов при ПсА [9, 10]. В связи с этим одним из перспективных направлений в совершенствовании терапии ПсА представляется в настоящее время использование препаратов, блокирующих биологическую активность ИЛ17.

Полученные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что ингибирование биологических каскадов ФНО α однозначно позволяет достичь значительного эффекта в отношении клинических проявлений ПсА и остановить прогрессирование эрозивного процесса в суставах [3, 4].

Имеются предположения об участии в патогенезе ПсА иных цитокинов, играющих ключевую роль в процессах повреждения костной ткани. В связи с этим в качестве новой мишени терапии ПсА рассматривается ИЛ17, продуцируемый иммунными клетками — Т-хелперами 17-го типа, индуцируемыми ИЛ23. Разработан ряд новых ЛС, ингибирующих ИЛ12, ИЛ23 (устекинумаб), ИЛ17А (секукинумаб — СКМ, иксекизумаб — ИЗМ), рецептор ИЛ17А (бродалумаб — БДМ) и ИЛ23 (гуселькумаб и тилдракизумаб), которые показали значительную эффективность в лечении псориаза и ПсА.

ИЛ17А обнаружили в 1993 г. [11]. В дальнейшем была охарактеризована группа родственных цитокинов 17А–F, затем открыты Т-клетки — Th17, которые отличает способность продуцировать ряд цитокинов, в том числе ИЛ17, ИЛ21 и ИЛ22 [12–14]. Установлено, что среди представителей семейства ИЛ17 цитокины ИЛ17А и ИЛ17F экспрессируются в повышенных количествах в коже пациентов, страдающих псориазом. Эти молекулы в виде гомо- или гетеродимеров связываются с рецепторами ИЛ17, представленными в виде рецепторных субъединиц ИЛ17RA и ИЛ17RC [15].

Было показано, что биологическая функция Th17-клеток заключается в реагировании на возбудителей внеклеточных инфекций и грибы и в усилении адаптивного иммунного ответа [13]. В организме человека дифференцировка Th17-клеток индуцируется ИЛ1 β , а также ИЛ23 и, возможно, трансформирующим фактором роста β в присутствии провоспалительных цитокинов ИЛ6, ИЛ21 и ИЛ23 [4, 12].

ИЛ17А является более мощным по своему эффекту, чем ИЛ17F и ИЛ17E (также известный как ИЛ25), участ-

вует в Th2-ответе. ИЛ17B, ИЛ17C и ИЛ17D хуже охарактеризованы с точки зрения их биологической значимости [4, 12].

В состоянии покоя ИЛ17А и ИЛ17F в основном являются в тканях селезенки и тонкого кишечника. При воспалительных состояниях активированные Т-клетки, в частности клетки Th17, являются основными продуцентами этих цитокинов, как и некоторые другие, включая CD8-, NK-клетки, тучные клетки, нейтрофилы, миелоидные клетки [14]. Рецептор к ИЛ17 экспрессируется при различных путях клеточной активации на клетках эндотелия, эпителия, фибробластах, кератиноцитах, остеобластах, моноцитах и макрофагах [14].

Известно, что энтезит как воспалительная реакция реализуется в основном за счет ИЛ17, продуцируемого этими клетками, в то время как экспрессия ИЛ22 активируется STAT3-зависимыми остеобластами, что приводит к опосредованному ремоделированию костной ткани [10, 16]. Показано, что иммунологический Th17-опосредованный механизм, в котором участвуют цитокины ИЛ23 и ИЛ17, является важнейшим звеном патогенеза псориаза, ПсА и других спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит.

Сочетание высокой эффективности и приемлемой безопасности ингибиторов ИЛ17 и ИЛ23 позволило предположить возможность эффективного их использования в качестве средств первой линии для лечения псориаза и ПсА или терапии второй линии при неэффективности или непереносимости ингибиторов ФНО α .

Об участии ИЛ17А в патогенезе ПсА свидетельствует повышение числа клеток, продуцирующих ИЛ17А в крови, суставах и в псориатических бляшках [16–19]. Показано, что число таких клеток коррелирует с активностью заболевания и патологическими структурными изменениями пораженных тканей [8].

Th17-клетки, которые производят цитокины, например ИЛ17 и ИЛ22, способствуют развитию воспалительной реакции, что может приводить к таким последствиям, как эрозии костей, воспалительные изменения в синовиальной оболочке и коже. В то же время ИЛ22 способствует остеопролиферации, развитию периостита и анкилоза при ПсА [7, 17]. Подобная модель патогенеза заболевания в определенной степени определяет параллельное развитие таких противоположных процессов, как необратимая резорбция кости и костная пролиферация.

Результаты доклинических исследований позволяют предположить, что сигнальный путь ИЛ17 задействован в патогенезе необратимых структурных повреждений при воспалительном процессе в суставах [20, 21]. Полученные к настоящему времени данные представляют собой новые доказательства того, что ИЛ17А может опосредовать этот процесс.

Клиническое и морфологическое улучшение, которое отмечается у больных псориазом на фоне лечения ингибиторами ИЛ17А, также свидетельствует в пользу того, что ИЛ17 наряду с другими цитокинами участвует в патогенезе и этого заболевания. В целом ряде исследований был показан высокий уровень ИЛ17, ИЛ22 и ИЛ23 в участках кожи, поврежденной псориатической бляшкой, и в синовии у больных ПсА, что может способствовать гиперпролиферации кератиноцитов и увеличению выраженности синовиита [22–24].

СКМ представляет собой человеческое мАТ IgG1k, направленное против ИЛ17А. СКМ обладает высокой аффинностью к ИЛ17А, при этом не связывается с рецепторами ИЛ17 или другими членами семейства цитокина ИЛ17, такими как ИЛ17С, ИЛ17Е (ИЛ25) и ИЛ17F, что обуславливает его высокую селективность и таргетное воздействие [25, 26].

Наиболее значимые результаты были показаны в лечении больных с псориазом, часть из которых имели ПсА. Недавно представлены результаты 52-недельного исследования III фазы ERASURE (Efficacy of Response and Safety of Two Fixed Secukinumab Regimens in Psoriasis) и исследования FIXTURE (Full Year Investigative Examination of Secukinumab vs. Etanercept Using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis). В исследование ERASURE были включены 738 больных псориазом, в FIXTURE — 1306 пациентов, которым подкожно вводили препарат в дозе 300 или 150 мг один раз в неделю в течение 5 нед, а затем каждые 4 нед [27].

В исследовании ERASURE на 12-й неделе на фоне терапии СКМ по 300 или 150 мг либо плацебо (ПЛ) 75% ответ по индексу распространенности и тяжести псориаза PASI (PASI75) был достигнут у 81,6; 71,6 и 4,5% пациентов соответственно. Ответ PASI90 был достигнут в 59,2; 39,1 и 1,2% случаев соответственно. В исследовании FIXTURE PASI75 был достигнут у 77,1; 67; 44 и 4,9% больных, которые получали СКМ в дозах 300 и 150 мг, этанерцепт и ПЛ, а PASI90 — в 54,2; 41,9; 20,7 и 1,5% случаев соответственно. Отмечались также значимое снижение зуда, улучшение состояния ногтей, качества жизни больных. В рамках исследования впервые проведено прямое сравнение эффективности ингибитора ФНО α и мАТ к ИЛ17 у больных псориазом. Серьезные неблагоприятные реакции (НР) возникали редко, их частота была сопоставима во всех группах. Не было ни одного летального исхода. Частота развития инфекционных осложнений во всех трех группах, где применяли ГИБП, существенно не различалась и была выше, чем в группе ПЛ. Легкой и умеренной тяжести кандидозные инфекции при назначении СКМ по 300, 150 мг или этанерцепта наблюдались в 4,7; 2,3 и 1,2% случаев соответственно. Нейтропения была отмечена в обеих группах, где применялся СКМ (у 9 пациентов; 1%), и не встречалась у больных, получавших этанерцепт или ПЛ. В то же время наличие нейтропении не ассоциировалось с развитием каких-либо инфекций или других НР. В целом частота НР была сходной в обоих исследованиях [27].

Результаты двух исследований СКМ III фазы при ПсА недавно доложены в ходе заседаний Американской коллегии ревматологов (ACR) в 2014 г. [28, 29]. В исследование FUTURE 1 было включено 606 пациентов с ПсА, 404 были рандомизированы в основную группу, 202 — в группу ПЛ. В дальнейшем 404 пациента были рандомизированы в две группы. В одной из них СКМ вводился по 75 мг, в другой — по 150 мг внутривенно, общая длительность наблюдения — 2 года (104 нед). После 16 нед больным из группы ПЛ вводился СКМ по 75 или 150 мг подкожно. Необходимо отметить, что 30% пациентов, включенных в исследование, ранее получали ингибиторы ФНО α , а 60% больных — сопутствующую терапию МТ. Через 24 нед после начала терапии СКМ в дозах 75 и 150 мг частота 20%, 50% и 70% улучшения по критериям ACR (ACR20/50/70) в этих группах существенно не различа-

лась и составила 50,5/30,7/16,8 и 50/34,7/18,8% соответственно, а в группе ПЛ она была значительно меньше — 17,3/7,4/2,0% соответственно. К 52-й неделе доля пациентов с ответом ACR20/50/70 увеличилась до 66,9/38,4/25,6% в группе терапии СКМ в дозе 75 мг и до 69,5/50/28,2% в группе пациентов, получавших СКМ в дозе 150 мг. К 52-й неделе в группе пациентов, получавших сначала ПЛ, а затем СКМ по 75 или по 150 мг подкожно, ответ ACR20 наблюдался у 60 и 80% пациентов соответственно. В ноябре 2015 г. на конференции ACR были доложены результаты двухгодичного наблюдения пациентов в исследовании FUTURE 1. Согласно полученным данным, эффект СКМ сохранялся у пациентов, которым ГИБП ранее не назначались на протяжении 2 лет; кроме того, отмечалась более высокая эффективность, чем у тех, кто получал ингибиторы ФНО α в анамнезе. Доля пациентов, ранее не получавших ГИБП, с 20% ответом по критериям ACR при использовании СКМ в дозе 150 мг составила 80%, в то время как у пациентов с неэффективностью/непереносимостью ингибиторов ФНО α — 55,3% [28]. Таким образом, можно заключить, что СКМ наиболее эффективен у больных, не получавших ГИБП, но при этом он также может стать альтернативой для тех, кто плохо переносит ингибиторы ФНО α , или для тех, кому они противопоказаны.

Внутривенное введение СКМ в дозе 75 мг при ПсА было менее эффективным — ответ PASI75 получен в 65,7% случаев. Следует отметить, что для лечения кожного псориаза с учетом исследований ERASURE и FIXTURE рекомендована гораздо более высокая доза препарата (300 мг), чем та, что применялась при ПсА [27]. На фоне терапии СКМ в двух формах отмечена значительная положительная динамика дактилитов, энтезитов и DAS28. Наиболее благоприятные результаты отмечались у больных, которым не назначались ингибиторы ФНО α . Полученные результаты согласуются с данными по устекинумабу, который также был менее эффективен у пациентов, получавших ранее ингибиторы ФНО α [30]. Четко выраженной связи «доза—ответ» при сравнении различных групп пациентов, получавших СКМ до 24-й недели, обнаружено не было, что отчасти можно объяснить одинаковой внутривенной нагрузочной дозой СКМ.

Значимых различий ответа на лечение в зависимости от сопутствующей терапии МТ не наблюдалось, что может свидетельствовать о низкой иммуногенности СКМ или ее отсутствии. Следует отметить, что как резорбция, так и «плюс-ткань» являются характерными особенностями структурных изменений при ПсА. В силу свойств ИЛ17 ингибирующее действие СКМ может сдерживать оба этих процесса. Исследователи считают, что в будущем при изучении данного класса препаратов следует уделить этому вопросу более пристальное внимание.

В исследование FUTURE 2 было включено 397 пациентов, которые получали СКМ подкожно по 300, 150 и 75 мг или ПЛ еженедельно в течение 4 нед (нагрузочная фаза), далее каждые 4 нед, общая длительность наблюдения — 52 нед. Ингибиторы ФНО α ранее получали 35% из этих больных [31]. У больных, получавших СКМ, были выявлены значимое улучшение по критериям ACR, значительное уменьшение выраженности энтезита, дактилита, псориаза, а также улучшение качества жизни. Необходимо отметить, что частота 20% и 50% улучшения по ACR при использовании СКМ в дозах 300 и 150 мг существен-

но не различалась, но была ниже у тех, кому ранее назначались ГИБП. Так, у пациентов, ранее не получавших ГИБП, 20% ответ по критериям ACR при назначении СКМ по 150 мг подкожно (исследование FUTURE 2) был получен в 79,4% случаев, а при использовании СКМ подкожно по 150 и 300 мг у пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО α , — в 37,8 и 54,5% соответственно. Подкожное введение СКМ в дозе 75 мг обеспечивало 20% и 50% улучшение по критериям ACR в 35 и 17,3% случаев соответственно [28]. В целом частота серьезных НР была относительно низкой и сходной в группах СКМ и ПЛ через 16 нед в обоих исследованиях. Показано замедление рентгенологического прогрессирования (образования эрозий) на фоне терапии СКМ 300 и 150 мг; на фоне лечения СКМ в дозе 75 мг замедлялось прогрессирование сужения суставных щелей.

Следует отметить, что результаты исследований ингибиторов ИЛ17 при псориазе показали очень высокую скорость регресса кожных проявлений, что является несомненным преимуществом. При этом СКМ [28] и ИЗМ [32] оказались значимо более эффективными по сравнению с ПЛ и ингибитором ФНО α этанерцептом.

Безопасность СКМ, по данным приведенных выше исследований, соответствует той, что была описана в предыдущих работах с участием пациентов, страдающих ПсА и бляшечным псориазом различной степени тяжести [28].

Особо следует обратить внимание на исходно повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ПсА [33–35]. В исследовании FUTURE 1 у двух больных, получавших СКМ, был зарегистрирован инфаркт миокарда, у четырех — инсульт. Следует, однако, отметить, что эти пациенты имели факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний до начала исследования. В частности, все они были старше 50 лет, страдали артериальной гипертензией, четверо имели избыточную массу тела, а трое были курильщиками [36]. Инфарктов миокарда и инсультов в группе ПЛ зарегистрировано не было. Однако, учитывая, что плацебоконтролируемый период исследования был коротким (согласно дизайну — 128,5 дня), судить о безопасности терапии можно на основании пересчета частоты НР на длительность воздействия активного препарата и ПЛ. При этом общая частота серьезных сердечно-сосудистых НР была сопоставима для СКМ и ПЛ, составив 1,2 и 1,4 случая на 100 пациенто-лет соответственно [36]. Тем не менее полученные данные говорят о необходимости более масштабных и продолжительных исследований в реальной клинической практике.

В целом показатели безопасности, по данным I.B. McInnes и соавт. [28], выглядят обнадеживающе: наблюдалась сопоставимая частота НР и серьезных НР в группах пациентов, получающих СКМ и ПЛ. Наиболее частыми НР были инфекции верхних дыхательных путей (у 4, 8, 10 и 7 пациентов на фоне терапии СКМ по 300, 150, 75 мг и ПЛ соответственно) и назофарингит (у 6, 4 и 8 пациентов соответствующих групп). Серьезные НР были зарегистрированы в пяти (5%), одном (1%) и четырех (4%) случаях при назначении СКМ по 300, 150 и 75 мг соответственно.

В настоящее время проводятся клинические испытания при псориазе и ПсА другого ингибитора ИЛ17A — ИЗМ. Это препарат гуманизированных МАТ класса

IgG4, способный быстро нейтрализовать ИЛ17, что обеспечивает как уменьшение клинических проявлений заболевания, так и положительную динамику морфологических изменений кожи — уменьшение явлений акантоза, гиперкератоза и лимфоцитарной инфильтрации дермы у больных псориазом. В исследовании II фазы у 142 пациентов с псориазом, получавших ИЗМ по 25, 75 и 150 мг, ответ PASI75 через 12 нед был получен в 76,7; 82,8 и 82,1% случаев соответственно. В группах больных, получавших ИЗМ по 150 и 75 мг, ответ PASI100 наблюдался в 39,3 и 37,3% случаев. Существенные отличия показателей от группы ПЛ были выявлены уже через 1 нед после начала лечения [37]. Несмотря на то что прямых сравнений различных ингибиторов ИЛ17 не проводилось, в целом можно говорить о сопоставимом уровне эффективности СКМ и ИЗМ (по крайней мере, в краткосрочной перспективе), однако профиль безопасности потенциально может иметь существенные различия, поскольку ИЗМ, в отличие от СКМ, является гуманизированным МАТ.

Эффективность и безопасность ИЗМ оценивались в РПК III фазы у больных ПсА. ИЗМ продемонстрировал сопоставимую эффективность с адалимумабом в отношении активности артрита: ответ ACR20 на 24-й неделе был достигнут соответственно у 57,4; 57,9 и 62,1% больных, получавших адалимумаб, ИЗМ 80 мг 1 раз в 4 нед и 80 мг 1 раз в 2 нед (после нагрузочной дозы 160 мг на исходном этапе). В то же время ИЗМ был более эффективен в отношении очищения кожи, чем адалимумаб: доля пациентов, достигших PASI75, составила соответственно 71,2 и 79,7% в группах ИЗМ 1 раз в 4 нед и 1 раз в 2 нед, в то время как при лечении адалимумабом лишь 36,8 и 54,4% пациентов достигли соответственно PASI75 и PASI90 [32, 37]. БДМ является полностью человеческим МАТ, блокирующим рецепторы к ИЛ17A. Как и в исследованиях прямых ингибиторов ИЛ17A, была показана высокая эффективность данного препарата у больных псориазом. В исследовании II фазы из 198 больных, получавших 70; 140; 210 и 280 мг БДМ подкожно, доля пациентов, достигших PASI75, составила 45; 85,9; 86,3 и 76% по сравнению с 16% пациентов, получавших ПЛ в течение 12 нед [38]. PASI100 был достигнут соответственно в 38 и 62% случаев в группах, где были использованы дозы препарата 140 и 210 мг. В двух случаях у больных отмечалась нейтропения 3-й степени, которая разрешилась после отмены препарата и не приводила к развитию инфекции. Исследование II фазы при ПсА было проведено с участием 168 больных [39]. В качестве основного показателя эффективности учитывалась частота улучшения ACR20 через 12 нед от начала лечения. Оно было достигнуто соответственно у 37 и 39% пациентов, получавших БДМ по 140 и 280 мг, что было значимо выше, чем в группе ПЛ (18%). После этого больные продолжали лечение в тех же дозах, и через 24 нед 20% улучшение по критериям ACR было достигнуто в 51 и 64% случаев соответственно при назначении 140 и 280 мг БДМ. В связи с зафиксированными случаями психических реакций у пациентов, получавших БДМ, исследования были прекращены.

Таким образом, активная разработка трех новых препаратов, направленных на подавление ИЛ17, только подтверждает ключевую роль этого цитокина в развитии псориаза.

Заключение. Развитие биологической терапии в настоящее время рассматривают как существенный прорыв в разработке новых подходов к лечению ПсА. Ее применение позволило достичь значимого улучшения клинических проявлений заболевания и добиться ограничения их прогрессирования. Впечатляющие данные об эффективности ингибиторов ФНО α как препаратов для лечения системных воспалительных заболеваний позволили лучше понять их патогенез и более точно установить терапевтические молекулярные мишени. Однако в настоящее время на фоне терапии большинством препаратов данной группы показана возможность развития ряда НР, а также первичной или вторичной неэффективности, одной из причин этого может стать иммуногенность таких медикаментов [40–42].

Активно расширяются поиски новых биомаркеров, молекулярных сигнальных каскадов и мишеней для таргетной терапии. Накопленная на сегодняшний день информация подтверждает важную роль ИЛ17А в патогенезе ПсА и свидетельствует о возможности применения при данном заболевании нового терапевтического подхода, основанного на ингибировании активности этого цитокина. Место нового класса таргетных препаратов — ингибиторов ИЛ17 — в изменившейся парадигме лечения ПсА предсто-

ит выяснить в ходе дальнейших исследований. Тем не менее в последней редакции Рекомендаций EULAR (2015) предложено включить данный класс препаратов в алгоритм лечения больных ПсА [43].

Данные РПКИ показывают, что СКМ оказался эффективным в отношении ключевых клинических проявлений ПсА. Среди НР наиболее значимыми оказались инфекции и сердечно-сосудистые события, а несомненным плюсом препарата является отсутствие иммуногенных реакций, что говорит о перспективах применения СКМ в режиме монотерапии без МТ. Безусловно, необходимым является проведение более масштабных когортных исследований, которые позволят оценить эффективность и безопасность, связанные с долгосрочной терапией СКМ.

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 гонорара за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:6–16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
- Coates LC, Moverly AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2489–98. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00347-5
- Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976–86. doi: 10.1002/art.24403
- McInnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780–9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2
- Vogelzang EH, Kneepkens EL, Nurmohamed MT, et al. Anti-adalimumab antibodies and adalimumab concentrations in psoriatic arthritis; an association with disease activity at 28 and 52 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2178–2182. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205554
- Glintborg B, Ostergaard M, Dreyer L, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011;63:382–90. doi: 10.1002/art.30117
- Finzel S, Kraus S, Schmidt S, et al. Bone anabolic changes progress in psoriatic arthritis patients despite treatment with methotrexate or tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2012;72(7):1176–81. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-20158
- Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheum*. 2014;66:1272–81. doi: 10.1002/art.38376
- Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(10):763–76. doi: 10.1038/nrd3794
- Raychaudhuri SK, Saxena A, Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(6):1019–23. doi: 10.1007/s10067-015-2961-7
- Rouvier E, Luciani MF, Mattei MG, et al. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol*. 1993;150:5445–56.
- Van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 a-focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:158–70. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.006
- Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888–98. doi: 10.1056/NEJMr0707449
- Frleta M, Siebert S, McInnes IB. The interleukin-17 pathway in psoriasis and psoriatic arthritis: disease pathogenesis and possibilities of treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:414. doi: 10.1007/s11926-014-0414-y
- Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, et al. Characterization of the interleukin-17 isoform and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):319–24. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08902.x
- Jandus C, Bioley G, Rivas JP, et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2307–17. doi: 10.1002/art.23655
- Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2010;130:1373–83. doi: 10.1038/jid.2009.399
- Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*. 2011;187:490–500. doi: 10.4049/jimmunol.1100123
- Noordenbos T, Yermenko N, Gofita I, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:99–109. doi: 10.1002/art.33396
- Lubbers E, Koenders MI, Oppers-Walgreen B, et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. *Arthritis Rheum*. 2004;50:650–9. doi: 10.1002/art.20001

21. Pllinger B, Junt T, Metzler B, et al. Th17 cells, not IL-17+ $\gamma\delta$ T cells, drive arthritic bone destruction in mice and humans. *J Immunol.* 2011;186:2602-12. doi: 10.4049/jimmunol.1003370
22. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509. doi: 10.1056/NEJMra0804595
23. Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;44:183-93. doi: 10.1007/s12016-012-8307-1
24. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, et al. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):496-502. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.050
25. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med.* 2007 Aug 6;204(8):1849-61. doi.org/10.1084/jem.20070663
26. Gaffen SL. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014 Sep;14(9):585-600. doi: 10.1038/nri3707
27. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis — results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258. Epub 2014 Jul 9.
28. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al; on behalf of the FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015 Sep 19;386(9999):1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
29. Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardized operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):8-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350
30. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:990-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655
31. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:349-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202646. Epub 2013 Jan 29.
32. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386(9993):541-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60125-8
33. Han C, Robinson DW, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33:2167-72.
34. Gladman DD, Ang M, Su L, et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1131-5. doi: 10.1136/ard.2008.094839
35. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:1729-35. doi: 10.1002/acr.20627
36. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373:1329-39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679
37. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Antiinterleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366:1190-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109997
38. Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an antiinterleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366:1181-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109017
39. Mease PJ, et al. A randomized, double-blind, active- and placebo-controlled phase 3 study of efficacy and safety of ixekizumab, adalimumab, and placebo therapy in patients naive to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs with active psoriatic arthritis 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract number 977 Date of first publication: September 29, 2015.
40. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1213-23. doi: 10.1002/art.37876
41. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:498-505. doi: 10.1136/ard.2006.058339
42. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1840-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203018
43. Gossec L, Smolen J, Ramiro S. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2015;0:1-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337

Лечение IgG4-связанного заболевания

Сокол Е.В., Васильев В.И.

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

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

Контакты: Евгения Владимировна Сокол;
name.sokol@gmail.com

Contact: Evgenia Sokol;
name.sokol@gmail.com

Поступила 01.09.15

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — это фибровоспалительная патология, характеризующаяся возникновением в различных органах опухолеподобных очагов с уникальной гистологической картиной (муароподобный фиброз, выраженный лимфоплазмочитарный инфильтрат с большим количеством IgG4+ плазмочитов, облитерирующий флебит) и повышением уровня IgG4 в сыворотке крови большинства пациентов. Терапией первой линии являются глюкокортикоиды в стартовой дозе 0,6 мг/кг/сут (в пересчете на преднизолон), однако такое лечение сопряжено со множеством неблагоприятных реакций и высоким уровнем рецидивов. В статье приводится обзор имеющейся на сегодняшний день литературы по лечению IgG4-C3; особое внимание уделено описанию терапии глюкокортикоидами и ритуксимабом.

Ключевые слова: IgG4-связанное заболевание; лечение IgG4-связанного заболевания; аутоиммунный панкреатит; глюкокортикоиды; базисные противовоспалительные препараты; ритуксимаб.

Для ссылки: Сокол ЕВ, Васильев ВИ. Лечение IgG4-связанного заболевания. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):352-360.

TREATMENT OF IgG4-RELATED DISEASE

Sokol E.V., Vasilyev V.I.

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a fibroinflammatory condition characterized by the occurrence of tumor-like foci in different organs with a unique histological pattern (moiré-like fibrosis, obvious lymphoplasmacytic infiltration with large numbers of IgG4+ plasma cells, and obliterating phlebitis) and elevated serum IgG4 levels in the majority of patients. Its first-line therapy is glucocorticoids at a starting dose of 0.6 mg/kg/day (equivalent to prednisolone); however, this treatment entails a great number of adverse events and high recurrence rates. The paper provides a review of today's literature on the treatment of IgG4-RD; particular emphasis is laid on the description of therapy with glucocorticoids and rituximab.

Key words: IgG4-related disease; treatment of IgG4-related disease; autoimmune pancreatitis; glucocorticoids; disease-modifying antirheumatic drugs; rituximab.

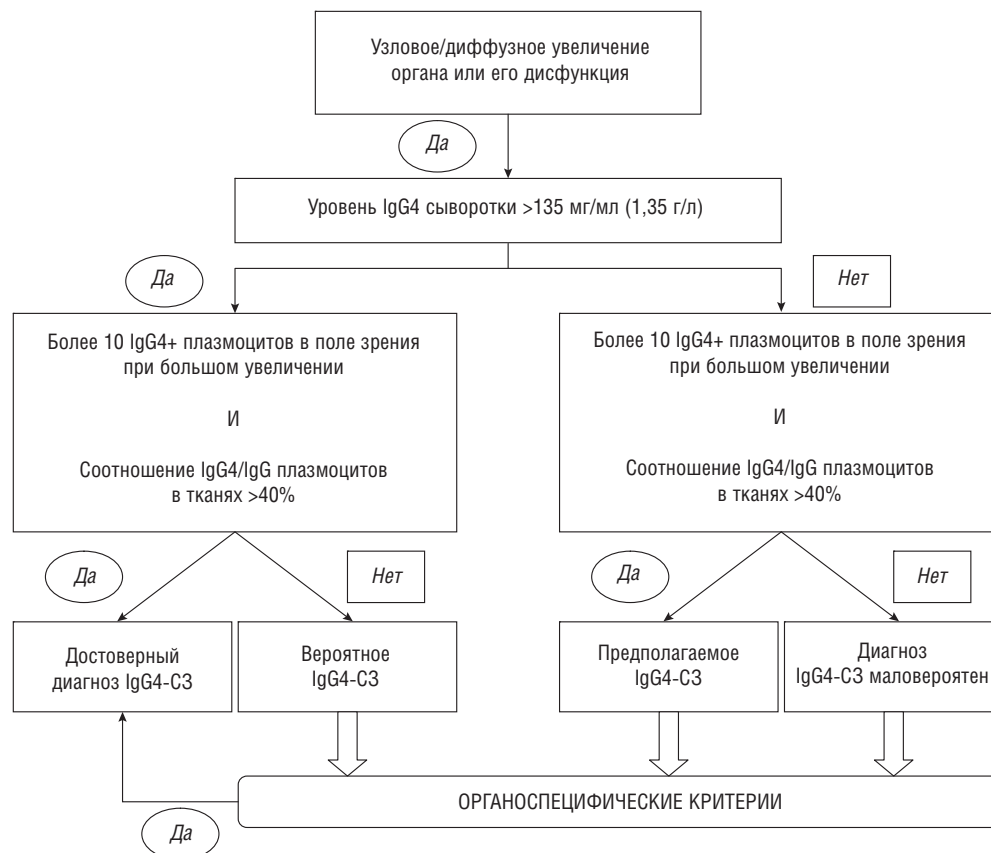
For reference: Sokol EV, Vasilyev VI. Treatment of IgG-related disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):352-360 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-352-360>

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — иммуноопосредованное фибровоспалительное заболевание, характеризующееся возникновением опухолеподобных очагов в различных органах с уникальной гистологической картиной (муароподобный фиброз, выраженный лимфоплазмочитарный инфильтрат с большим количеством IgG4+ плазмочитов, облитерирующий флебит) и повышением уровня IgG4 в сыворотке у большинства пациентов [1]. Универсальные диагностические критерии IgG4-C3 были предложены Н. Umehara и соавт. в 2011 г. (см. рисунок) [2].

В настоящий момент имеются описания поражения практически всех органов и тканей при IgG4-C3: поджелудочной железы (ПЖ), желчных протоков, слюнных желез, орбит, лимфатических узлов, щитовидной железы, почек, легких, кожи, молочных желез, твердой мозговой оболочки, простаты и др. [1]. В большинстве случаев заболевание носит системный характер, при этом различные органы могут вовлекаться в патологический процесс синхронно или метакхронно [3]. Хороший и быстрый ответ на терапию глюкокортикоидами (ГК) является характерной чертой IgG4-C3, в особенности это касается аутоиммунного панкреатита 1-го типа (АИП1) и IgG4-связанного склерозирующего холангита («классических» заболеваний из группы

IgG4-C3) [4], и поэтому может в сложных клинических случаях использоваться в качестве дифференциально-диагностического признака, позволяющего отличить IgG4-C3 от онкологических (рака ПЖ, холангиокарциномы) и идиопатических (первичного склерозирующего холангита) состояний [4–6]. Это нашло отражение в Азиатских критериях АИП1, Международных согласительных диагностических критериях АИП1 (ICDC) и HISORt (Histology Imaging Serology Other organ involvement Response to steroid treatment) критериях диагностики АИП1 [5, 7, 8]. В то же время выраженность ответа на терапию напрямую зависит от степени фиброзных изменений в пораженном органе [4, 9], поэтому можно говорить о существовании ограниченного «терапевтического окна». Y. Shimizu и соавт. [10] продемонстрировали статистически значимое различие в приросте уровня саливации у пациентов с болезнью Микулича при раннем начале терапии ГК и назначении их спустя более чем 2 года с момента дебюта. Необратимые изменения, приводящие к стойкой утрате функции органа, инвалидизации или даже смерти пациента, могут возникать при ретроперитонеальном фиброзе (РПФ) с гидронефротической трансформацией и атрофией почек, периаортите с формированием аневризмы аорты с последующей диссекцией и разрывом, склерозиру-



Универсальные диагностические критерии IgG4-C3 [2]

в тиреоидите, пахименингите [4]. В то же время описано достаточно много случаев спонтанной регрессии и/или ремиссии АИП1 [11–13], а также случаи спонтанного улучшения при склерозирующем холангите, РПФ [14–16], IgG4-связанном сиаладените и IgG4-связанном тубулоинтерстициальном нефрите [17], при этом случаев спонтанной ремиссии при болезни Микулича не описано [10]. После периода спонтанного улучшения и/или ремиссии, иногда весьма продолжительного, у большого числа пациентов развивается рецидив в том же органе или процесс приобретает системный характер [4, 15, 18]; кроме того, естественное течение IgG4-C3 при некоторых локализациях (например, при поражении легких, артериите) до сих пор остается недостаточно изученным [4].

Лечение IgG4-C3 можно условно разделить на индукционное, которое проводится в острую фазу заболевания, поддерживающее (для поддержания достигнутой ремиссии и предотвращения рецидива) и терапию возникшего обострения [18].

Все подходы к лечению IgG4-C3 основаны на результатах сравнительно небольших ретроспективных наблюдательных исследований, в основном пациентов с АИП1 и билиарными поражениями, экстраполированными на другие локализации [4]. В настоящее время нет ни одного рандомизированного исследования по лечению IgG4-C3 в целом и АИП1 в частности. Организация подобного исследования крайне затруднительна в связи с редкой встречаемостью и крайним разнообразием клинических проявлений заболевания; кроме того, международно признанные диагностические критерии IgG4-C3 появились совсем недавно.

Сравнение результатов различных исследований затруднительно и невозможно в полной мере в связи с некоторой терминологической путаницей и использованием разными авторами разных диагностических критериев. Например, в одних исследованиях по АИП1 для констатации полной ремиссии нормализации уровня IgG4 в крови не требовалось [19], в других – этот показатель учитывался [20]. Также существует некоторая путаница между понятиями «рецидив» заболевания, под которым чаще подразумевается возникновение симптомов заболевания у пациента, уже достигшего ремиссии, и «обострение», усиление/возврат симптомов заболевания у пациента, находящегося еще не в ремиссии, чаще на фоне снижения дозы ГК [19]. Другие авторы и вовсе вместо «рецидива» или «обострения» используют термин «неблагоприятное событие» [21]. Под полной ремиссией чаще всего подразумевается полное разрешение клинических, биохимических и рентгенологических признаков заболевания и отмена любой терапии IgG4-C3, в том числе удаление стентов (билиарных, мочеточниковых) [19, 20]. Изолированное повышение уровня IgG4 сыворотки, не сопровождающееся клиническими симптомами и появлением патологических очагов при визуализации, в качестве рецидива чаще всего не рассматривается [19, 22].

По-прежнему остается много важных неразрешенных вопросов в лечении IgG4-C3: должны ли пациенты с внепанкреатическими поражениями лечиться по той же схеме, что и пациенты с АИП1; всем ли пациентам нужна длительная поддерживающая терапия низкими дозами ГК и какова должна быть ее продолжительность; возможно ли использовать альтернативные схемы (не включающие ГК

или использующие более низкие их дозировки) для индукции и поддержания ремиссии; как лечить пациентов, устойчивых к ГК, и вообще все ли пациенты нуждаются в лечении [4, 9, 21]. Так, Y. Masaki и соавт. [9] считают, что лечение необходимо начинать как можно быстрее в случае поражения жизненно важных органов, таких как ПЖ или почки, а в отношении пациентов с вовлечением лишь одного «не жизненно важного» органа, например слезной или слюнной железы, можно придерживаться выжидательной тактики. На наш взгляд, такой подход является неверным, учитывая склонность IgG4-C3 к системному течению с вовлечением новых локализаций, прогрессированием необратимых фиброзных изменений тканей, а также возможностью трансформации хронического воспалительного процесса в злокачественный, в первую очередь лимфопролиферативный [23]. По последним согласительным международным рекомендациям по лечению IgG4-C3 [24] при наличии симптомов и активном IgG4-C3 любой локализации показано лечение, иногда срочное. Пациенты с поражением ретроперитонеальной клетчатки, почек и других жизненно важных органов нуждаются в лечении даже при отсутствии симптомов в связи с возможностью развития тяжелых необратимых поражений [24].

Для лечения IgG4-C3 в настоящий момент наиболее широко применяются ГК, которые можно назвать «золотым стандартом лечения», и ритуксимаб (РТМ) [20, 24]. Исследованию их эффективности и переносимости посвящено множество работ. Существуют рекомендации японского общества гастроэнтерологов по применению ГК при АИП1 [12], для стандартизации режимов терапии ГК АИП1 в Японии инициировано многоцентровое исследование, продолжающееся до сих пор [9]. Недавно в США завершилась II фаза проспективного открытого исследования по изучению РТМ при IgG4-C3 [20].

Синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП): азиоприн [25–27], 6-меркаптопурин [26, 28, 29], микофенолата мофетил [19, 26], циклофосфамид [23, 26], метотрексат [30], циклоспорин [26] — применяются значительно реже для поддержания достигнутой ремиссии, чаще в комбинации с небольшими дозами ГК в качестве «стероид-сберегающих» агентов, а также при резистентности и/или непереносимости ГК, стероидозависимости (невозможности снижения дозы ГК ниже 15–20 мг/сут) [19, 20]. Y. Masaki и соавт. [9] считают, что, учитывая значительную чувствительность к ГК большинства пациентов с IgG4-C3, при резистентности к индукционной терапии ГК назначать БПВП можно только после повторной тщательной клинической оценки пациента, включающей при необходимости и повторную биопсию, для исключения ошибочного диагноза IgG4-C3, под маской которого могут протекать другие заболевания, в том числе онкологические. Для индукционной терапии БПВП не применяются [19, 20]. Исследований эффективности и сравнительной эффективности различных БПВП не проводилось.

Также есть отдельные сообщения об эффективности бортезомиба (в сочетании с циклофосфамидом и дексаметазоном в индукционной фазе) в лечении IgG4-связанного поражения легких [31], мизорибина при IgG4-связанном поражении почек и болезни Микулича [30, 32], такролимуса у больных в лечении АИП1 с IgG4-связанным склерозирующим холангитом [28] и тамоксифена в терапии РПФ [33].

Глюкокортикоиды

Абсолютное большинство пациентов с АИП1 (97–100%) и IgG4-связанными билиарными поражениями чувствительны к ГК [4, 16, 22], которые вызывают быстрое улучшение рентгенологической картины [6, 12, 34], снижение уровня печеночных ферментов и серологических маркеров [12, 22], улучшают внешнесекреторную [12, 35, 36] и эндокринную функцию ПЖ [4, 12, 36], снижают время, на которое необходима имплантация билиарных стентов [16]. В связи с этим ГК являются стандартной терапией первой линии при АИП1 и других проявлениях IgG4-C3 [4, 9, 12, 22, 24, 26], однако режимы терапии до сих пор не стандартизованы [9, 25]. На сегодняшний день ГК считаются единственным эффективным вариантом индукционной терапии [25], их эффект стабилен при АИП1, а время до наступления ремиссии меньше, чем при спонтанных ремиссиях [19]. При этом число рецидивов АИП1, даже у леченных ГК пациентов, крайне велико — 10–67% [13, 16, 18, 19, 21, 22, 25, 27, 37]. До 18% пациентов испытывают обострение на фоне снижения начальной дозы ГК [27]. При лечении рецидивов ГК также показали высокую эффективность [22, 26].

T. Kamisawa и соавт. [22] провели крупное ретроспективное исследование по оценке эффективности ГК в терапии АИП1, в котором приняло участие 17 клинических центров Японии. В исследование вошло 563 пациента с АИП1, из них 459 (82%) получали ГК, 56 (10%) проводилось хирургическое лечение, 48 (8%) лечились консервативно без применения ГК. Ремиссия заболевания у пациентов, леченных ГК, наблюдалась достоверно чаще, чем у тех, кто их не получал (соответственно 98 и 74%; $p < 0,001$). Положительная динамика рентгенологических признаков АИП1 (уменьшение ПЖ) и серологических маркеров отмечалось через 1–2 нед от начала терапии ГК. При наличии сопутствующих билиарных поражений и РПФ временной период до появления клинического ответа удлинялся. Уровень IgG4 в сыворотке снизился у всех леченых пациентов, однако в большинстве (63%) случаев он оставался по-прежнему выше нормы. Начальная доза преднизолона колебалась в этом исследовании в пределах 20–60 мг/сут, 97% пациентов получали дозу 30–40 мг/сут. Стартовая доза ГК использовалась на протяжении от 2 (3/4 пациентов) до 4 нед, после чего она постепенно снижалась на 5 мг каждые 1–2 нед до поддерживающей (под контролем клинических симптомов, уровней печеночных ферментов, IgG и IgG4 в крови), после достижения дозы 15 мг/сут снижение продолжалось более медленно — на 2,5–5 мг каждые 2–8 нед. При этом время до достижения ремиссии с начала терапии ГК не различалось в группе пациентов, получавших 30 мг/сут, и в группе получавших 40 мг/сут, и составило в среднем 6,82 и 6,34 мес соответственно ($p = 0,401$). Число рецидивов у пациентов, получавших ГК, было достоверно ниже, чем у тех, кто их не принимал (24 и 42% соответственно; $p = 0,003$), при этом оно не различалось в группах, получавших преднизолон в дозе 30 и 40 мг/сут (23 и 19% соответственно; $p = 0,402$). Рецидив наблюдался у 32% пациентов в течение первых 6 мес, у 56% — в течение 1 года, у 76% — в течение 2 лет и у 92% — в течение 3 лет с момента начала терапии ГК. Более чем у половины пациентов рецидив возник при снижении дозы преднизолона до 2,5–5 мг/сут. Доля рецидивов на фоне поддерживающей терапии ГК была достоверно ниже, чем без нее (23 и 34% соответственно; $p = 0,048$), в связи

с чем авторы исследования рекомендуют проводить поддерживающую терапию низкими дозами ГК на протяжении 3 лет, в течение которых риск возникновения рецидива максимален. Таким образом, учитывая приведенные данные, остается неясным, имеет ли преимущество использование более высокой дозы ГК (>30 мг/сут) при лечении пациентов с IgG4-СЗ. Исследований прямого сравнения эффективности различных доз ГК в лечении IgG4-СЗ пока не проводилось, поэтому минимально эффективные дозировки ГК для стартовой терапии не определены.

Увеличение частоты ремиссии и снижение частоты рецидивов у пациентов с АИП1 на фоне лечения ГК продемонстрировано и во многих других исследованиях [12, 21, 38].

В 2014 г. опубликованы японские рекомендации по диагностике и лечению АИП1 [12]. Они составлены в виде клинических вопросов, на которые предлагаются ответы, согласованные экспертами. В рекомендациях предлагается стандартизированный режим терапии ГК для АИП1, а также определены показания для обязательного их назначения. Показаниями для начала терапии ГК являются обструктивная желтуха, упорная боль в животе или спине, диффузное увеличение ПЖ, ассоциированные внепанкреатические IgG4-связанные поражения, а также выраженные нарушения эндокринной и/или экзокринной функции ПЖ. Рекомендуемая дозировка преднизолона для стартовой терапии составляет 0,6 мг/кг/сут на 4 нед, после чего начинается период постепенного снижения на 5 мг каждые 1–2 нед под контролем биохимических (печеночные ферменты), серологических (уровни IgG и IgG4) маркеров и данных визуализации. После достижения дозы 15 мг/сут снижение ГК следует проводить медленнее в течение 3–6 мес до поддерживающей дозы 5–10 мг/сут.

Режим глюкокортикоидной терапии АИП1, применяемый в клинике Мейо, отличается от японского. S.T. Chari и соавт. [39] использовали 11-недельную схему терапии, состоящую из 4-недельного индукционного курса, в течение которого пациенты получали 40 мг преднизолона в сутки, и 8-недельного периода снижения дозы ГК на 5 мг/сут в неделю до полной отмены. В исследовании A. Ghazale и соавт. [16] число рецидивов при такой схеме лечения достигало 53% и в большинстве (71%) случаев обострение возникало в течение 6 мес после отмены ГК. У 8 из 18 (44%) пациентов в этом исследовании возвращение клинических симптомов сопровождалось биохимическим и/или серологическим рецидивом.

Вопрос о необходимости поддерживающей терапии и ее режиме остается открытым [12]. По данным P.A. Hart и соавт. [26], рецидивы АИП1 в большинстве случаев возникают после отмены ГК (67%), а на фоне снижения дозы ГК и в период поддерживающей терапии — в 15 и 18% случаев соответственно. В связи с этим большинство японских авторов рекомендуют длительную поддерживающую терапию — свыше 12 мес [11], а по рекомендациям 2013 г. — до 3 лет в дозе ≥ 5 мг/сут (в преднизолоновом эквиваленте) [12]. Американские исследователи, напротив, учитывая крайне высокую частоту рецидивов АИП1 даже при поддерживающей терапии ГК, предлагают лечить только тех пациентов, у которых рецидив все же возник или имеется высокий риск развития рецидива (например, при проксимальных поражениях желчевыводящих протоков) [19]. Эта стратегия представляется разумной, так как примерно у половины пациентов в их исследовании рецидивы АИП1

не наблюдались даже через 3 года после прекращения терапии ГК, а в случае рецидива все пациенты были курабельны [19].

S.H. Moon и соавт. [6] сообщают о возможности использования двухнедельного курса ГК в дозе 0,5 мг/кг/сут для «пробного лечения» в спорных диагностических случаях АИП1, когда не наблюдается характерной рентгенологической картины и остается необходимость дифференциальной диагностики с онкологическим заболеванием. Однако японские рекомендации предостерегают от широкого применения этого метода, так как положительный ответ не всегда исключает рак, поэтому в случае сегментарного/фокального или опухолеподобного очага в ПЖ такое пробное лечение возможно только после проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) и биопсии [40].

T. Tomiyama и соавт. [34] впервые показали в сравнительном исследовании эффективность пульс-терапии ГК в индукционном лечении АИП1. Это особенно актуально в случае, когда проводится «пробный курс» терапии и не исключена возможность предстоящего хирургического вмешательства. Пероральный прием ГК требует длительного периода снижения дозы, а прием ≥ 20 мг преднизолона в сутки уже через неделю может стать причиной вторичной надпочечниковой недостаточности из-за угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [41]. T. Tomiyama и соавт. использовали пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 500 мг внутривенно в течение трех последовательных дней на один курс, всего два курса еженедельно, затем назначали преднизолон внутрь по 20 мг/сут с последующим снижением дозы [34]. Группу контроля составили пациенты, получавшие пероральную терапию ГК. С 3-й недели лечение в двух группах было идентичным. Через 2 нед в обеих группах размер ПЖ существенно уменьшился, при этом достоверных различий между группами не было. Также отмечен сравнимый эффект на стенозы желчных протоков, снижение сывороточного IgG4, эндокринную функцию ПЖ. Уровень печеночных проб быстрее снижался в группе пульс-терапии. Также пульс-терапия оказалась эффективна у пациента со стриктурой желчного протока, устойчивой к пероральному приему ГК [34]. Эффективность пульс-терапии ГК, в том числе при неэффективности предшествующей терапии ГК перорально, подтверждена и в других сообщениях [18, 23, 42].

ГК эффективны и являются стандартной стартовой терапией для лечения внепанкреатических локализаций IgG4-связанного заболевания [18]: тубулоинтерстициального и мембранозного нефрита [17, 23], болезни Микулича [10], РПФ [43] и др.

К сожалению, терапия высокими дозами ГК и длительная терапия сопряжена с большим числом неблагоприятных реакций (НР), особенно учитывая преимущественно пожилой возраст пациентов.

Важным вопросом является влияние терапии ГК на толерантность к глюкозе. Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее частых осложнений АИП1, встречающееся более чем у 70% пациентов [11, 44, 45]. С одной стороны, в ряде исследований установлено положительное влияние терапии на эндокринную функцию ПЖ [44], а в японских рекомендациях тяжелое нарушение обмена глюкозы относится к показаниям для начала терапии ГК [12]; с другой стороны, в начале лечения ГК у большого числа пациентов наблюдается обострение диабета, требующее инсулиноте-

рапии [9, 23]. При длительном применении ГК поддерживать нормогликемию также становится трудно [4].

I. Nishimori и соавт. [45] провели крупное многоцентровое исследование, посвященное влиянию ГК на течение СД у пациентов с АИП1. Было включено 167 пациентов с АИП1, и у 111 из них (66,5%) были осложнения в виде СД. Пациенты с СД в этом исследовании были разделены на три группы: первую — с СД, возникшим до дебюта АИП1 (31 больной; 33%), вторую — в которой СД был диагностирован одновременно с АИП1 (48 больных; 52%), и третью — у которых СД возник на фоне лечения (13 больных; 14%). На фоне терапии в первой группе у 8 из 31 (36%) пациентов контроль СД улучшился, у 10 (45%) остался без изменения и только у 4 (18%) появились признаки ухудшения толерантности к глюкозе. Во второй группе у 17 из 48 (55%) пациентов контроль СД улучшился, у 9 (29%) не изменился, а у 5 (16%) отмечалось ухудшение течения СД. В обеих группах было несколько пациентов, не получавших ГК. Авторы не наблюдали существенного влияния ГК на клиническое течение СД [45]. Однако обращает на себя внимание, что число пациентов, не получавших лечения, было столь небольшим (трое в первой группе и пятеро во второй), что эти данные вряд ли можно считать полностью достоверными. Пациенты, у которых СД развился на фоне лечения, были достоверно старше [45].

В других исследованиях также не доказана высокая эффективность ГК в улучшении гликемического контроля [11, 46, 47].

Пульс-терапия ГК может иметь преимущества перед стандартной терапией ГК в отношении действия на эндокринную функцию ПЖ. В исследовании Т. Tomiyama и соавт. [34] в группе, в которой использовалась пульс-терапия ГК для стартового лечения АИП1, отмечено более быстрое восстановление толерантности к глюкозе по сравнению со стандартным режимом терапии.

Создается впечатление, что краткосрочный и долгосрочный эффект ГК на экзо- и эндокринную функцию ПЖ различаются между собой. Так, в исследовании К. Uchida и соавт. [46] после 6 мес стероидной терапии экзокринная функция ПЖ улучшилась у абсолютного большинства больных, однако в долгосрочной перспективе (после 12–18 мес наблюдения) у 60% пациентов наблюдалось прогрессивное ухудшение внешнесекреторной функции.

Частой НР, возникающей на фоне терапии ГК, является остеопороз, частота его серьезных проявлений (компрессионные переломы позвонков и аваскулярный некроз головки бедренной кости) составляет, по данным различных исследований, 2–10% [17, 21, 22]. Т. Kamisawa и соавт. [22] зарегистрировали три случая пневмонии у 459 больных. Также есть сообщения о других инфекционных осложнениях (герпетическая инфекция глаз [29]), случаях психоза [17], бессонницы [48], развитие стероидного ожирения, артериальной гипертензии [48, 49]. Ни об одном случае летального исхода при проведении монотерапии ГК не сообщается.

Базисные противовоспалительные препараты

БПВП не нашли самостоятельного применения в лечении IgG4-C3 и чаще назначаются вместе с ГК при рецидивирующем течении заболевания и/или при резистентности к ГК [18, 19, 27]. Данные об их использовании чаще носят характер описания отдельных случаев. Добавление БПВП к ГК в начале лечения является спорным вопросом:

80% японских врачей, особенно гастроэнтерологов, относятся к такому назначению отрицательно, в то время как 76% специалистов из других стран согласились, что такая тактика может иметь преимущества в некоторых клинических ситуациях [24].

Единственная крупная работа по использованию БПВП была опубликована Р.А. Hart и соавт. [19] в 2013 г., в ней прослежен опыт лечения АИП1 в клинике Мейо. Исследователи отказались от длительной поддерживающей терапии ГК и предложили альтернативную схему (step-up) лечения рецидивов АИП1. В случае первого рецидива помимо повышения дозы ГК назначался БПВП (азатиоприн 2–2,5 мг/кг/сут, 6-меркаптопурин 1 мг/кг/сут или микофенолата мофетил 750–1000 мг 2 раза в сутки в течение 12–18 мес; n=27), ГК постепенно отменялись со снижением дозы в течение 2–3 мес. Группу контроля составили 24 пациента, получивших при первом рецидиве только ГК. Десять пациентов начали получать БПВП до первого рецидива. При развитии рецидива на фоне терапии БПВП или при непереносимости ГК назначался РТМ (n=12). В качестве рецидива рассматривалось появление новых очагов в ПЖ и/или других органах по данным инструментальных методов исследования или ухудшение печеночных проб, при этом изолированное повышение уровня IgG4 сыворотки в отсутствие рентгенологических и биохимических признаков ухудшения в качестве рецидива не рассматривалось. Средний период наблюдения составил 47 мес (21,6–75,6 мес). Хотя бы один рецидив наблюдался у 46% пациентов в исследуемой группе, у 15% были множественные рецидивы. Частота рецидивов при монотерапии ГК и ГК+БПВП статистически не различались (9 из 24 и 8 из 27 соответственно). В группе монотерапии ГК период до развития рецидива был больше, чем при использовании комбинации ГК и БПВП (в среднем 10,5 и 5,9 мес; p=0,02). Вовлечение других органов, в первую очередь РПФ, было ассоциировано с устойчивостью к терапии БПВП. Замена БПВП (азатиоприна и 6-меркаптопурина на микофенолата мофетил) потребовалась 22% пациентов в связи с развитием НР: тошноты/рвоты, повышения уровней трансаминаз, бактериемии, сыпи, миелосупрессии. Таким образом, авторам не удалось продемонстрировать преимуществ комбинированной схемы лечения с БПВП по сравнению с монотерапией ГК в отношении длительности безрецидивного периода. Примерно у половины пациентов, получавших БПВП, лечение было неэффективно либо развивался рецидив на фоне приема полной дозы препарата [19].

Обнадеживающие результаты были получены Е. Della-Torre и соавт. [30] в отношении поддерживающего лечения метотрексатом после рецидива АИП1 в группе из 10 пациентов. Рецидив купировался ГК и на фоне снижения их дозы назначался метотрексат по 20 мг/нед. Средний период наблюдения составил 21 мес (12–36 мес). Шестеро из 10 пациентов смогли полностью отменить ГК через 6–12 мес. Рецидивов не наблюдалось. Метотрексат был выбран авторами как препарат, который может подавлять активацию Т-клеток, препятствуя выделению ими проинфламаторных цитокинов, и секреции миофибробластами экстрацеллюлярного матрикса [30].

Ритуксимаб

РТМ — химерное моноклональное антитело к CD20-антигену В-лимфоцитов, одобренное в 1997 г. для лечения неходжкинских лимфом, в настоящий момент применяет-

ся в лечении тяжелых проявлений многих аутоиммунных заболеваний: ревматоидного артрита, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулитов, а по не зарегистрированным показаниям (off-label) в лечении системной красной волчанки, болезни Шегрена, системной склеродермии, криоглобулинемического васкулита, воспалительных миопатий [50], а также обыкновенной пузырчатки — заболевания, в патогенезе которого важную роль играют IgG 4-го субкласса [51].

РТМ является эффективным и перспективным препаратом в лечении IgG4-C3. Применяется он в основном в случаях часто рецидивирующего течения заболевания и устойчивости к ГК и БПВП [19, 29], однако может применяться и для стартовой терапии у пациентов, требующих срочного начала лечения, при невозможности назначения достаточных доз ГК [24]. Ограничение более широкого применения РТМ на сегодняшний день в основном связано с высокой стоимостью такого лечения; например, в Японии оно не покрывается медицинской страховкой и практически недоступно для пациентов с IgG4-C3 [9, 24]. Имеются единичные описания случаев лечения IgG4-C3 РТМ в Японии, причем не очень удачных. У пациентки J. Marakami и соавт. [52] после 4 курсов полихимиотерапии по схеме СНОР [циклофосамид (С), доксорубин (Н), онковин (О), преднизолон (Р)] и большого количества курсов РТМ (суммарно 16 курсов по 375 мг/м²) заболевание рецидивировало, контроль над симптомами в итоге был достигнут при использовании стандартной терапии ГК. В серии из трех пациентов M. Yamamoto и соавт. [53] наблюдали множественные рецидивы IgG4-C3 на фоне терапии РТМ, однако следует отметить, что применявшийся режим терапии (всего 500 мг РТМ на введение с повторными курсами при обострении), вероятно, не является оптимальным.

Для лечения IgG4-C3 в большинстве работ используются стандартные схемы введения РТМ: две дозы по 1000 мг с интервалом в 15 дней [20, 48, 49, 54] или четыре дозы по 375 мг/м² с интервалом в неделю [29, 48] со стандартной премедикацией 100 мг метилпреднизолона внутривенно. Тактика поддерживающей терапии РТМ не разработана [24]. Профилактические курсы проводятся через фиксированные промежутки времени (каждые 2–3 мес) в одних исследованиях [19, 48], с постепенным удлинением межинфузионного периода до 3–4–6 мес [48], или с началом восстановления популяции В-клеток с появлением симптомов обострения заболевания — в других [24, 49].

Первое сообщение об эффективности РТМ в лечении IgG4-C3 появилось в 2008 г. M. Torazian и соавт. [29] из клиники Мейо опубликовали описание случая успешного лечения часто рецидивирующего IgG4-связанного склерозирующего холангита, резистентного к ГК и БПВП (6-меркаптопурином).

В 2010 г. практически одновременно появляются две публикации — описание четырех пациентов с IgG4-C3 из Центральной больницы штата Массачусетс, США [49], и описание первого опыта применения в России РТМ для лечения болезни Микулича в ФГБНУ НИИР им. В.А. Наesonовой [55].

В работе американских авторов [49] описываются четыре пациента с длительно текущим рецидивирующим IgG4-C3 с мультиорганным поражением, двое из которых резистентны к ГК и БПВП (микофенолата мофетил, метотрексат, 6-меркаптопурин), а двое других — с плохой

переносимостью ГК. У всех пациентов отмечено быстрое клиническое улучшение (снижение уровней печеночных ферментов, уменьшение размеров слезных и слюнных желез) в течение 2–4 нед с момента первой инфузии РТМ, снижение уровня общего IgG и IgG4 сыворотки, что позволило у всех больных полностью отменить ГК и БПВП спустя 1–6 мес. Важными находками данной работы являются два факта: во-первых, продемонстрирована высокая эффективность РТМ даже при длительном анамнезе заболевания и резистентности к другой терапии, во-вторых, показано, что под действием терапии снижается только уровень IgG4 сыворотки, при этом уровни других субклассов IgG значимо не изменяются [49], что подтверждено и в последующем исследовании тех же авторов [54]. Известно, что РТМ вызывает деплецию всех клеток В-клеточного ряда от пре-В-лимфоцитов до зрелых В-лимфоцитов, но не плазматических клеток, на поверхности которых антиген CD20 отсутствует. Таким образом, наблюдаемый эффект изолированного исчезновения IgG4 из крови можно объяснить тем, что IgG4+ плазматические являются более короткоживущими по сравнению с клетками, экспрессирующими другие субклассы IgG [49]. Однако, вероятно, имеются и другие механизмы действия РТМ при IgG4-C3. Так, K.E. Grimm и соавт. [56] обнаружили, что у больных с IgG4-связанной лимфаденопатией антиген CD20 может сохраняться на поверхности IgG4-синтезирующих плазматических клеток. Также нельзя исключать опосредованного действия В-клеточной деплеции на Т-клеточное звено, играющее важную роль в патогенезе IgG4-C3 [48]. Кроме того, в недавно опубликованной работе E. Della-Torre и соавт. [57] было показано, что РТМ не только приводит к существенному уменьшению содержания в тканях IgG4+ плазматических клеток и CD3+ Т-лимфоцитов, но и снижает число миофибробластов в коже, а также подавляет их активацию, т. е. обладает потенциально антифиброзным действием, что особенно важно при IgG4-C3.

В 2012 г. A. Khosroshahi и соавт. [54] опубликовали описание успешного применения РТМ уже у 10 пациентов с IgG4-C3, которое подтвердило высокую эффективность и обоснованность его применения в лечении этого заболевания. Большинство пациентов в этой работе имели мультиорганные внепанкреатические поражения, на момент проведения терапии РТМ 6 пациентов получали ГК. Девять из десяти (90%) пациентов имели улучшение в течение первого месяца с момента начала терапии РТМ, к концу 6-го месяца у всех больных удалось отменить ГК и БПВП. Ответ на терапию РТМ не зависел от уровня IgG4 сыворотки, но у двух пациентов, имевших обострения, IgG4 сыворотки сохранялся стабильно высоким. Обострения заболевания у этих больных наблюдались неоднократно и происходили каждый раз примерно через 6 мес после введения РТМ на фоне восстановления числа В-клеток в крови и нового повышения уровня IgG4 сыворотки, повторные курсы РТМ были эффективны. При этом у 6 пациентов со средним периодом наблюдения 9,6 мес (4–14 мес) рецидивов болезни не отмечалось даже после восстановления числа В-клеток. На фоне терапии отмечено две серьезных НР: тяжелый приступ бронхообструкции у одного пациента с плохим контролируемой астмой, возникший после первой инфузии РТМ и потребовавший лечения в стационарных условиях, и реактивация вируса гепатита В у одного пациента с нераспознанным хроническим гепатитом В

на стадии первичного обследования. При продвинутых стадиях фиброзных поражений ответа на терапию практически не наблюдалось.

В статье В.И. Васильева и соавт. [55] описывается первый российский опыт успешного лечения РТМ молодой женщины с длительным анамнезом болезни Микулича и неэффективностью предшествующего лечения ГК и полихимиотерапии (6 курсов СНОР). После трех поддерживающих курсов РТМ у пациентки развился стойкий гуморальный иммунодефицит по всем трем типам иммуноглобулинов, вероятно, связанный с предшествующей полихимиотерапией (неопубликованные данные).

В январе 2015 г. завершилась II фаза первого проспективного открытого исследования, посвященного оценке эффективности и переносимости РТМ у пациентов с IgG4-СЗ [20]. Было включено 30 пациентов с активным гистологически верифицированным IgG4-СЗ, имевших 37 различных манифестаций. Большинство пациентов имели предикторы развития рецидива заболевания (мультиорганное поражение, предшествующие рецидивы, неэффективность предшествующей терапии БПВП). Среднее число пораженных органов было 3,5 (1–8). Длительность наблюдения составила 12 мес. На момент начала исследования четыре пациента получали ГК, 22 (73%) имели в анамнезе курсы лечения ГК с последующим рецидивом, 7 получали БПВП и 6 имели в анамнезе курсы РТМ. Основным показателем эффективности считалось снижение индекса активности на два пункта и более по сравнению с исходным на фоне отсутствия обострений заболевания и полной отмены ГК со 2-го по 6-й месяц с момента начала терапии РТМ. Монотерапию РТМ получали 26 (87%) пациентов. 97% пациентов к 6-му месяцу ответили на терапию, причем улучшение обычно наблюдалось быстро, в течение 2 нед с момента первой инфузии РТМ. Целевой уровень эффективности был достигнут у 23 из 30 (77%) пациентов. Причиной недостаточной эффективности у 6 из 7 пациентов была невозможность отмены ГК спустя 2 мес от начала терапии РТМ. Полной ремиссии к 6-му месяцу достигли 14 из 30 (47%) пациентов, а при исключении показателя повышения IgG4 сыворотки – 18 из 30 (60%), при этом пациенты с меньшим числом пораженных органов достигали ремиссии достоверно чаще. Разницы в чувствительности различных локализаций IgG4-СЗ к терапии РТМ не отмечено. Зарегистрировано три рецидива в период до 6 мес от начала терапии РТМ и четыре рецидива в период от 6 до 12 мес от начала терапии, при этом в четырех случаях рецидив наблюдался в жизненно важных органах и требовал срочной терапии. Уровень IgG4 сыворотки, который был повышен у 19 (63%) пациентов в начале исследования, начинал быстро снижаться после начала лечения РТМ у всех пациентов, однако нормализовался только у 8 из 19 (42%), в некоторых случаях он достигал нормальных значений спустя несколько месяцев после начала клинической ремиссии. Отменить ГК к 12-му месяцу наблюдения смогли 27 (90%). Терапия РТМ хорошо переносилась, серьезных НР не зафиксировано.

Высокая эффективность РТМ подтверждена и в исследовании Р.А. Нарт и соавт. [19] на группе пациентов с панкреатическими и гепатобилиарными IgG4-связанными поражениями. Двенадцать пациентов получили РТМ в связи с устойчивостью к предшествующей терапии ГК, БПВП или с непереносимостью ГК. Четверо пациентов из пяти, получавших ГК, смогли их отменить, билиар-

ные стенты были удалены у двух из трех пациентов без рецидива обструктивной желтухи и ухудшения печеночных проб. Десять (83%) пациентов достигли полной ремиссии с полным разрешением стенозов желчных протоков по данным ЭРХПГ в среднем через 4,5 мес (2,3–9,9 мес), в одном случае отмечена неполная ремиссия (стабилизация рентгенологической картины, сохранялась необходимость в ГК), еще у одного пациента не произошло полной нормализации печеночных проб и рентгенологической картины, при дообследовании у него была выявлена холангиокарцинома. Поддерживающие курсы РТМ проводились каждые 2–3 мес в течение 2 лет. В данной работе отмечен только один рецидив спустя 2 года от начала лечения, который был успешно купирован повторным назначением РТМ.

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва) накоплен свой достаточно успешный опыт лечения IgG4-СЗ РТМ. В работе С.Х. Седышева и соавт. [58] РТМ использовался в основном в сочетании с БПВП (циклофосфаном), у всех 10 пациентов отмечен быстрый ответ на терапию.

Обращают на себя внимание хорошая переносимость и отсутствие серьезных НР даже при проведении большого количества частых поддерживающих курсов РТМ. В работе А. Wu и соавт. [48] при длительном [в среднем 32 мес (7–65 мес)] наблюдении пациентов с IgG4-связанным поражением орбит, некоторые из которых получали до 20 поддерживающих курсов, отмечено длительное безрецидивное течение и отсутствие значимых НР.

Таким образом, РТМ, вероятно, может оказаться хорошей альтернативой ГК, в том числе и экономически оправданной, с учетом дополнительных затрат на мониторинг и лечение многочисленных осложнений, возникающих в процессе терапии ГК.

Хирургическое лечение

Хирургические методики имеют вспомогательное значение в лечении IgG4-СЗ. При некоторых локализациях заболевания, например при IgG4-связанном аортите с развитием аневризмы аорты, большинству пациентов проводится хирургическое лечение для предотвращения жизнеугрожающих осложнений [24]. Также хирургическое лечение оправдано в случае формирования необратимых фиброзных изменений в органе, например при тиреоидите Риделя, которые не поддаются терапевтическому воздействию [24]. В других случаях хирургическое удаление очага IgG4-СЗ вряд ли оправдано в связи с развитием частых рецидивов той же локализации или вовлечения других органов и систем. Такие операции чаще всего обусловлены ошибочным диагнозом рака [18, 27, 39]. Однако в исследовании Р.А. Нарт и соавт. [19] было отмечено, что в первые 12 мес от начала лечения у пациентов с АИП1 на фоне медикаментозной терапии уровень рецидивов был выше, чем в группе с хирургическим лечением (48 и 11% соответственно; $p < 0,001$).

Обструктивная желтуха за счет ассоциированного склерозирующего холангита является одним из наиболее частых проявлений АИП1 [12]. Проведение дренирующих вмешательств, эндоскопическая имплантация билиарных стентов или чрескожное чреспеченочное дренирование занимают важное место в лечении этого проявления АИП1 и IgG4-связанного склерозирующего холангита. Интересной особенностью является то, что после дренирующего вмешательства отмечалось наступление ремиссии у суще-

ственного процента пациентов с IgG4-C3 даже без назначения ГК [14, 26]. Данное вмешательство показано пациентам с гипербилирубинемией >3 мг/дл перед назначением ГК [12, 22]. По данным Т. Kamisawa и соавт. [22], в рутинной практике лечения АИП1 с обструктивной желтухой в Японии 77% пациентов проводятся дренирующие операции.

Таким образом, несмотря на хороший в большинстве случаев первичный ответ ведение пациентов с IgG4-C3 остается непростой задачей из-за частых рецидивов и отсутствия единых подходов к лечению и мониторингу активности заболевания. Тщательное наблюдение за состоянием пациента в сочетании с регулярным биохимическим, серологическим и рентгенологическим контролем необходимо

не только в период активной терапии, но и после ее окончания в течение неопределенно длительного времени.

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, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012 Sep;25(9):1181-92. doi: 10.1038/modpathol.2012.72
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):21-30. doi: 10.3109/s10165-011-0571-z
- Седышев СХ, Васильев ВИ, Ковригина АМ, Насонов ЕЛ. IgG4-связанное системное заболевание. Современный взгляд на «старые» болезни. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):64-72 [Sedyshev SK, Vasiliev VI, Kovrigina AM, Nasonov EL. IgG4-linked systemic disease. modern outlook on «old» disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):64-72 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1184
- Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jan;23(1):67-71. doi: 10.1097/BOR.0b013e328341a240
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):352-8. doi: 10.1097/MPA.0b013e3283182142fd2
- Moon SH, Kim MH, Park DH, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut*. 2008 Dec;57(12):1704-12. doi: 10.1136/gut.2008.150979
- Otsuki M, Chung JB, Okazaki K et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2008;43(6):403-8. doi: 10.1007/s00535-008-2205-6
- Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria. *J Gastroenterol*. 2007 May;42 Suppl 18:39-41. doi: 10.1007/s00535-007-2046-8
- Masaki Y, Shimizu H, Sato Nakamura T, et al. IgG4-related disease: diagnostic methods and therapeutic strategies in Japan. *J Clin Exp Hematop*. 2014;54(2):95-101. doi: 10.3960/jslr.54.95
- Shimizu Y, Yamamoto M, Naishiro Y, et al. Necessity of early intervention for IgG4-related disease – delayed treatment induces fibrosis progression. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Apr;52(4):679-83. doi: 10.1093/rheumatology/kes358
- Kubota K, Watanaba S, Uchiyama T, et al. Factors predictive of relapse and spontaneous remission of autoimmune pancreatitis patients treated/not treated with corticosteroids. *J Gastroenterol*. 2011 Jun;46(6):834-42. doi: 10.1007/s00535-011-0393-y
- Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 Jun;49(6):961-70. doi: 10.1007/s00535-014-0945-z
- Kamisawa T, Okamoto A. Prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2007 May;42 Suppl 18:59-62. doi: 10.1007/s00535-007-2052-x
- Ozden I, Dizdaroglu F, Poyanli A, et al. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatol*. 2005;5(2-3):300-3. doi: 10.1159/000085287
- Miura H, Miyachi Y. IgG4-related retroperitoneal fibrosis and sclerosing cholangitis independent of autoimmune pancreatitis. A recurrent case after a 5-year history of spontaneous remission. *JOP*. 2009 Jul 6;10(4):432-7.
- Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*. 2008 Mar;134(3):706-15. doi: 10.1053/j.gastro.2007.12.009
- Saeki T, Kawano M, Mizushima I, et al. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. *Kidney Int*. 2013 Oct;84(4):826-33. doi: 10.1038/ki.2013.191
- Kim HM, Chung MJ, Chung JB. Remission and relapse of autoimmune pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment. *Pancreas*. 2010 Jul;39(5):555-60. doi: 10.1097/MPA.0b013e3283181c8b4a5
- Hart PA, Topazian MP, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut*. 2013 Nov;62(11):1607-15. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302886
- Carruthers MN, Topazian MP, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1171-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206605
- Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut*. 2007 Dec;56(12):1719-24. doi: 10.1136/gut.2006.115246
- Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009 Nov;58(11):1504-7. doi: 10.1136/gut.2008.172908
- Васильев ВИ, Логвиненко ОА, Седышев СХ и др. IgG4-связанное заболевание. Клинические наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):578-85 [Vasilyev VI, Logvinenko OA, Sedyshev SKh, et al. IgG4-related disease. Clinical notes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):578-85 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1552
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheum*. 2015 Jul;67(7):1688-99. doi: 10.1002/art.39132
- Ghazale A, Chari ST. Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2007 Dec;56(12):1650-2. doi: 10.1136/gut.2007.129833

26. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*. 2013 Dec;62(12):1771-6. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303617
27. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;7(10):1089-96. doi: 10.1016/j.cgh.2009.03.021
28. Buechter M, Klein CG, Kloeters C, et al. Tacrolimus as a reasonable alternative in a patient with steroid-dependent and thiopurine-refractory autoimmune pancreatitis with IgG4-associated cholangitis. *Z Gastroenterol*. 2014 Jun;52(6):564-8. doi: 10.1055/s-0034-1366331
29. Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, et al. Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Mar;6(3):364-6. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.020
30. Della-Torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, et al. Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Oct; 54(10):1934-6. doi: 10.1093/rheumatology/kev244
31. Khan ML, Colby TV, Viggiano RW, et al. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010 Jun;10(3):217-9. doi: 10.3816/CLML.2010.n.034
32. Miyata KN, Kihira H, Haneda M, et al. IgG4-related tubulointerstitial nephritis associated with membranous nephropathy in two patients: remission after administering a combination of steroid and mizoribine. *Case Rep Nephrol*. 2014;2014:678538. doi: 10.1155/2014/678538
33. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jul 23;378(9788):338-46. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60934-3
34. Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, et al. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2011 May;46(5):696-704. doi: 10.1007/s00535-010-0361-y
35. Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y, et al. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010 May;138(5):1988-96. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.001
36. Hirano K, Shiratori Y, Komatsu Y, et al. Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003 Nov;1(6):453-64. doi: 10.1016/S1542-3565(03)00221-0
37. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas*. 2015 May;44(4):535-9. doi: 10.1097/MPA.0000000000000325
38. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Indication for steroid therapy in autoimmune pancreatitis patients without obstructive jaundice. Abstract. 2nd International symposium on IgG4-RD and associated conditions. 2014.
39. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Aug;4(8):1010-6. doi: 10.1016/j.cgh.2006.05.017
40. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 Apr;49(4):567-88. doi: 10.1007/s00535-014-0942-2
41. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med*. 1993 Dec 15;119(12):1198-208. doi: 10.7326/0003-4819-119-12-199312150-00007
42. Matsushita M, Yamashina M, Ikeura T, et al. Effective steroid pulse therapy for the biliary stenosis caused by autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:220-1.
43. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. Rethinking Ormond's disease: «idiopathic» retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Mar;92(2):82-91. doi: 10.1097/MD.0b013e318289610f
44. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas*. 2003 Oct;27(3):235-8. doi: 10.1097/00006676-200310000-00007
45. Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, et al. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. *Pancreas*. 2006 Apr;32(3):244-8. doi: 10.1097/01.mpa.0000202950.02988.07
46. Uchida K, Yazumi S, Nishio A, et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2009;44(7):726-32. doi: 10.1007/s00535-009-0049-3
47. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. Extrapaneatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Nov-Dec;39(10):904-7. doi: 10.1097/01.mcg.0000180629.77066.6c
48. Wu A, Andrew NH, Tsirbas A, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related orbital disease: experience from five cases. *Eye (Lond)*. 2015 Jan;29(1):122-8. doi: 10.1038/eye.2014.251
49. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1755-62. doi: 10.1002/art.27435
50. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 344 p.].
51. Zambruno G, Borradori L. Rituximab immunotherapy in pemphigus: therapeutic effects beyond B-cell depletion. *J Invest Dermatol*. 2008 Dec;128(12):2745-7. doi: 10.1038/jid.2008.330
52. Murakami J, Matsui S, Ishizawa S, et al. Recurrence of IgG4-related disease following treatment with rituximab. *Mod Rheumatol*. 2013 Nov;23(6):1226-30. doi: 10.3109/s10165-012-0738-2
53. Yamamoto M, Awakawa T, Takahashi H. Is rituximab effective for IgG4-related disease in the long term? Experience of cases treated with rituximab for 4 years. *Ann Rheum Dis*. 2015 Aug;74(8):e46. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207625
54. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Jan;91(1):57-66. doi: 10.1097/MD.0b013e3182431ef6
55. Васильев ВИ, Пальшина СГ, Симонова МВ и др. Первый опыт использования ритуксимаба в терапии болезни Микулича. *Терапевтический архив*. 2010;82(6):62-6 [Vasil'ev VI, Pal'shina SG, Simonova MV, et al. The first experience with rituximab in the treatment of Mikulic's disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2010;82(6):62-6 (In Russ.)].
56. Grimm KE, Bakke A, O'Malley DP. Abnormal expression of CD20 on IgG4 plasma cells associated with IgG4-related lymphadenopathy. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Sep;137(9):1282-5. doi: 10.5858/arpa.2012-0466-OA
57. Della-Torre E, Feeney E, Deshpande V, et al. B-cell depletion attenuates serological biomarkers of fibrosis and myofibroblast activation in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2236-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205799
58. Седышев СХ, Васильев ВИ, Ковригина АМ и др. Заболевание, связанное с IgG4: характеристика группы больных и терапия ритуксимабом. *Терапевтический архив*. 2013;85(2):48-53 [Sedyshev SKh, Vasil'ev VI, Kovrigina AM, et al. The disease is associated with IgG4: the characteristic group of patients and rituximab therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(2):48-53 (In Russ.)].

Несвоевременные мысли о применении генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях

Муравьев Ю.В.¹, Муравьева Л.А.²

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

²Центральное поликлиническое отделение МБУЗ «Химкинская центральная клиническая больница», Химки, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
141400 Московская область, Химки, ул. Чкалова, 2/21

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Central Outpatient Department, Khimki Central Clinical Hospital, Khimki, Russia
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; 2/21, Chkalov St., Khimki, Moscow Region 141400

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
muravyu@mail.ru

Contact: Yuri Muravyev;
muravyu@mail.ru

Поступила 02.11.15

В течение последних двух десятилетий разработан целый ряд инновационных генно-инженерных биологических препаратов, внедрение которых в клиническую практику позволило существенно улучшить результаты лечения ревматических болезней. В то же время отмечается нарастание числа сообщений о связанных с их применением неблагоприятных реакциях, нередко парадоксальных (показанное при многих аутоиммунных процессах назначение этих препаратов может вызвать аналогичные аутоиммунные процессы).

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты; неблагоприятные реакции; индуцированные аутоиммунные процессы; риск развития рака и инфекций.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Несвоевременные мысли о применении генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):361-366.

TARDY IDEAS ON THE USE OF BIOLOGICAL AGENTS IN RHEUMATIC DISEASES

Muravyev Yu.V.¹, Muravyeva L.A.²

The past two decades have been marked by the design of a great variety of innovative biological agents, the clinical introduction of which could substantially improve the results of treatment for rheumatic diseases. At the same time, there are a larger number of reports on their administration-associated adverse events, often paradoxical ones (these drugs indicated in many autoimmune processes may induce similar autoimmune processes).

Key words: biological agents; adverse events; induced autoimmune processes; risk for cancer and infections.

For reference: Muravyev YuV, Muravyeva LA. Tardy ideas on the use of biological agents in rheumatic diseases.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):361-366 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-361-366>

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) произвели революцию в лечении ревматических заболеваний (РЗ). После того как было установлено, что один из цитокинов — фактор некроза опухоли α (ФНО α) — играет ключевую роль в развитии воспаления, его подавление ингибиторами становится эффективным методом лечения РЗ [1, 2]. Три первых ингибитора ФНО α , одобренные для лечения больных ревматоидным артритом (РА) Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в США и Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМЕА) в Европе: инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ) и адалимумаб (АДА) — были признаны эффективными и безопасными и в дальнейшем одобрены FDA и ЕМЕА для лечения ревматических, желудочно-кишечных и кожных болезней. Достаточно быстро более миллиона больных получили лечение ингибиторами ФНО α [3]. По мере расширения применения и удлинения периода лечения этими препаратами накапливаются и данные о связанных с ними неблагоприятных реакциях (НР). Несмотря на то что ингибиторы ФНО α интенсивно исследовались

Откусишь с одной стороны — подрастешь,
с другой — уменьшишься...

С одной стороны чего?

И с другой стороны чего?

Льюис Кэрролл. «Алиса в Стране чудес»

в последнее десятилетие и демонстрировали, согласно данным литературы, «приемлемую безопасность» [4–6], нарастает число зафиксированных на фоне такого лечения НР, включая инфекции, повышение риска развития рака и лимфом, демиелинизирующих болезней и сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, увеличилось число сообщений о развитии аутоиммунных процессов, связанных с применением ингибиторов ФНО α , от бессимптомных иммунологических нарушений до угрожающих жизни системных аутоиммунных болезней [7].

На сегодняшний день пять ингибиторов ФНО α : ИНФ, ЭТЦ, АДА, цертолизумаб пэггол (ЦЗП) и голимумаб (ГЛМ) — одобрены органами здравоохранения США и Европы для применения при таких РЗ, как РА, псориатический артрит (ПсА), анкилозирующий спондилит (АС), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) и бляшечный псориаз (БП). Для лечения аутоиммунных болезней во многих странах также одобрены ГИБП, нацеленные на рецепторы интерлейкина 6 (ИЛ6): тоцилизумаб — ТЦЗ), популяцию В-клеток (ритуксимаб — РТМ), костимуляцию Т-клеток (абатацепт — АБЦ).

К настоящему времени ГИБП были назначены во всем мире нескольким миллионам больных РЗ, что значительно увеличило расходы на лечение, поскольку это очень дорогие лекарственные препараты (стоимость их колеблется от 10 до 30 тыс. долларов США на больного в год, т. е. на несколько порядков больше по сравнению с другими препаратами, например метотрексатом — МТ). Кроме того, хотя воспалительные РЗ, при которых показано применение ГИБП, имеют относительно небольшое распространение [8, 9], их хроническое течение обуславливает необходимость длительного (многочесного, а нередко и многолетнего) применения таких средств. Только в США три ингибитора ФНО α входят в десятку лекарственных препаратов, лидировавших по продажам в 2012 г. (АДА продано на 4,3 млрд, ЭТЦ — на 4 млрд, ИНФ — на 3,7 млрд долларов США). Текущие годовые продажи этих препаратов в мире превысили 30 млрд долларов США, а в целом общий объем продаж превышает 200 млрд долларов [10]. Показано, что информация торговых представителей фармацевтических компаний оказывает значительное влияние на выбор медикаментов [11–13]. Зачастую существует разобщенность между больными и врачами, органами здравоохранения и производителями лекарств. С одной стороны, как больные, так и врачи хотят знать, какой препарат является лучшим, с другой — органы здравоохранения (например, FDA в США или ЕМЕА в Европе) хотят убедиться, что лечебный эффект препаратов хорошо документирован.

В клинической базе (ClinicalTrials.gov database) зарегистрированы 212 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) ингибиторов ФНО α при аутоиммунных болезнях, но опубликованы результаты только 82 (38,7%). Таким образом, информация о результатах 61,3% исследований ингибиторов ФНО α практически недоступна для клинических исследователей, врачей, больных и населения в целом. Для РКИ при РА показатель отсутствия публикаций в целом выше, нежели при других болезнях: так, из 20 РКИ ИНФ опубликовано 7 (35%); ЭТЦ — соответственно 23 и 7 (30%); АДА — 28 и 9 (32%); ЦЗП — 19 и 5 (26%); ГЛМ — 12 и 7 (58%) [10]. Кроме того, в данных прежних исследований ГИБП, финансировавшихся фармацевтическими фирмами, по сравнению с исследованиями, не субсидированными ими, обнаружена тенденция к более высокой частоте отсутствия публикаций о РКИ при РА [14, 15].

Относительно недавно обнаружены систематические ошибки, связанные с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, т. е. публикационной необъективностью (другими словами — предвзятостью), что в значительной степени может влиять на восприятие ГИБП, если они имели относительно неблагоприятный результат по сравнению с плацебо или другим препаратом. Даже если публикационная предвзятость не бросается в глаза в отчетах, отражающих результаты исследования ингибиторов ФНО α при РЗ, то отсутствие доступных данных 61,3% РКИ вызывает определенные сомнения относительно надежности предполагаемого лечебного эффекта, описанного в публикациях. Более того, остается неясным, на самом ли деле более частое цитирование опубликованных данных «положительных» исследований, по сравнению с «отрицательными», может иметь потенциальные последствия, обусловленные публикационной предвзятостью. Феномен публика-

ционной («цитируемой») предвзятости был изначально зарегистрирован после анализа исследований нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при РА, опубликованных до 1985 г. [16]. Например, авторы ряда систематических обзоров и метаанализов следующим образом оценили неблагоприятные онкологические исходы, связанные с ингибиторами ФНО α : одни показали, что препараты, применявшиеся при РА не менее 6 мес, в том числе в РКИ, незначительно отличались по влиянию на риск развития злокачественных новообразований от других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) или от плацебо [17]; другие отметили нарастание риска развития меланомы [18]; третьи не обнаружили нарастания риска возникновения злокачественных новообразований [19]; четвертые представили доказательства нарастания риска возникновения злокачественных новообразований у больных РА, получавших ингибиторы ФНО α [3].

Наиболее всесторонне (на сегодняшний день) оценка НР, связанных с ГИБП, охватила 163 исследования с участием 50 тыс. больных, получавших ГИБП для лечения разнообразных болезней [20], но выводы большей частью остаются неубедительными и статистически незначимыми. Возможным объяснением этого может быть гетерогенность болезней. Прямое сопоставление изучаемых ГИБП в длительных исследованиях может в итоге обеспечить информацией, которая ответит на остающиеся вопросы относительно их безопасности; на появление таких исследований можно надеяться, однако ждать результатов придется много лет. Следует отметить малое число исследований с прямым сопоставлением разных ГИБП; так, из 212 зарегистрированных РКИ ингибиторов ФНО α только 38 (17,9%) включали прямое сопоставление активных препаратов, а опубликованы результаты только 9 из них [10].

Расширение целевого применения ингибиторов ФНО α при РЗ вызвало рост числа сообщений о развитии индуцированных ими аутоиммунных нарушений. С января 1990 г. по декабрь 2006 г. в опубликованных статьях были идентифицированы 233 случая аутоиммунных заболеваний [васкулит — 113, системная красная волчанка (СКВ) — 92, интерстициальные поражения легких (ИПЛ) — 24 и другие болезни — 4], обусловленных применением ингибиторов ФНО α [21]. В дальнейшем было идентифицировано 379 случаев аутоиммунных болезней, индуцированных ингибиторами ФНО α [22]: васкулит — 118, СКВ — 105; псориаз — 50; ИПЛ — 34; признаки антифосфолипидного синдрома (АФС) — 32, глазные аутоиммунные болезни — 19; саркоидоз — 10; аутоиммунный гепатит — 7; воспалительные миопатии — 4.

Учитывая, что применение ГИБП при РЗ быстро увеличивается, испанское Общество внутренней медицины разработало проект BIOGEAS, целью которого является анализ аутоиммунных болезней, возникших после применения ГИБП. В регистре проекта к июлю 2009 г. было зарегистрировано свыше 800 случаев аутоиммунных болезней, обусловленных применением ГИБП, включая как системные (СКВ, васкулит, саркоидоз, АФС), так и органоспецифические (ИПЛ, увеит, ретробульбарный неврит, периферическую нейропатию, рассеянный склероз и аутоиммунный гепатит) [23].

ГИБП применяются при ряде РЗ, главным образом, по специфическим показаниям, хотя нередко назначаются

и по не зарегистрированным показаниям [24]. Несмотря на то что в медицинской печати регулярно подчеркивается «приемлемая безопасность» ГИБП, к настоящему времени уже имеется более 1500 сообщений о возникновении аутоиммунных процессов, вызванных не только ингибиторами ФНО α , но и другими ГИБП [25]. В таблице представлен перечень описанных системных и органоспецифических аутоиммунных процессов (другими словами, НР), обусловленных применением ГИБП.

Уже описано более 140 случаев СКВ, индуцированной ГИБП [23]. Волчаночноподобные кожно-мышечные симптомы включают сыпь на скулах, язвы ротовой полости, дискоидную волчанку и фотосенсибилизацию [24]. Большинство этих больных получали ГИБП по поводу РА [23].

Опубликованы данные о более чем 140 случаях васкулита, индуцированного ГИБП [23]. Некоторые авторы предполагают, что повышение уровня IgA ревматоидного фактора (РФ) на фоне лечения ингибиторами ФНО α может быть фактором риска развития васкулита [26]. Хотя развитие васкулита было связано в основном с ИНФ, ЭТЦ и АДА, недавно опубликовано сообщение о развитии гранулематоза Вегенера на фоне лечения ГЛМ [27].

Саркоидоз, индуцированный ГИБП, характеризуется преимущественным поражением легких и кожи; вовлечение глаз наблюдается нечасто [23]. Описаны 7 больных с саркоидозным увеитом, вызванным ингибиторами ФНО α [28].

С применением ингибиторов ФНО α связано развитие тромбоцитопении, без серьезных осложнений [29]. Эти же авторы наблюдали 111 больных (главным образом, РА — 83%) с нейтропенией (в большинстве случаев — транзиторной), обусловленной ингибиторами ФНО α (преимущественно ЭТЦ — 73%), тяжелые инфекции наблюдались только у 4% больных. Нейтропения также наблюдалась в период лечения ТЦЗ больных СКВ и васкулитом [30].

Описан 91 случай тромбоза, связанного с применением ингибиторов ФНО α [29], специально обсуждается возможность протромботического влияния ГИБП [31], поскольку трудно определить, связан ли тромбоз с лечением ГИБП, сопутствующим или основным заболеванием.

В период лечения ингибиторами ФНО α наблюдались случаи изолированной эозинофилии, связанной с вовлечением легких, эозинофильным целлюлитом, эозинофильным фасциитом и атопическим дерматитом [32].

ГИБП индуцируют развитие гемофагоцитарного синдрома (ГФС) — угрожающего жизни состояния, характеризующегося лихорадкой, гепатоспленомегалией, цитопенией и обнаружением макрофагов в органах гемопоэза. Имеется ряд сообщений о развитии ГФС, связанного с ГИБП, в том числе с ИНФ [33–35], с ЭТЦ [36–38], с АДА [39]. Применение ингибиторов ФНО α вызвало появление демиелинизирующих неврологических болезней периферической и центральной нервной системы [40].

Системные и органоспецифические аутоиммунные процессы, обусловленные применением ГИБП [25]

Группа заболеваний	Заболевания
Системные аутоиммунные болезни	СКВ/волчаночноподобное заболевание, АНЦА-васкулит, гигантоклеточный артериит, пурпура Шенлейна–Геноха, узелковый периартериит, АФС/АФС-подобное заболевание, саркоидоз, полимиозит, дерматомиозит
Гематологические болезни	Цитопения, тромбоцитопения, нейтропения, гемолитическая анемия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, тромбоз артерий конечностей, гиперэозинофилия, эозинофильный целлюлит, эозинофильный фасциит, гемофагоцитарный синдром
Неврологические болезни	Болезни ЦНС, ретробульбарный неврит, рассеянный склероз, демиелинизирующее заболевание ЦНС, энцефалит, асептический менингит, синдром обратимой задней энцефалопатии, заболевание периферической нервной системы, синдром Гийена–Барре, синдром Миллера–Фишера, мультифокальная моторная нейропатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, периферическая нейропатия, синдром Левис–Саммер
Легочные болезни	Обычная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, организованная пневмония, диффузное повреждение альвеол, лимфоидная интерстициальная пневмония, легочный васкулит, АНЦА-связанное альвеолярное кровоотечение, некротизирующий легочный нодулез, легочный лимфоцитарный васкулит, ринит, синусит, тяжелый бронхоспазм, гиперчувствительный пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром
Глазные болезни	Увеит, склерит, эндогенный эндофтальмит, язвенный кератит, связанный с гиперэозинофилией, тромбоз вен сетчатки
Болезни ЖКТ	Колит, аутоиммунный гепатит, холестатический гепатит, острый токсический гепатит, гранулематозный гепатит, синдром Бадда–Киари
Кожные болезни	Псориаз, индуцированный ГИБП, ладонно-подошвенный пустулез, генерализованный пустулез, эритродермия, себорейный псориаз, инверсионный псориаз, псориаз кожи головы, атопический дерматит, некроз кожи, гангренозная пиодермия, пустулезный фолликулит, мультиформная эритема, лихеноидная реакция, поверхностный дерматит, кольцевидная эритема, нейтрофильный гидраденит, синдром Свита, кожная волчанка
Другие болезни	Орбитальный миозит, тиреодит, перикардит, мембранозный гломерулонефрит, склеродерма, реактивация гистеицитоза

Примечание. АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ЦНС — центральная нервная система, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

В постмаркетинговых исследованиях и отдельных описаниях случаев сообщается о демиелинизирующих болезнях, связанных с первыми тремя одобренными ингибиторами ФНО α [41]. Опубликованы сообщения о 151 случае демиелинизирующего процесса ЦНС, развившегося после начала применения ингибиторов ФНО α , главным образом, ретробульбарного неврита (80% случаев), а также миелита [40]. Недавно описан энцефалит, индуцированный ГИБП [42]. Была рассмотрена и классифицирована периферическая нейропатия, описанная у 41 больного, получавшего ингибиторы ФНО α [43]. У 16 из этих пациентов был синдром Гийена–Барре (в том числе Миллера–Фишера — у 2), у 10 — мультифокальная моторная нейропатия, у 5 — хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, у 7 — периферическая нейропатия, у двух — синдром Левис–Саммер, приобретенная мультифокальная демиелинизирующая сенсорная и моторная нейропатия [40].

Интерстициальная пневмония может быть связана с применением разных лекарственных препаратов, включая ГИБП [44]; описаны 122 случая развития интерстициальной пневмонии при РЗ на фоне лечения ГИБП (в том числе три случая — при назначении РТМ) [45], отдельно проведен анализ 121 случая интерстициальной пневмонии, обусловленной РТМ (почти все — с гематологическими злокачественными заболеваниями) [46].

Опубликованы данные о нередких случаях увеита, развившегося на фоне лечения ГИБП, главным образом ЭТЦ, преимущественно у больных АС, хотя в ряде случаев отмечалось исчезновение увеита при продолжении лечения ингибиторами ФНО α , а у некоторых больных увеит возникал после эффективного лечения артрита, что позволяет обсуждать патогенетические различия воспаления глаз и суставов [23, 47]. Описана взаимосвязь ТЦЗ с развитием острого увеита и ulcerативного кератита [48].

Описано развитие новых случаев или обострения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), индуцированных ингибиторами ФНО α , у 29 детей [49] и 39 взрослых. Большинство из этих больных получали ЭТЦ, главным образом при АС [50].

Менее часто ВЗК развиваются на фоне применения других ГИБП, включая РТМ и ГЛМ [51–56]. Описано 19 случаев аутоиммунного гепатита, связанного с применением ингибиторов ФНО α [23].

Псориаз — еще одна парадоксальная НР, связанная с ГИБП; болезнь, при которой одобрено их применение. До 2007 г. описано 104 случая псориаза, индуцированного ингибиторами ФНО α [57]; позже опубликованы данные о 56 подобных случаях из клиники Мейо [58]. Недавно ус-

тановлено, что псориаз возникает у 0,25% больных ВЗК, леченных ингибиторами ФНО α [59]. Описаны случаи возникновения псориаза на фоне лечения РТМ [60], АБЦ [61–63], анакинрой [64]. ГИБП индуцируют и другие кожные болезни: гангренозную пиодермию, пустулярный фолликулит, мультиформную эритему, лихеноидные реакции, синдром Свита [65, 66].

Недавно опубликован обзор об индуцированных ГИБП (ЭТЦ, АДА, ИНФ, ТЦЗ, АБЦ) аутоиммунных болезнях почек, включая гломерулонефрит, связанный с системным васкулитом, гломерулонефрит при волчаночноподобном синдроме и изолированную аутоиммунную болезнь почек [67].

Вышеописанное появление ряда аутоиммунных НР (по сути, около 50 аутоиммунных болезней): от бессимптомных иммунологических нарушений до угрожающих жизни — диктует необходимость проведения тщательной клинической и иммунологической оценки больных при назначении ГИБП. В случае появления симптомов поражения таких органов, как печень, легкие, нервная система, отмена препарата обязательна.

Таким образом, в настоящее время доступны не все данные клинических исследований, связанных с назначением ГИБП при РЗ, что затрудняет объективную оценку эффективности и безопасности этих препаратов, а также выбор оптимальной тактики ведения больных. Непродолжительный период наблюдения и недостаточное число больных не позволяют достоверно оценить отдаленные перспективы лечения ГИБП, влияют на интерпретацию данных, касающихся отдаленных исходов болезни. Отсутствие длительных РКИ ГИБП ограничивает наше понимание связи этих препаратов с риском серьезных инфекций и злокачественных новообразований. Изучение больших популяций, длительный период наблюдения, улучшение отчетов и прямые сравнительные исследования ГИБП будут способствовать улучшению наших знаний о вреде и пользе этих препаратов.

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, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Haraoui B. Differentiating the efficacy of the tumor necrosis factor inhibitors. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34:7-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.01.003
2. Nurmohamed MT, Dijkmans BA. Efficacy, tolerability and cost effectiveness of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2005;65:661-94. doi: 10.2165/00003495-200565050-00006
3. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;95:2275-85. doi: 10.1001/jama.295.19.2275
4. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, et al. Long-term safety, efficacy and radiographic outcomes with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1232-42.
5. Lebowitz M, Gottlieb A, Wallis W, Zitnik R. Safety and efficacy of over 7 years of etanercept therapy in a global population of patients with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:195. doi: 10.1016/j.jaad.2004.10.788
6. Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:96-100. doi: 10.1097/01.bor.0000198007.73320.6e

7. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology*. 2005;209:135-47. doi: 10.1016/j.tox.2004.12.025
8. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part 1. *Arthritis Rheum*. 2008;58:15-25. doi: 10.1002/art.23177
9. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part 2. *Arthritis Rheum*. 2008;58:26-35. doi: 10.1002/art.23176
10. Ioannidis JP, Karassa FB, Druyts E, et al. Biologic agents in rheumatology: unmet issues after 200 trials and \$200 billion sales. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;11:665-73. doi: 10.1038/nrrheum.2013.134
11. Light DW. Pharmaceutical sales representatives and patient safety. *J Gen Intern Med*. 2013;28 (11):1394. doi: 10.1007/s11606-013-2559-1
12. Mintzes B, Lexchin J, Wilkes MS, et al. Pharmaceutical sales representatives and patient safety. *J Gen Intern Med*. 2013;28(11):1395. doi: 10.1007/s11606-013-2563-5
13. Mintzes B, Lexchin J, Sutherland J, et al. Pharmaceutical sales representatives and patient safety: a comparative prospective study of information quality in Canada, France and the United States. *J Gen Intern Med*. 2013;28(10):1368-75. doi: 10.1007/s11606-013-2411-7
14. Khan NA, Lombeida JJ, Singh M, et al. Association of industry funding with the outcome and quality of randomized controlled trials of drug therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2059-67. doi: 10.1002/art.34393
15. Schmucker C, Schell LK, Portalupi S, et al. Extent of non-publication in cohorts of studies approved by research ethics committees or included in trial registries. *PLoS One*. 2014;9(12):e114023. doi: 10.1371/journal.pone.0114023
16. Gotzsche PC. Reference bias in reports of drug trials. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6599):654-6. doi: 10.1136/bmj.295.6599.654
17. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:898-908. doi: 10.1001/2012.jama.10857
18. Yadav S, Singh S, Harmsen WS, et al. Effect of medications on risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: A population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jun;90(6):738-46. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.024. Epub 2015 May 9.
19. Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1479-85. doi: 10.1002/art.30310
20. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2
21. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(4):242-51. doi: 10.1097/MD.0b013e3181441a68
22. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Soto MJ, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):847-61. doi: 10.1016/j.berh.2008.09.008
23. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, et al. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmun Rev*. 2010;9:188-93. doi: 10.1016/j.autrev.2009.10.003
24. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, Soto MJ. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:345-64. doi: 10.1097/MD.0b013e318190f170
25. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Ramos-Casals M; BIOGEAS study group. Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(1):56-64. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835b1366
26. Mendonca JA, Marques-Neto JF, Samara AM, Appenzeller S. Increased levels of rheumatoid factors after TNF inhibitor in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32:815-8. doi: 10.1007/s00296-011-1812-3
27. Parekh K, Ching D, Rahman MU, Stamp LK. Onset of Wegener's granulomatosis during therapy with golimumab for rheumatoid arthritis: a rare adverse event? *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1785-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq101
28. Fonollosa A, Artaraz J, Les I, et al. Sarcoid intermediate uveitis following etanercept treatment: a case report and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20:44-8. doi: 10.3109/09273948.2011.623212
29. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, et al. Review article: non-malignant haematological complications of antitumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:312-23. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05189.x
30. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:542-52. doi: 10.1002/art.27221
31. Муравьев ЮВ, Гридина ГИ, Каратеев ДЕ. Тромбоэмболия – неожиданная неблагоприятная реакция, возникшая в период применения ингибитора фактора некроза опухоли α адалимумаба. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):354-6 [Muravyev YV, Gridina GI, Karateev DE. Thromboembolism is an unexpected poor response resulting from the use of the tumor necrosis factor α inhibitor adalimumab. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):354-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484/2013-1514
32. Malisiewicz B, Murer C, Pachlopnik Schmid J, et al. Eosinophilia during psoriasis treatment with TNF antagonists. *Dermatology*. 2011;223:311-5. doi: 10.1159/000334805
33. Aouba A, de Bandt M, Aslangul E, et al. Haemophagocytic syndrome in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:800-2. doi: 10.1093/rheumatology/keg187
34. Oda Y, Urushidani Y, Ooi S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. *Intern Med*. 2012;51:655-7. doi: 10.2169/internalmedicine.51.5687
35. Numakura T, Matsuura Y, Takiguchi H, et al. Tuberculosis associated with hemophagocytic syndrome complicated by treatment with infliximab. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2010;48:449-53.
36. Araki D, Fujii H, Matsumura M, et al. Etanercept-induced lupus accompanied by hemophagocytic syndrome. *Intern Med*. 2011;50:1843-8. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5430
37. Sandhu C, Chesney A, Piliotis E, et al. Macrophage activation syndrome after etanercept treatment. *J Rheumatol*. 2007;34:241-2.
38. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:401-3.
39. Mehta BM, Hashkes PJ, Avery R, Deal CL. A 21-year-old man with Still's disease with fever, rash, and pancytopenia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:575-9. doi: 10.1002/acr.20001
40. Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M; BIOGEAS Study Group. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:165-72. doi: 10.1038/nrneurol.2011.1
41. Nozaki K, Silver RM, Stickler DE, et al. Neurological deficits during treatment with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Am J Med Sci*. 2011;342:352-5. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31822b7bb8
42. Brigo F, Bongiovanni LG, Cerini R, et al. Infliximab-related seizures: a first case study. *Epileptic Disord*. 2011;13:214-7.
43. Stubgen JP. Tumor necrosis factor-alpha antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve*. 2008;37:281-92. doi: 10.1002/mus.20924

44. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, et al. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. *Am J Med*. 2011;124:386-94. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.11.028
45. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:256-64. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.002
46. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, et al. Noninfectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:653-62. doi: 10.1093/rheumatology/ker290
47. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, et al. New onset of uveitis during antitumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:503-10. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.05.005
48. Wendling D, Dernis E, Prati C, et al. Onset of inflammatory eye disease undertocilizumab treatment for rheumatologic conditions: a paradoxical effect? *J Rheumatol*. 2011;38:2284. doi: 10.3899/jrheum.110170
49. Van Dijken TD, Vastert SJ, Gerloni VM, et al. Development of inflammatory bowel disease in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2011;38:1441-6. doi: 10.3899/jrheum.100809
50. Toussirot E, Houvenagel E, Goëb V, et al. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- α therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine*. 2011 [Epub ahead of print].
51. Sekkach Y, Hammi S, Elqatni M, et al. Ulcerative colitis: exceptional consequence after rituximab therapy. *Ann Pharm Fr*. 2011;69:265-9. doi: 10.1016/j.pharma.2011.06.005
52. Bhalme M, Hayes S, Norton A, et al. Rituximab-associated colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 [Epub ahead of print].
53. ElFassi D, Nielsen CH, Junker P, et al. Systemic adverse events following rituximab therapy in patients with Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 2011;34:e163-7.
54. Goetz M, Atreya R, Ghalibafian M, et al. Exacerbation of ulcerative colitis after rituximab salvage therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1365-8. doi: 10.1002/ibd.20215
55. Ardelean DS, Gonska T, Wires S, et al. Severe ulcerative colitis after rituximab therapy. *Pediatrics*. 2010;126:e243-6. doi: 10.1542/peds.2009-3395
56. Fiehn C, Vay S. Induction of inflammatory bowel disease flares by golimumab: report of three patients with enteropathic spondylarthritis or ankylosing spondylitis and comorbid colitis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3640-1. doi: 10.1002/art.30546
57. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:233-40. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.04.003
58. Shmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR. Psoriasis and palmoplantarpustulosis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors: the Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol*. 2011;67:e179-85. doi: 10.1016/j.jaad.2011.05.038
59. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving antitumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:209-15. doi: 10.1136/ard.2007.087288
60. Thomas L, Canoui-Poitaine F, Gottenberg JE, et al. Incidence of new-onset and flare of preexisting psoriasis during rituximab therapy for rheumatoid arthritis: data from the French AIR registry. *J Rheumatol*. 2012;39:893-8. doi: 10.3899/jrheum.111347
61. Kato K, Satoh T, Nishizawa A, Yokozei H. Psoriasiform drug eruption due to abatacept. *Acta Derm Venereol*. 2011;91:362-3. doi: 10.2340/00015555-1042
62. Konsta M, Rallis E, Karameris A, et al. Psoriasiform lesions appearing in three patients with rheumatoid arthritis during therapeutic administration of abatacept, a selective inhibitor of T-cell costimulation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:257-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04042.x
63. Brigant F, Clavel G, Chatelain D, et al. A case of generalized guttate psoriasis induced by etanercept with relapse after abatacept. *Dermatol Online J*. 2011;17:11.
64. Gonzalez-Lopez MA, Martinez-Taboada VM, Gonzalez-Vela MC, et al. Newonset psoriasis following treatment with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br J Dermatol*. 2008;158:1146-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08470.x
65. Hawryluk EB, Linskey KR, Duncan LM, Nazarian RM. Broad range of adverse cutaneous eruptions in patients on TNF- α antagonists. *J Cutan Pathol*. 2012;39:481-92. doi: 10.1111/j.1600-0560.2012.01894.x
66. Brunasso AM, Laimer M, Massone C. Paradoxical reactions to targeted biological treatments: a way to treat and trigger? *Acta Derm Venereol*. 2010;90:183-5. doi: 10.2340/00015555-0777
67. Piga M, Chessa E, Ibba V, et al. Biologics-induced autoimmune renal disorders in chronic inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and analysis of a monocentric cohort. *Autoimmun Rev*. 2014;13(8):873-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.005

Комментарий к статье И.З. Гайдуковой и соавт. «Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов)»

Каратеев А.Е.

Контакты: Андрей
Евгеньевич Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact: Andrei
Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Комментарий к статье И.З. Гайдуковой и соавт. «Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов)». Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):367-369.

COMMENTARY ON THE PAPER «USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FOR THE TREATMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIDES, INCLUDING ANKYLOSING SPONDYLITIS, MONITORING THEIR EFFICACY AND SAFETY (DRAFT GUIDELINES OF THE EXPERT SPONDYLOARTHRITIS DIAGNOSIS AND TREATMENT GROUP)» BY I.Z. GAIDUKOVA ET AL.

Karateev A.E.

For reference: Karateev AE. Commentary on the paper «Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritides, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the Expert Spondyloarthritis Diagnosis and Treatment Group)» by I.Z. Gaidukova et al. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):367-369 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-367-369>

Настоящая публикация посвящена важному и актуальному вопросу современной ревматологии — оптимизации терапии аксиальных спондилоартритов (аксСпА), тяжелой патологии, вызывающей сильные боли, прогрессирующее нарушение функции позвоночника, а также значительное ухудшение качества и сокращение продолжительности жизни у молодых, трудоспособных людей.

Необходимость создания национальных рекомендаций по использованию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при СпА, несомненно, назрела. Это связано с тремя основными факторами. Во-первых, в последние годы произошло очевидное изменение представлений о роли НПВП в лечении этой группы ревматических заболеваний (РЗ). Если ранее НПВП рассматривались в большей степени как симптоматическое средство, то сейчас имеются серьезные основания считать их важнейшим инструментом патогенетической терапии, позволяющим замедлить прогрессирование аксСпА. Во-вторых, в России имеется исключительное разнообразие НПВП, что при практическом отсутствии доступных альтернативных обезболивающих средств определяет особое положение первых на отечественном рынке анальгетиков. В-третьих, пристальное внимание медицинского сообщества к проблеме

осложнений, связанных с приемом НПВП, требует формирования четких рекомендаций по контролю нежелательных реакций (НР), что особенно важно при длительном использовании этих препаратов.

Все эти соображения делают работу И.З. Гайдуковой и соавт. очень ценной. Следует отметить, что авторы провели глубокий анализ материала, используя данные собственных исследований и большое число литературных источников, и сформировали в целом вполне обоснованные и удобные для использования рекомендации. Тем не менее в этих рекомендациях присутствует ряд спорных положений, требующих, как представляется, дальнейшего обсуждения и коррекции.

Так, таблица 1 представляет «рекомендации по назначению НПВП больным аксСпА». При этом пункты 1–3 касаются только пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС). Следует ли думать, что при других формах аксСпА использование НПВП может основываться на иных принципах? Ведь в пункте 9 указано, что назначение НПВП больным аксСпА (критерии ASAS) должно соответствовать принципам назначения НПВП при АС (по Нью-Йоркским критериям). Это весьма важный вопрос. Например, в группу аксСпА входит

и поражение позвоночника на фоне воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), при которых НПВП противопоказаны [1].

Вообще многие предложения следует конкретизировать. Не представлено очень важное положение, что регулярное использование НПВП в течение длительного времени показано у больных АС (аксСпА?) с исходно высоким риском прогрессирования, даже в том случае, если боль в спине будет купирована. Не представлено принципиально важное положение, что препараты следует использовать в **максимальной терапевтической дозе** (понятие «полная доза», использованное в алгоритме, может вызывать различные толкования). Также не обсуждается вопрос снижения дозы НПВП в случае достижения стойкого «ответа» на лечение, хотя эта мера может позволить существенно повысить безопасность терапии данными препаратами без потери их эффективности [2]. Хорошо известна дозозависимость ряда НР: риск желудочно-кишечного кровотечения выше при использовании мелоксикама в дозе 15 мг, чем 7,5 мг, риск развития артериальной гипертензии выше при использовании эторикоксиба 60 мг, чем 90 мг, и т. д. [3, 4].

Пункт 4, как представляется, следует несколько видоизменить, указав, что в приведенных ситуациях НПВП **могут** использоваться в режиме «по требованию». В пункт 5 следует добавить «по обезболивающему и противовоспалительному эффекту при использовании в максимальной терапевтической дозе». Пункт 7 следует представить более развернуто и обсудить в комментариях: неясно, что авторы имели в виду под «анальгетиками»? Некорректно рекомендовать замену НПВП на «анальгетики» при «плохой переносимости», ведь плохая переносимость может быть связана с НР (например, диспепсией), и проблема будет решаться заменой НПВП или назначением ингибитора протонной помпы. В пункте 8 не совсем ясно, что имеется в виду под «синтетическими» препаратами (вероятно, речь идет о базисных противовоспалительных препаратах?).

Вызывает удивление, почему авторы ограничились комментариями лишь к пунктам 1–6, ведь их всего 9? Кстати, следует отметить, что в комментарии к п. 4 («появились данные...» и т. д.) указана, вероятно, неверная ссылка: 26 (работа Inman W. 1987 г.).

Наибольшие вопросы вызывает «Алгоритм мониторинга безопасности...». Он достаточно объемный, а точное соблюдение его положений способно существенно затруднить работу врача и приверженность больных лечению.

Так, предлагается оценивать риск осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на «основе валидированных шкал». Однако не указывается, что это за шкалы и что обосновывает целесообразность их использования в реальной практике.

Предложение выполнить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) всем больным с аксСпА до назначения НПВП весьма интересно, но трудно исполнимо. Такая практика может осуществляться только в клинических центрах, но не в случае амбулаторного приема. Трудно представить себе ситуацию, когда на амбулаторный прием обращается пациент с выраженной воспалительной болью в спине, а врач вместо естественной рекомендации принимать НПВП будет рекомендовать прохождение ЭГДС, даже если у больного нет факторов риска и жалоб.

Предложение тестировать всех больных на *H. pylori* представляется недостаточно оправданным. Этот микроорганизм выявляется в российской популяции достаточно часто (не менее чем у 50% больных). При его обнаружении врач окажется перед необходимостью проведения эрадикации (10–14-дневный курс двух антибиотиков + ИПП), а в дальнейшем контролировать эффективность эрадикации. С одной стороны, такая тактика существенно отсрочит назначение НПВП (и поэтому вряд ли будет выполнена), с другой, как хорошо известно, эрадикация *H. pylori* во многих случаях не предотвращает развития НПВП-гастропатии и не снимает необходимости в проведении иных методов профилактики [5].

Далее, вызывает сомнение необходимость проведения столь обширного обследования, включающего широкий спектр биохимических показателей, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография («по показаниям»). Собственно, какие изменения, выявленные, например, при УЗИ, станут противопоказанием для назначения НПВП? Зачем для назначения НПВП определять вирусы гепатита В и С и т. д.?

Очевидно, что объем обследования до назначения НПВП следует сократить до оценки наличия факторов риска и сопутствующих заболеваний пищеварительной системы (и прежде всего ВЗК!).

ЭГДС следует рекомендовать до начала приема НПВП в тех случаях, когда имеется подозрение на наличие патологии верхних отделов ЖКТ или она отмечалась в анамнезе, а также если пациент уже получал НПВП и/или другие препараты, способные вызвать повреждение слизистой оболочки (например, низкие дозы аспирина). Тестирование на *H. pylori* следует проводить по общим показаниям: при выявлении на момент исследования, а также наличии в анамнезе язвы или множественных эрозий.

Представляется, что подробное описание действий врача при выявлении патологии ЖКТ избыточно. Необходимый объем обследования будет определяться по известным стандартам и может быть достаточно широк. Многие формулировки здесь требуют уточнения. Так, при выявлении эрозивно-язвенных изменений следует рекомендовать проведение соответствующей противоязвенной терапии (она может включать тестирование и эрадикацию *H. pylori*), а не «прервать лечение до восстановления слизистой оболочки».

Много замечаний можно сделать и в отношении контроля осложнений со стороны сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем.

Еще одно замечание. Данные рекомендации не содержат собственно алгоритма выбора конкретного НПВП, оставляя этот выбор на усмотрение лечащего врача. Однако это не совсем правильно: речь идет о длительном применении НПВП, и вопросы выбора препарата для первоначального лечения (с учетом коморбидности и факторов риска) будут иметь принципиальное значение. Собственно, какой препарат будет предпочтительнее назначить пациенту с аксСпА, если он имеет диспепсию, или артериальную гипертензию, или снижение скорости клубочковой фильтрации? Также не обсуждаются вопросы коррекции терапии в том случае, если возникнет необходимость смены НПВП из-за развития осложнения.

Несколько удивляет тот факт, что создатели данных рекомендаций совершенно не берут в рассмотрение опубликованные в 2015 г. в журнале «Современная ревматология» рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике», представляющие мнение ряда ведущих отечественных экспертов — ревматологов, неврологов, хирургов, гастроэнтерологов и кардиологов [6]. Представляется, что «отсылка» к этому документу позволила бы решить многие вопросы, которые рассматриваются в обсуждаемых рекомендациях. В частности, там представлена

подробная градация факторов риска по их значимости и приведен алгоритм выбора НПВП в зависимости от факторов риска. Конечно, многие аспекты применения НПВП при СпА имеют свою специфику (прежде всего, длительность использования), но основные положения в отношении практики назначения этих препаратов и контроля НР универсальны для всех РЗ.

Таким образом, представленный И.З. Гайдуковой и соавт. проект рекомендаций требует определенной доработки, для чего было бы целесообразно привлечь ряд дополнительных экспертов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Long M, Kappelman M, Martin C, et al. Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Oct 17. [Epub ahead of print].
2. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004;117:100-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.03.012
3. Krum H, Curtis S, Kaur A, et al. Baseline factors associated with congestive heart failure in patients receiving etoricoxib or diclofenac: multivariate analysis of the MEDAL program. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(6):542-50. doi: 10.1093/eurjhf/hfp054
4. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Апаркина АВ, Хондкрян ЭВ. Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуацила (Найзилата) у больных анкилозирующим спондилитом: промежуточные результаты исследования КОРОНА. Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия. 2015;(3-4):47
5. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Aparkina AV, Khondkaryan EV. The efficacy and cardiovascular safety amtolmetin guatsila (Nayzilata) in patients with ankylosing spondylitis: interim results of a study CORONA. *Effektivnaya farmakoterapiya. Revmatologiya. Travmatologiya. Ortopediya*. 2015;(3-4):47 (In Russ.)].
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084
6. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(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.

«Обострения» при аксиальном спондилоартрите

Эрдес Ш.Ф.

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

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

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

Contact: Shandor Erdes;
123456_57@mail.ru

Поступила 06.04.16

Для клинических исследований и особенно для рутинной практики четкое определение понятия «обострение аксиального спондилоартрита» крайне важно. Оно позволит, с одной стороны, унифицировать характеристику исходов за определенный промежуток времени, с другой — стандартизировать терапевтические подходы. В журнале *Annals of Rheumatic Diseases* 4 февраля 2016 г. была опубликована он-лайн посвященная этому вопросу статья Л. Госсек и соавт. «Preliminary definitions of 'flare' in axial spondyloarthritis, based on pain, BASDAI and ASDAS-CRP: an ASAS initiative» («Предварительные определения "обострения" при аксиальном спондилоартрите, основанные на боли, BASDAI и ASDAS-СРБ: инициатива ASAS»).

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; обострение; BASDAI; ASDAS-СРБ.

Для ссылки: Эрдес Ш.Ф. «Обострения» при аксиальном спондилоартрите. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):370–371.

«FLARES» IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Erdes Sh.F.

The clear definition of the concept of «flare in axial spondyloarthritis» is of paramount importance for clinical trials and routine practice in particular. It will be able to unify the characteristics of outcomes over a particular period of time on the one hand and to standardize therapeutic approaches on the other. On 4 February 2016, the journal *Annals of Rheumatic Diseases* published the on-line paper «Preliminary definitions of 'flare' in axial spondyloarthritis, based on pain, BASDAI and ASDAS-CRP: an ASAS initiative» by L. Gossec et al., which was devoted to this topic.

Key words: axial spondyloarthritis; flare; BASDAI; ASDAS-CRP.

For reference: Erdes Sh.F. «Flares» in axial spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):370–371 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-370-371>

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА), который, согласно современным взглядам [1], включает в себя нерентгенологический аксСпА и анкилозирующий спондилит (АС), эволюционирует волнообразно, с периодами обострения и ремиссии. В настоящее время уже имеются общепринятые определения для улучшения состояния пациентов и клинической ремиссии [2], но для ухудшения или обострения болезни таких дефиниций нет.

В обычной клинической практике, когда мы говорим о развитии обострения или ухудшении состояния пациента, мы подразумеваем нарастание интенсивности боли, индексов BASDAI или ASDAS, увеличение СОЭ или уровня С-реактивного белка (СРБ). Однако мы не имеем четких определений или рекомендаций, которые позволяли бы оценить значимость этого увеличения и скорость развития изменений.

В то же время понятно, что для клинических исследований и особенно для рутинной практики четкое определение понятия «обострение аксСпА» крайне важно. Оно позволит, с одной стороны, унифицировать характеристику исходов за определенный промежуток времени, а с другой — стандартизировать терапевтические подходы.

В журнале *Annals of Rheumatic Diseases* 4 февраля 2016 г. была опубликована он-лайн статья Л. Госсек и соавт. «Preliminary definitions of 'flare' in axial spondyloarthritis, based on pain, BASDAI and ASDAS-CRP: an ASAS initiative» («Предварительные определения

«обострения» при аксСпА, основанные на боли, BASDAI и ASDAS-СРБ: инициатива ASAS»).

Для разработки определения обострения при аксСпА работа проводилась в два этапа. На первом проведен литературный поиск, а на втором — решались ситуационные клинические задачи.

В общей сложности в литературных источниках было обнаружено 27 разных определений обострения болезни, которые в основном использовали индексы BASDAI и ASDAS, а также нарастание интенсивности боли.

Ситуационные задачи решались на мини-клинических случаях (vignette exercises). Было решено, что будет использоваться очень краткое клиническое описание всего одного 32-летнего мужчины с установленным диагнозом аксСпА, для того чтобы избежать диагностических обсуждений. По сценарию было два последовательных визита с описанием статуса больного во время каждого из них. Было решено, что обострением будет считаться изменение статуса между двумя точками, т. е. абсолютная величина разницы показателей между конечной и первой временными точками. В примере использовались такие показатели, как интенсивность боли, описываемая больным (боль, связанная с аксСпА, оцениваемая по числовой рейтинговой шкале — ЧРШ — от 0 до 10); BASDAI (от 0 до 10); СРБ в комбинации с BASDAI; ASDAS-СРБ.

Предварительные определения обострения, выбранные ASAS
на основании ситуационных мини-задач

Инструмент	Площадь под ROC-кривой	Определение обострения
Боль (0–10)	0,86	Δ боль ≥ 2 и окончательный уровень ≥ 4 Δ боль ≥ 3 Если наблюдаемый уровень ≥ 4 : Δ боли ≥ 2 , иначе: Δ боль ≥ 3
BASDAI	0,86	Δ BASDAI ≥ 2 балла Δ BASDAI ≥ 2 балла и окончательный уровень ≥ 4 Δ BASDAI ≥ 3 балла Δ BASDAI ≥ 3 балла и окончательный уровень ≥ 4 Если наблюдаемое значение ≥ 4 , Δ BASDAI ≥ 2 балла, иначе: Δ BASDAI ≥ 3 балла
ASDAS-CPБ	0,89	Δ ASDAS $\geq 0,6$ Δ ASDAS $\geq 0,9$ Δ ASDAS $\geq 1,1$ Δ ASDAS $\geq 0,6$ и наблюдаемый ASDAS $\geq 1,3$

Первоначальный статус больного варьировал от отсутствия симптомов до умеренной/высокой активности болезни (например, уровень боли 6 из 10), исключая очень высокие первоначальные уровни, так как считалось, что определение «обострение» может относиться только к пациентам, первоначально не имеющим высокую/очень высокую активность болезни. Было сконструировано и составлено 140 ситуационных мини-задачек с разной комбинацией изменения определенных раннее параметров.

Пример: *мужчина 32 лет с установленным диагнозом аксСпА консультируется два раза с определенным временным интервалом. По сравнению с предыдущим визитом все данные пациента (результаты клинического осмотра, уровень СРБ, доза принимаемого нестероидного противовоспалительного препарата) остаются прежними, кроме BASDAI (0–10), который составлял 2, а стал 4. Считаете ли Вы, что ко второму визиту заболевание обострилось? Да или нет?*

В общей сложности 121 из 159 членов ASAS оценили примерно по 46 ситуационных задач, соответственно, в общей сложности было получено 4999 ответов.

После анализа полученные результаты были обсуждены на заседании рабочей группы ASAS, в ходе которого, на основании консенсуса, было сформулировано 12 предварительных определений «обострения» аксСпА (см. таблицу).

Авторы призывают провести оценку представленных определений обострения на реальных больных, чтобы можно было выбрать (сформулировать) наиболее приемлемое(-ые) определение(-я).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрлес ШФ. Развитие концепции спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):574–6 [Erdes ShF. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):474–6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-474-476. DOI:10.14412/1995-4484-2014-574-576
2. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 2:ii1–44. doi: 10.1136/ard.2008.104018

Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ревматология» № 16 от 26 марта 2016 г.

Председатель: академик РАН Е.Л. Насонов
 Секретарь: д.м.н. В.Н. Амирджанова

На заседании присутствовало 65 человек, из них 55 членов Экспертного совета.

Повестка

1. Дискуссионная пресс-панель с ведущими экспертами-ревматологами — *Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Ш.Ф. Эрдес, В.Н. Амирджанова, Г.В. Лукина, Л.П. Ананьева*
 2. Итоги совещания главных внештатных специалистов Минздрава России — *Е.А. Галушко*
 3. Вопросы оказания медицинской помощи больным ревматическими заболеваниями и совершенствования ревматологической службы в Российской Федерации:
 - коечный фонд, сертифицированные кадры, возрастной состав ревматологов;
 - организация «маршрутизации» пациентов с ревматическими заболеваниями, возможности направления их в федеральные центры;
 - работа в новых экономических условиях, опыт взаимодействия с Фондом обязательного медицинского страхования (ФОМС);
 - оказание высокотехнологичной медицинской помощи, в том числе лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП): кабинеты ГИБП, дневной стационар, амбулаторная служба.
- Выступления главных внештатных ревматологов федеральных округов Российской Федерации:
- Виноградова Ирина Борисовна* — заведующая ревматологическим отделением ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», главный внештатный специалист-ревматолог Приволжского федерального округа
- Зонова Елена Владимировна* — профессор кафедры терапии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-ревматолог Сибирского федерального округа
4. О перспективах разработки электронного модуля назначения и учета ГИБП в ревматологии — *Т.В. Дубинина*
 5. О подготовке диссертационных работ по специальности «Ревматология» в Российской Федерации — *Д.Е. Каратеев, И.С. Дыдыкина*

1. Дискуссионная пресс-панель с ведущими экспертами-ревматологами

На заседании профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» была проведена дискуссионная пресс-панель ведущих экспертов-ревматологов с журналистами. Обсуждались вопросы заболеваемости ревматическими болезнями, их социальная значимость, возможности оказания специализированной медицинской помощи на ранних стадиях заболевания, тщательного контроля активности и предотвращения инвалидизации пациентов. Большое внимание уделено обсуждению ревматоидного артрита (РА) как модели изучения воспаления в медицине. Было отмечено, что РА — тяжелое, социально значимое заболевание, приводящее к поражению как суставов, так и внутренних органов, требующее длительной, часто пожизненной терапии. РА — одно из самых распространенных хронических аутоиммунных системных воспалительных заболеваний. По мнению специалистов, в России этим заболеванием страдает около 1 млн человек. Ежегодно этот диагноз впервые ставится 26 тыс. пациентов. Пик заболеваемости приходится на самый трудоспособный возраст — 30–55 лет. В тяжелой форме РА вызывает полное разрушение суставов, которое пре-

вращает повседневную жизнь больного в непрерывную борьбу с болью и ограничением подвижности. Даже самые простые повседневные действия: встать с постели, подняться по лестнице, выйти на улицу — становятся настоящим испытанием воли. Заболевание может крайне негативно повлиять не только на качество, но и на продолжительность жизни пациентов — риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных РА в 2–5 раз выше, чем в популяции. Именно поэтому достижение ранней ремиссии — важная цель терапии этого заболевания. Пациенты с РА обычно принимают лекарства всю жизнь, при этом более 30% из них нуждаются в высокотехнологичной помощи с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые совершили прорыв в лечении РА, позволяя остановить прогрессирование болезни, затормозить разрушение суставов и предупредить инвалидность. Во всем мире эксперты признают необходимость персонализированного подхода в лечении РА, что означает выбор лекарственного препарата в зависимости от индивидуальных особенностей каждого больного. Развитие современной терапии направлено не только на поиск новых мишеней и создание таргетных препаратов, но и на усовершенствование уже существующих лекарств,

доказавших свою эффективность. Специалисты продолжают работать над тем, чтобы сделать лечение больных не только максимально эффективным, но и комфортным. Так, в России появились новые лекарственные формы широко применяемых ГИБП, позволяющих сократить длительность процедуры введения лекарственного средства с 1 ч до 15–20 с. Речь идет о препарате тоцилизумаб для подкожного введения, представляющем собой моноклональные антитела к растворимым и мембранным рецепторам интерлейкина 6. Помимо очевидных медицинских преимуществ, инновационные формы лечения открывают новые перспективы для всей системы здравоохранения — они позволяют существенно сэкономить ресурсы медицинских учреждений и дают возможность перераспределить бюджет для решения других актуальных проблем.

2. Итоги совещания главных внештатных специалистов Минздрава России

Обсуждены итоги совещания главных специалистов Минздрава России по формированию критериев оценки качества медицинской помощи по группам заболеваний, требования к разработке клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи больным ревматическими заболеваниями: их структура, оформление лекарственных препаратов, порядок разработки/обновления клинических рекомендаций, сроки предоставления информации в Минздрав России.

3. Вопросы оказания медицинской помощи больным ревматическими заболеваниями и совершенствования ревматологической службы в Российской Федерации

О состоянии ревматологической службы в Приволжском федеральном округе (ПФО) сделала доклад главный внештатный ревматолог к.м.н. И.Б. Виноградова. Представлен анализ состояния ревматологической службы по основным территориям округа (см. таблицу).

Отмечено, что во всех субъектах ПФО тарифы на стационарное лечение имеют повышающий коэффициент, примерно одинаковый во всех регионах, однако стоимость тарифов различается порой вдвое. Имеется тенденция к снижению программы государственных гарантий бес-

платного оказания гражданам медицинской помощи (ПГТ) как по стационару, так и по амбулаторному приему (Башкортостан, Ульяновская область), что снижает доступность специализированной стационарной помощи, а также выполнение концепции Т2Т (лечение до достижения цели) в условиях амбулаторного приема ревматолога. Лечение ГИБП организовано во всех регионах ПФО, преимущественно по региональной льготе или высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), число пациентов зависит в основном от финансовой ситуации в регионе, в Пермском крае ГИБП удалены из льготы вообще — внесены в ВМП. Отсутствует лицензия на ВМП и выделяется крайне малое количество квот в Мордовии, Удмуртии, Самарской области. Однако в регионах, оказывающих ВМП, тарифы различаются не более чем на 10%.

На трехстороннем совещании в Ульяновской области (Минздрав, территориальный ФОМС, областная больница) в начале каждого года утверждается количество случаев ВМП (11 койко-дней) и случаев дневного стационара (1 день) с повышенным тарифом, учитывающим стоимость ГИБП. Таким образом, пациент обеспечен терапией в течение года, ЛПУ получает повышенный тариф (по итогам 2015 г. финансовая прибыль 40-коечного отделения составила более 10 млн руб.). Недостаток — невозможность включить нового пациента в середине года, сложно рассчитать эти данные в многомиллионном регионе. Расходование большой суммы на ВМП снижает тариф ОМС как для ревматологического, так и для других отделений стационара. Подкожные формы ГИБП и тофацитиниб пациенты получают по федеральной или региональной льготе.

С анализом состояния ревматологической службы Сибирского региона выступила главный внештатный ревматолог Сибирского федерального округа (СФО) Е.В. Зоннова. В докладе было отмечено, что СФО — это огромная территория, охватывающая 13% населения Российской Федерации. В двух регионах (Алтай и Алтайский край) отсутствуют главные специалисты-ревматологи. Средний возраст работающих ревматологов — 40 лет, ревматологических коек недостаточно, часто пациенты для лечения в стационаре направляются в другие регионы. Центры ВМП находятся в основном в стационарах.

Коечный фонд и медицинские кадры в различных регионах ПФО

Регион, численность населения	Коечный фонд (круглосуточный/дневной стационар)	Кадры (стационар/поликлиника)	Средний возраст мед. персонала или процент пенсионеров
Кировская обл., 1 296 958 чел.	85/10	21 (14/7)	10%
Нижегородская обл., 3 258 645 чел.	Нет данных	—	—
Республика Марий-Эл, 685 852 чел.	43/0	7 (3/4)	42 года
Пермский край, 2 633 774 чел.	46/не указано	19 (7/12)	Нет данных
Республика Мордовия, 807 444 чел.	85/0	20 (7/13)	20%
Республика Чувашия, 1 236 247 чел.	Нет данных	—	—
Республика Татарстан, 3 868 537 чел.	105/0	23 (10/13)	46,7 года
Республика Башкортостан, 4 071 181 чел.	154/0	25 (7/18)	45%
Республика Удмуртия, 1 517 237 чел.	70/не указано	34 (9/25)	47,4 года
Пензенская обл., 1 348 382 чел.	Нет данных	—	—
Самарская обл., 3 205 858 чел.	187/0	30 (23/7)	44,5 года (17,3%)
Саратовская обл., 2 486 654 чел.	65/0	32 (15/17)	30% (в амбулаторном звене — 67%)
Оренбургская обл., 1 994 435 чел.	Нет данных	—	—
Ульяновская обл., 1 257 532 чел.	40/5	15 (6/9)	0

4. О перспективах разработки электронного модуля назначения и учета генно-инженерных биологических препаратов в ревматологии

Разработке электронного модуля назначения и учета ГИБП в ревматологии было посвящено выступление Т.В. Дубининой. В своем докладе она отметила, что в настоящее время российскому здравоохранению свойственны общие организационные проблемы:

- отсутствие механизмов контроля и анализа соблюдения стандартов, в том числе мониторинга эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов в реальных условиях и, как следствие, нерациональное и неэффективное лечение, не соответствующее общепринятым мировым и/или российским стандартам;
- неравномерный уровень доступности и качества лечения в регионах, ограниченная доступность необходимых лекарственных препаратов, их несвоевременное и нерациональное использование, которое может привести к развитию тяжелых осложнений и ухудшению состояния, длительному, дорогостоящему лечению.

Вопросы организации маршрутизации пациентов являются областью государственного интереса и приоритетов Минздрава России, создание и дальнейшее развитие этого проекта позволят радикально улучшить качество медицинской помощи.

Ранее обсуждались многочисленные возможности предлагаемой платформы маршрутизации пациента. Возможно ли использовать эту платформу с целью назначения и учета ГИБП?

Стандарты и рекомендации, согласно законодательству, изменяются Минздравом России по представлению главного специалиста. В предполагаемой системе отражаются действующие стандарты и официальные методологические рекомендации, способствующие внедрению принципов страховой медицины в соответствии со Стратегией лекарственного обеспечения населения до 2030 г., при этом персональные данные пациентов защищены и закодированы.

Модуль назначения и учета ГИБП выполняет конечные функции контроля активности заболевания, управления рисками и ресурсами. Маршрутизация движения пациента заключается в выстраивании схемы взаимодействия врача, пациента, органов управления, аптечного звена в горизонтальной и вертикальной плоскостях с целью обеспечения пациента необходимым препаратом, контроля своевременности его применения, оценки результатов терапии по индексу активности. Единая информация по актуальным методам лечения предполагает возможность установить единые критерии назначения ГИБП (индекс активности, рассчитываемый по стандартной методике, список обязательных исследований и т.д.). Возможен мониторинг эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов.

Поддержка принятия решений в области терапии — это возможность получить заключение (одобрение) по «кейсу» главного внештатного ревматолога, врачебной комиссии. Программное обеспечение позволяет рассмотреть алгоритм привлечения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и других федеральных центров для решения вопросов в сложных случаях, наличия у пациента коморбидных состояний. Возможен мониторинг реальной тактики назначения лекарственных препаратов, предупреждение нерациональных назначений неадекватных методов лечения — на-

пример, посредством проверки наличия противопоказаний, записи о предшествующем опыте терапии (по мере накопления данных в системе). Учет препаратов может быть реализован посредством внедрения электронного механизма выписки препаратов, взаимосвязь с аптечным звеном позволит получать актуальную информацию по наличию препаратов в аптеке и, как следствие, четкое и достоверное планирование потребности в лекарственных препаратах.

Представлены основные положения работы системы:

1. Модуль назначения и учета препаратов ГИБП рассчитывается на конкретного пациента с ревматическими заболеваниями, который нуждается в такой терапии. Врач-ревматолог (районный, консультант в ревматологическом центре, главный врач-ревматолог) для пациента, нуждающегося в терапии ГИБП:

- создает в системе описание больного, включающего все необходимые вводные данные по пациенту (ФИО, дата рождения, рост, масса тела, индекс массы тела и др.),
- выбирает из списка диагнозов (сопоставленный код МКБ-10),
- отмечает в электронном календаре системы год постановки диагноза,
- добавляет необходимые комментарии по истории болезни пациента в ручном режиме.

Если врач-ревматолог поставил пациенту несколько диагнозов, каждый из них можно отдельно занести в систему и в дальнейшем заполнять информацию по каждой нозологии отдельно.

2. После внесения в систему диагноза пациента появляется возможность открыть подробную информацию по параметрам пациента согласно диагнозу. В блок «параметры» вносится информация, относящаяся к конкретному диагнозу, имеется калькулятор для оценки активности заболевания, результаты диагностики и другая информация. В системе существует возможность создать календарь по дополнительным процедурам, которые необходимо пройти больному. Система позволяет редактировать список параметров в зависимости от диагноза и вносить изменения.

3. После заполнения данных о пациенте врач может перейти к выбору терапии. Для удобства будут созданы электронные списки (согласно каждому диагнозу), врач сможет выбрать необходимую терапию [в списках будут указаны рекомендованные схемы лечения, ГИБП или ГИБП+базисный противовоспалительный препарат (БПВП), с указанием международного непатентованного наименования (МНН) препаратов]. Согласно параметрам пациента возможен автоматический расчет дозировок выбранного препарата/препаратов и график лечения. Врач выбирает количество циклов и может самостоятельно вносить правки в календарь.

4. После внесения терапии в систему и планирования врач может создать электронную заявку на ГИБП (заявка формируется в автоматическом режиме по одному или нескольким пациентам). Далее врач-ревматолог отправляет электронную заявку на согласование.

5. После согласования заводится заявка на поставку препарата (в аптеку), предусмотрена возможность сформировать одну заявку в аптеку на нескольких пациентов с указанием общего числа упаковок по препаратам (ГИБП, ГИБП+БПВП). Количество упаковок рассчитывается автоматически согласно схеме лечения пациента/пациентов. Аптека вносит в систему информацию о количестве поста-

вляемых упаковок, серии, МНН препарата и отправляет препарат/препараты в стационар.

При транспортировке лекарственного средства в стационар соблюдаются правила терморегима и перевозки препаратов. Система предназначена для того, чтобы минимизировать/исключить участие пациента в цепочке логистики: аптека→стационар/кабинет антицитокинотерапии. Форма заявки в аптеку может редактироваться.

6. При поступлении пациента в стационар врач стационара фиксирует в системе информацию о прохождении пациентом терапии после каждого введения препарата. Нежелательные реакции также отдельно фиксируются в системе, извещение автоматически отправляется в Росздравнадзор (с информацией о серии, МНН).

Система позволяет врачу стационара заранее получить информацию о доставке препарата и запланировать лечение пациента, формировать отчет о проведении ГИБП и направлять его в управление здравоохранением, территориальные ФОМС, страховую компанию для подтверждения факта проведенного лечения и расходования средств, в Роспотребнадзор для регистрации нежелательных реакций и расследования причин, врачу-ревматологу в ЛПУ и/или главному врачу-ревматологу для получения подробной информации о проведенном лечении. Врач-ревматолог и/или главный врач-ревматолог также могут формировать заявку в управление здравоохранением, территориальный ФОМС, страховую компанию, а также осуществлять процесс прогнозирования потребности в ГИБП.

5. О подготовке диссертационных работ по специальности «Ревматология» в Российской Федерации

По вопросам подготовки диссертационных работ по специальности «Ревматология» в Российской Федерации вы-

ступили Д.Е. Каратеев, И.С. Дыдыкина. Обсужден вопрос о диссертационных работах, подготовленных по специальности «Ревматология», но представленных к защите по другим специальностям. В докладах было отмечено, что за 2015 г. из 18 диссертаций, направленных на рассмотрение в экспертный совет ВАК и непосредственно связанных с изучением ревматических заболеваний (РА, системная красная волчанка, остеоартроз), по специальности «Ревматология» защищались всего 8 диссертаций. За 2016 г. из 6 диссертаций, направленных на рассмотрение экспертного совета ВАК и непосредственно связанных с исследованиями ревматических заболеваний (РА, ювенильный артрит, остеоартроз), по специальности «Ревматология» защищались только две работы.

Такое положение дел не может быть одобрено, поскольку предварительные материалы диссертаций, содержащих исследования по основным ревматическим заболеваниям, в большинстве случаев не публикуются для ознакомления широкой научной общественности в ведущих журналах ВАК по специальности «Ревматология»: «Научно-практическая ревматология» и «Современная ревматология», входящих в перечень периодических научных изданий Российской Федерации, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук. Членами Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» отмечено, что диссертации, подготовленные по проблемам ревматологии, не должны представляться к защите только по одной специальности «Внутренние болезни». Рекомендовано при планировании кандидатских и докторских диссертаций, содержащих исследования по ревматическим заболеваниям, выполнять их по специальности «Ревматология» и представлять к защите на специализированном диссертационном совете по специальности «Ревматология» или по двум специальностям, включая «Ревматологию».

Профильная комиссия Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» постановляет:

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой:

1. Осветить результаты обсуждения на дискуссионной пресс-панели состояния ревматологической службы в средствах массовой информации.
2. Разместить на сайте Института ревматологии отчеты о состоянии ревматологической службы и вопросы оказания специализированной медицинской помощи больным ревматическими заболеваниями в Приволжском и Сибирском федеральных округах.
3. Разработать модель оценки ремиссии при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите и других ревматических заболеваниях у пациентов, находящихся на лечении генно-инженерными биологическими препаратами в реальной клинической практике для возможности уменьшения дозы препаратов или отмены терапии.
4. Для обмена опытом и возможности оперативной связи создать отдельную страницу для главных специалистов-ревматологов на сайте института.
5. Совместно с компанией БИОКАД разработать электронный модуль назначения и учета генно-инженерных биологических препаратов в ревматологии.

Минздраву России:

1. Разработать форму отчетности, содержащую сводные таблицы для унифицированного статистического анализа заболеваемости больных с ревматическими болезнями в стране.
2. Назначить главных специалистов-ревматологов Алтая и Алтайского края.

Главным внештатным специалистам-ревматологам федеральных округов Российской Федерации:

1. Для оценки реальных возможностей лечения пациентов с ревматическими заболеваниями в России рекомендовать главным внештатным специалистам-ревматологам проведение анализа данных по отдельным ревматологическим препаратам (базисным противовоспалительным, генно-инженерным биологическим и антиостеопоротическим), включая соблюдение режима лечения, источники финансирования, в том числе и приобретение препаратов за счет средств больного.

Председатель Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология»
Секретарь Экспертного совета Минздрава России РФ по специальности «Ревматология»

академик РАН Е.Л. Насонов
д.м.н. В.Н. Амирджанова

Фаина Ивановна Шеменёва (06.05.1940–13.04.2016)

Человек славен своим отношением к окружающим, той энергией, которую он дарит людям.

Как бы ни была тяжела болезнь, всегда хочется верить, что ее можно победить, но — увы, увы, наши знания очень ограничены и не простираются на многие состояния... 15 апреля 2016 г. родные и коллеги простились с замечательным человеком, высококлассным специалистом, почетным членом Ассоциации ревматологов России, врачом-ревматологом Шеменёвой Фаиной Ивановной.

Из воспоминаний Ф.И. Шеменёвой:

«Я родилась в сельской глубинке, где в военные и послевоенные годы остались лишь старики, женщины и дети. Женщины косили, пахали землю на волах, сеяли хлеб, растили детей, учили их любви к людям, труду, быть честными. Сельская жизнь была страной моего детства. Трудолюбивые, добрые, честные сельские жители до сих пор являются для меня примером в жизни.

В семь лет я пошла в школу и с отличием окончила ее. В 14 лет, после 7-го класса, появился вопрос: «Кем быть?» Средней школы в нашем селе не было. Брат продолжал учебу в средней школе в соседнем селе, а меня взяла жить к себе в г. Ростов-на-Дону моя тетя. Там я поступила в медицинское училище. В то время отношение к медицинским работникам было особенным. Многие из них прошли годы войны и были героями в глазах детей и молодежи. Жизнь в городе, учеба в медучилище готовили меня к самостоятельной взрослой жизни. В 1957 году я окончила медицинское училище. Диплом с отличием и включение в число «пятипроцентников» давали мне право внеконкурсного поступления в медицинский институт в этом же году, но хотелось вновь вернуться в родительский дом. Приехав в свой Терновский район, я вскоре была трудоустроена в Костино-Отдельскую участковую больницу, недалеко от своего родного села. Так начался мой медицинский стаж. В селе Костино-Отделец я была тепло принята не только коллективом больницы, но и населением. Здесь я впервые почувствовала, что жизненный путь выбрала правильно. До сих пор в памяти дежурства в стационаре, участковая работа, выезды на повозке в соседний хутор с целью проведения профилактических прививок, осмотра детей, больных в период вспышки гриппа. 1 марта 1959 года стало незабываемым днем моей жизни — колхозники выбрали меня депутатом сельского совета и членом исполкома, хотя я сама впервые в жизни принимала уча-



стие в выборах. Трудно передать, как дорого для меня было первое выражение признания народа. «Наш депутат, наша врачиха» — с любовью называли меня люди. Но я постоянно думала, что обязательно буду учиться дальше, чтобы быть врачом. Готовиться к поступлению в институт пришлось самостоятельно, консультируясь с учителями средней Костино-Отдельской школы по химии, физике.

1959 год стал для меня радостным и счастливым годом. Я поступила в Воронежский медицинский институт. В 1965 году успешно окончила институт и была зачислена в клиническую ординатуру на кафедру факультетской педиатрии. За годы учебы в ординатуре полностью сдала кандидатский минимум.

Моими учителями были доцент Н.И. Георгиевская, профессор В.А. Платонова, профессор В.П. Ситникова. В ординатуре особенно увлекалась изучением патологии сердца, принимала участие в эпидемиологическом обследовании Павловского района по ревматизму и ревматическим порокам сердца. Руководителем этой научной работы был профессор В.П. Радужкевич.

После окончания клинической ординатуры в 1967 году я получила направление на работу в далекий Северный край, Тюменскую область, где уже два года проработал врачом мой муж, Шеменёв Александр Андреевич. Вместе с ним работала в Нижневартовской ЦРБ до 1968 года.

Суровый таежный край закалял нас, требовал постоянного повышения профессиональных знаний. Там мы были и терапевтами, и педиатрами, акушерами-гинекологами и инфекционистами одновременно. Коренное население (ханты, ненцы) нуждалось в специализированном обследовании по выявлению туберкулеза, описторхоза, гематологических заболеваний. На вызовы приходилось вылетать на вертолетах, а с наступлением ледохода — плыть на катере. Незабываемыми остаются случаи оказания помощи больным детям с дифтерией, брюшным тифом. Приходилось не отлучаться от тяжелых больных в течение нескольких дней. Улучшение состояния больных, а тем более выздоровление являлось большой радостью для нас. Для меня год работы в Сибири стал годом особой закалки.

Формирование врача широкого профиля продолжилось после возвращения на Большую Землю. В 1968 году устроилась на работу в городскую больницу г. Щекино Тульской области в должности врача педиатрического отделения. С 1970 по 1976 год работала в Новоусманской ЦРБ, вначале — школьным врачом, врачом в школе-ин-

тернате, затем — заведующей детским отделением, отделением новорожденных. Работала в стационаре, врачебном участке, выезжала на ФАПы, в участковые больницы, проводила диспансерные осмотры, проводила конференции, семинары для врачей, фельдшеров. За время работы в Новоусманской ЦРБ получила специализацию по ревматологии.

С 1976 по 2015 год работала в БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1». С 1976 года по 2000 год являлась заведующей областным ревматологическим центром, главным внештатным ревматологом комитета по здравоохранению Воронежской области. Работала в тесном сотрудничестве с главным терапевтом области Г.Л. Коротких. В 1978 году на II Всесоюзном съезде ревматологов была избрана членом Правления и Президиума Всесоюзного общества ревматологов и являлась им в течение 15 лет. Ярким событием было участие в работе XX Европейского конгресса ревматологов. Участие в семинарах, конференциях (союзного, республиканского, международного уровня), заседаниях Президиума и Правления Всесоюзного общества ревматоло-

гов повышало мои профессиональные знания, которые я всегда старалась донести до своих коллег и применяла на практике в обследовании и лечении больных. Большой гордостью для меня было личное знакомство с академиками А.И. Нестеровым и В.А. Насоновой, профессорами А.А. Долгополовой, Е.Н. Дормидонтовым, А.Б. Зборовским, Н.Н. Кузьминой и другими учеными-ревматологами. С целью повышения знаний по ревматологии ежегодно участвовала в подготовке и переподготовке ревматологов, терапевтов, средних медработников, оказывала консультативную помощь больным во время выездов в районы Воронежской области».

Фаина Ивановна внесла значительный вклад в развитие ревматологической службы Воронежской области. Работа Ф.И. Шеменёвой неоднократно оценивалась похвальными грамотами, званиями «Победитель социального соревнования», «Отличник здравоохранения», медалью «Ветеран труда».

Светлая память о Фаине Ивановне Шеменёвой навсегда останется в сердцах всех, кто знал ее и работал с ней.