

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2014 (52) 4

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Ю.А. Олюнин — д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

V.N. Amirdzhanova — DM, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

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

Иностранные члены редколлегии:

Т. Бардин — профессор, Париж, Франция

Н. Дамьянов — профессор, Белград, Сербия

Дж.С. Смолен — профессор, Вена, Австрия

Е. Файст — ассистент профессора, Берлин, Германия

М. Кутоло — профессор, Генуя, Италия

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

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova — 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 — Professor, 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

N. Damjanov — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia

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

E. Feist — Professor Assistant, Berlin, Germany

M. Cutolo — Professor of Medicine, Genoa, Italy

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

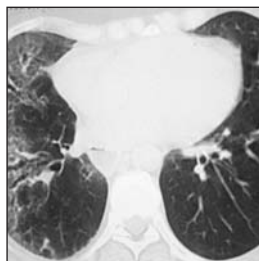


Фото на обложке:

Алекперов Р.Т., Черемухина Е.О., Ананьева Л.П., Конева О.А., Лесняк В.Н. «Одностороннее поражение легких при системной склеродермии (описание случая)».

Изменения в легких при КТВР, сделанные в 2009 г.

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
 А.И. Сперанский, Москва, Россия
 Т.М. Черных, Воронеж, Россия
 Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия
 С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

E.I. Alekseyeva, Moscow, Russia
 V.V. Badokin, Moscow, Russia
 A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia
 A.B. Zborovsky, Volgograd, Russia
 I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia
 A.E. Karateev, Moscow, Russia
 V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine
 V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia
 N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia
 A.M. Lila, St. Petersburg, Russia
 G.V. Lukina, Moscow, Russia
 V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia
 L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia
 E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia
 V.P. Pavlov, Moscow, Russia
 S.G. Radenska-Lapovok, Moscow, Russia
 A.P. Rebrov, Saratov, Russia
 Ya.A. Sigidin, Moscow, Russia
 N.F. Soroka, Minsk, Belarus
 V.N. Sorotskaya, Tula, Russia
 A.I. Speransky, Moscow, Russia
 T.M. Chernykh, Voronezh, Russia
 N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia
 S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

Издательская группа АРР:

115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а
 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,
 2014;52(4):357–469

© ФГБУ 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

Концепция мультиморбидности в ревматологической практике	362
<i>Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Периоперационное ведение больных ревматоидным артритом	366
<i>Амирджанова В.Н., Макаров М.А., Бялик Е.И., Макаров С.А., Липина М.М.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА)	376
<i>Кортаева Т.В., Логинова Е.Ю., Каратеев Д.Е., Глазков А.А., Насонов Е.Л.</i>	
Кардиоваскулярный риск у больных ранним РА до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА)	381
<i>Горбунова Ю.Н., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Маркелова Е.И., Корсакова Ю.О., Фомичева О.А., Колмакова Д.С., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Смирнов А.В., Насонов Е.Л.</i>	
Прокальцитонинный тест при ревматических заболеваниях	387
<i>Тарасова Г.М., Белов Б.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А.</i>	
Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»)	393
<i>Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Дыдыкина И.С., Подворотова М.М., Дыдыкина П.С., Петрова Е.В., Раскина Т.А., Мурадянц А.А., Жугрова Е.С., Пешехонов Д.В., Сизиков А.Э., Сороцкая В.Н., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б., Демин Н.В., Смирнов А.В., Насонов Е.Л.</i>	
Уровень цитокинов у больных ревматоидным артритом: связь с поражением легких	398
<i>Бестаев Д.В., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Божьева Л.А., Глухова С.И., Насонов Е.Л.</i>	
Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция	405
<i>Кудаева Ф.М., Владимиров С.А., Елисеев М.С., Волков А.В., Северинова М.В., Барскова В.Г.</i>	
Индекс тяжести у больных системной красной волчанкой	410
<i>Клюквина Н.Г., Асеева Е.А., Ломанова Г.В., Ведерникова Е.А.</i>	
Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования	417
<i>Подряднова М.В., Балабанова Р.М., Урумова М.М., Эрдес Ш.Ф.</i>	

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика, профилактика и лечение	423
<i>Торопцова Н.В.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Т-регуляторные клетки при ревматических заболеваниях	430
<i>Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Рубцов Ю.П.</i>	

ОБЗОРЫ

Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе	438
<i>Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г.</i>	
Вопросы качества жизни в комплексном обследовании пациентов с системной красной волчанкой	445
<i>Абишева С.Т., Сарманова А.А.</i>	
Поражение легких при ревматоидном артрите	451
<i>Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.</i>	

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Одностороннее поражение легких при системной склеродермии (описание случая)	458
<i>Алекперов Р.Т., Черемухина Е.О., Ананьева Л.П., Конева О.А., Лесняк В.Н.</i>	

ДИСКУССИЯ

О необходимости и возможностях ранней диагностики анкилозирующего спондилита — комментарии к статье «Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита» (№4, 2013 г.) и дискуссии в журнале (№2, 2014 г.)	464
<i>Эрдес Ш.Ф.</i>	

ЮБИЛЕЙ

Ширинский В.С.	468
Зборовский А.Б.	469

C O N T E N T S

EDITORIAL

- The concept of multimorbidity in rheumatologic practice 362
Gordeev A.V., Galushko E.A., Nasonov E.L.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis 366
Amirdzhanova V.N., Makarov M.A., Byalik E.I., Makarov S.A., Lipina M.M.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (Preliminary results of the REMARCA study) 376
Korotaeva T.V., Loginova E.Yu., Karateev D.E., Glazkov A.A., Nasonov E.L.
- Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis
before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study) 381
*Gorbunova Yu.N., Novikova D.S., Popkova T.V., Markelova E.I., Korsakova Yu.O.,
Fomicheva O.A., Kolmakova D.S., Luchikhina E.L., Karateev D.E., Smirnov A.V., Nasonov E.L.*
- Procalcitonin test in rheumatic diseases 387
Tarasova G.M., Belov B.S., Aleksandrova E.N., Novikov A.A.
- Risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results according to the materials
of the multicenter program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment») 393
*Taskina E.A., Alekseeva L.I., Dydykina I.S., Podvorotova M.M., Dydykina P.S.,
Petrova E.V., Raskina T.A., Muradyants A.A., Zhugrova E.S., Peshekhonov D.V., Sizikov A.E.,
Sorotskaya V.N., Bolshakova T.Yu., Vinogradova I.B., Dyomin N.V., Smirnov A.V., Nasonov E.L.*
- Cytokine levels in patients with rheumatoid arthritis: an association with lung injury. 398
Bestaev D.V., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Bozhyeva L.A., Glukhova S.I., Nasonov E.L.
- The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease 405
Kudaeva F.M., Vladimirov S.A., Eliseev M.S., Volkov A.V., Severinova M.V., Barskova V.G.
- Severity index in patients with systemic lupus erythematosus 410
Klyukvina N.G., Aseeva E.A., Lomanova G.V., Vedernikova E.A.
- Coxitis in ankylosing spondylitis: Comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. 417
Podryadnova M.V., Balabanova R.M., Urumova M.M., Erdes Sh.F.

CONTINUOUS POSTGRADUATE TRAINING PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Glucocorticoid-induced osteoporosis: Diagnosis, prevention, and treatment. 423
Toroptsova N.V.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21st CENTURY

- T regulatory cells in rheumatoid arthritis 430
Nasonov E.L., Aleksandrova E.N., Avdeeva A.S., Rubtsov Yu.P.

REVIEWS

- Current ideas about the pathogenetic mechanisms of pain in osteoarthritis 438
Turovskaya E.F., Alekseeva L.I., Filatova E.G.
- Quality-of-life issues in the comprehensive examination of patients with systemic lupus erythematosus 445
Abisheva S.T., Sarmanova A.A.
- Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis 451
Bestaev D.V., Karateev D.E., Nasonov E.L.

CLINICAL NOTES

- Unilateral lung injury in scleroderma systematica: A case report 458
Alekperov R.T., Cheremukhina E.O., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Lesnyak V.N.

DISCUSSION

- The need and possibilities of early diagnosis of ankylosing spondylitis: commentaries
on the paper «Early diagnosis of ankylosing spondylitis» (No. 4, 2013) and discussion in the journal (No. 2, 2014) 464
Erdes Sh.F.

JUBILEE

- Shirinskiy V.S. 468
Zborovskiy A.B. 469

Концепция мультиморбидности в ревматологической практике

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

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

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

Контакты: Елена Андреевна Галушко; orgcom@irramn.ru

Contact: Elena Galushko; orgcom@irramn.ru

Поступила 01.07.14

Несомненный и оправданный интерес исследователей к коморбидным состояниям при ревматических заболеваниях не угасает в последнее десятилетие, однако концепция мультиморбидности еще не интегрирована ни в клиническую практику, ни в научные исследования в области ревматологии.

Термины «коморбидность» и «мультиморбидность» часто (и не всегда осознанно) используются как взаимозаменяемые, что приводит к определенной путанице в терминологии и, соответственно, в разработке стратегий дальнейшего изучения научных исследований. Понятия «сопутствующая патология» и «мультиморбидность» не являются взаимоисключающими или противоречащими друг другу, но рассматривать их необходимо с иной точки зрения, нежели «коморбидность». Для клиницистов, занимающихся лечением в первую очередь «типовых» ревматологических пациентов, проблема «мультиморбидной болезни» является скорее правилом, чем исключением. Проведенные за последние годы научные исследования позволили очертить несколько ключевых направлений для дальнейшего изучения концепции мультиморбидности в ревматологической практике, которая позволит развернуть мировое ревматологическое научное сообщество от «ревматической болезни» к больному как единому целому.

Ключевые слова: мультиморбидность; коморбидность; ревматические заболевания.

Для ссылки: Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362–365.

THE CONCEPT OF MULTIMORBIDITY IN RHEUMATOLOGIC PRACTICE

Gordeev A.V., Galushko E.A., Nasonov E.L.

The undoubted and legitimate interest of investigators in comorbidities in rheumatic diseases has not faded in the past decade; however, the concept of multimorbidity has not yet been integrated into either clinical practice or rheumatology researches. The terms comorbidity and multimorbidity are frequently and not always consciously used as interchangeable, which leads to some confusion in their terminology and accordingly in the development of further research strategies. The concepts of concurrent pathology and multimorbidity are not mutually exclusive or contradictory to each other, but they should be considered from another point of view than comorbidity. The problem of multimorbidity disease is a rule rather than an exception to clinicians who are engaged in the treatment of mainly typical patients with rheumatic diseases. Recent researches could outline few key areas to further study the conception of multimorbidity in rheumatology practice, which would be able to turn international rheumatology research community from rheumatic disease to the patient as a whole.

Key words: multimorbidity; comorbidity; rheumatic diseases.

Reference: Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):362–365.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-362-365>

Анализ значимости основных групп хронических болезней (сердечно-сосудистые, аллергические, неврологические, онкологические, гематологические заболевания, хронические заболевания легких, сахарный диабет – СД – и др.) показывает, что именно ревматические заболевания (РЗ) вносят наибольший вклад в снижение работоспособности, ухудшение общего состояния здоровья пациента и увеличение числа обращений к врачу общей практики в течение последнего года [1, 2]. РЗ встречаются у людей любого возраста, начиная с детского, но имеется четкая тенденция к значительному, практически универсальному, накоплению их по мере увеличения возраста заболевших. Расходы на здравоохранение, связанные с РЗ, продолжают неуклонно расти во всем мире [3].

Воспалительные РЗ обоснованно рассматриваются медицинским сообществом как факторы риска (ФР) развития тяжелых сопутствующих (коморбидных) хронических состояний [4]. Наиболее частыми для РЗ коморбидными состояниями являются сердечно-сосудистые заболевания [5], интерстициальные поражения легких [6], остеопороз (ОП),

хронические заболевания почек [7], злокачественные новообразования [8], депрессия [9]. Несомненный и оправданный интерес исследователей к коморбидным состояниям при РЗ не угасает в последнее десятилетие и обусловлен их влиянием на течение и прогноз конкретного РЗ, выбор тактики его лечения и на качество жизни больных [10].

Вместе с тем достижения ревматологии в XXI в. – новые методы ранней диагностики РЗ, современные научно обоснованные стратегии лечения конкретных болезней, в том числе с использованием высокотехнологичных методов, широкое внедрение их в ежедневную клиническую практику – не всегда позволяют достичь ярко выраженного улучшения состояния больного в целом, сохранить его функциональную активность и тем самым существенно улучшить прогноз в долгосрочной перспективе.

Поэтому в настоящее время назрела необходимость изучать РЗ через призму «мультиморбидной болезни», в которую интегрированы все без исключения приобретенные хронические заболевания, «накапливаемые» пациентами в течение жизни.

В отличие от широко изучаемой проблемы коморбидности при РЗ, концепция мультиморбидности еще не интегрирована ни в клиническую практику, ни в научные исследования в области ревматологии, хотя для клиницистов, занимающихся лечением в первую очередь «типовых» ревматологических пациентов, проблема «мультиморбидной болезни» как раз и является скорее правилом, чем исключением. В настоящее время становится очевидной настоятельная необходимость развернуть мировое ревматологическое научное сообщество от «ревматической болезни» к больному как единому целому. Это и понятно, поскольку уже сейчас видна сопряженность концепции мультиморбидности и РЗ. Прежде всего это касается таких составляющих обоих состояний, как возраст дебюта, доминирование женского пола, социально-экономический статус пациентов, полипрагмазия, полиорганный патология, частота и длительность госпитализаций, диспансерное наблюдение, инвалидизация, сложность реабилитации и, конечно же, стоимость лечения.

В последние годы отмечается значительный рост числа публикаций и научных исследований по проблемам коморбидности и мультиморбидности. Однако термины «коморбидность» и «мультиморбидность» часто (и не всегда осознанно) используются как взаимозаменяемые, что приводит к определенной путанице в терминологии и, соответственно, в разработке стратегий дальнейших научных исследований [11, 12].

Впервые термин «мультиморбидность» был введен в 1970 г. [13], и определяется он, согласно критериям ВОЗ, как состояние, включающее наличие *двух и более хронических заболеваний*, этиопатогенетически не связанных между собой (в среднем 5,8 заболеваний на человека) [14]. Общепринятым определением коморбидности является «существование или возникновение любого *сопутствующего* заболевания во время клинического течения конкретной изучаемой болезни» [15].

Понятия «сопутствующей патологии» и «мультиморбидности» не являются взаимоисключающими или противоречащими друг другу, но рассматривать их необходимо с иной точки зрения, нежели «коморбидность».

Проблема коморбидности фокусируется на изучении определенной болезни («индексная болезнь») совместно с появлением любых дополнительных сопутствующих заболеваний. Эти дополнительные сопутствующие состояния классифицируются как имеющие *единые патогенетические механизмы* (например, кардиоваскулярная патология при РЗ), либо как *осложнения* на фоне лечения основного заболевания (глюкокортикоидный ОП или СД, индуцированное нестероидными противовоспалительными препаратами поражение желудочно-кишечного тракта), либо как «случайное» заболевание. Таким образом, в основе концепции коморбидности центральное место занимает конкретная **индексная болезнь**, а сопутствующим заболеваниям, возникшим «рядом с ней», отводится лишь подчиненная роль [11, 15]. Напротив, при изучении **мультиморбидности** не выделяют основную «индексную болезнь», а рассматривают все заболевания, имеющиеся у конкретного пациента, как **равнозначные**, вне зависимости от этиопатогенетических факторов и времени возникновения: до дебюта изучаемой нозологии либо во время клинического течения этой болезни. Таким образом, в основе мультиморбидности, в отличие от коморбидности, лежит не заболевание, а конкретный **пациент** с множеством приобретенных хронических состояний, равнозначных между собой. Уже очевидно,

что увеличение количества заболеваний, составляющих мультиморбидность, достоверно связано с ухудшением качества жизни и увеличением числа принимаемых лекарств, госпитализаций, медицинских манипуляций и др. Эта тенденция не зависит от возраста. Однако нельзя исключить, что число сопутствующих болезней только частично объясняет все проблемы мультиморбидности [16]. Высказывается гипотеза, что именно тяжесть и продолжительность конкретных болезней, а также взаимодействие между хроническими болезнями и острыми (рецидивами) или сохраняющимися активными (например, воспаление) хроническими состояниями более значимы в увеличении риска смертельного исхода, нежели простая арифметическая сумма болезней [17, 18]. Несмотря на каноническое определение мультиморбидности — «два и более *хронических* заболевания...», — рассматривается концепция мультиморбидности и острого заболевания/состояния, которое может расшатать имеющееся равновесие и/или трансформироваться в хроническое с потенциальной возможностью также изменить организменное равновесие [19]. Поэтому необходимы исследования, направленные на изучение межнозологических взаимоотношений и определение «вклада» каждой болезни/состояния в общий потенциал мультиморбидности.

Проведенные за последние годы в разных странах мира популяционные исследования (амбулаторная практика, частная практика, дома престарелых, интенсивные отделения больниц) позволили расширить взгляд на данную проблему и очертить несколько ключевых направлений для дальнейшего изучения концепции мультиморбидности.

Внимание должно быть уделено генетическим и биологическим факторам, образу жизни, социальным детерминантам и их взаимодействию. Лежащие в основе патологические механизмы, например *хроническое воспаление*, окислительный стресс и метаболические нарушения, должны быть исследованы в отношении кластеризации возможных вариантов мультиморбидности. В последние годы обращено внимание на наличие, казалось бы, не имеющих сколько-нибудь схожих/перекрещивающихся механизмов развития и поддержания, стереотипных агрегаций/ассоциаций между различными заболеваниями [20]. Доминирующие позиции, позволяющие формировать вокруг себя феномен мультиморбидности, занимают состояния, определяющие *организменный дисметаболизм*, — хроническая болезнь почек (выведение, самодостаточный ФР развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, ренокардиальный синдром), гепатопатии (организменный и лекарственный метаболизм), ожирение (инсулинорезистентность), гиперурикемия (как самодостаточный ФР опосредованного развития кардиоваскулярной и почечной патологии) и анемия (гипоксемия). Однако такие хорошо изученные коморбидные состояния в ревматологии — потенциальные «убийцы», — как артериальная гипертензия и рак, обладают невысоким потенциалом в отношении мультиморбидности, хотя первая является, по результатам исследований, самым частым компонентом в различных нозологических комбинациях, определяющих мультиморбидность [21]. Введено и активно применяется понятие «мультиморбидные соматические ФР»: почечная недостаточность, текущее воспаление, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, анемия.

Лежащие в основе патологические механизмы должны быть исследованы в отношении кластеризации возможных вариантов мультиморбидности. Это может привести к выявлению стратегий профилактики, включая раннее вы-

явление вторичных заболеваний, так называемой ассоциативной (неслучайной) мультиморбидности [22]. Исследования в данной области позволили выделить три очерченных кластера/ассоциации болезней, формирующих мультиморбидность, а именно: сердечно-сосудистые и метаболические заболевания; проблемы, связанные с ментальным здоровьем, и скелетно-мышечные расстройства.

Другими направлениями для дальнейшего изучения концепции мультиморбидности могут быть оценка влияния контекстуальных факторов на естественное течение мультиморбидности, социальная поддержка, социально-экономический статус и экологический контекст в отношении неблагоприятных исходов; развитие регистров пациентов и клинические исследования с включением лиц с мультиморбидностью с дальнейшей разработкой клинических рекомендаций и стандартов лечения данной категории больных, представляющих стареющее население земного шара.

С позиции государственных приоритетов повышается значение определения бремени мультиморбидности в долгосрочной перспективе, связанное с выявлением ФР, в том числе ятрогенных, которые могут как уменьшить, так и увеличить нагрузку на пациентов с декомпенсацией состояния на фоне лечения основного заболевания. Лечение этой категории больных не основано на принципах доказательной медицины, поскольку отсутствуют соответствующие рандомизированные клинические исследования (РКИ) и, как следствие, больные получают менее качественную терапию по сравнению с пациентами, страдающими «одной» болезнью.

В контексте лекарственной терапии выделяют «конкордантную» комбинацию хронических болезней, имеющих синергизм в лечении, и *дискордантную* мультиморбидность — комбинацию хронических болезней, требующих взаимоисключающих подходов к лечению или возможность антагонистического взаимодействия лекарственных средств [23].

Однако большинство РКИ и клиническая практика до сих пор базируются на парадигме лечения одной болезни [4, 24, 25]. Подобный подход в настоящее время не может быть признан адекватным для больных со сложными и перекрывающимися для здоровья проблемами. По сути, если РЗ дебютирует во второй половине жизни, то приходится искать место в «прокрустовом ложе» мультиморбидности, где, с одной стороны, для него открыт широкий простор среди органов и систем, находящихся на грани декомпенсации, а с другой — наблюдается узость для лекарственного маневра. В данном контексте дебют/обострение любого РЗ может рассматриваться не только как весомый компонент мультиморбидности, но и как постоянно действующий катализатор (воспаление, коморбидность, тяжелые нежелательные реакции лекарственной терапии) для других элементов, составляющих мультиморбидность. С другой стороны, не учитывая вклад мультиморбидного окружения, невозможно полностью реализовать стратегию «Лечение до достижения цели» (Treat to target — T2T) как для организма в целом, так и для РЗ в частности. К примеру, скрыто (с нормальным уровнем креатинина в сыворотке) протекающая хроническая болезнь почек III стадии у 66-летней пациентки с дебютом РА никогда не позволит избавиться от так называемой анемии хронического воспаления и ОП, поскольку эта стадия нефропатии уже подразумевает очевидный дефицит эндогенного эритропоэтина и развитие вторичного (нефрогенного) гиперпаратиреоза. В данном случае (а это и есть реальная клиническая практика) реализация стратегии T2T

будет направлена исключительно на болезнь (и ее коморбидность), а не на больного в целом.

Особый (прикладной) интерес может представлять изучение мультиморбидности у специфически обособленной категории больных. В ревматологии научных исследований по этому направлению очень мало, несмотря на большое количество проведенных когортных и популяционных исследований, в том числе по изучению качества жизни при РЗ. Основными недостатками данных исследований, которые ограничивают их использование для научного и практического изучения феномена «мультиморбидности», являются отсутствие единого определения мультиморбидности, отсутствие оценки тяжести мультиморбидности и плохая доказательная база: поскольку нередко не учитываются «психические» факторы, вмешивающиеся переменные — лечение, факторы декомпенсации и взаимодействия всех систем организма.

Таким образом, как показывают анализ научной литературы и накопленные за последние годы разработки по диагностике и лечению основных РЗ на ранних стадиях (концепция T2T), развитие регистров, изучение проблемы коморбидности в ревматологии, более углубленное понимание патогенеза отдельных ревматологических нозологий с созданием современных классификационных и диагностических критериев, в целом в ревматологии XXI в. созданы все предпосылки для изучения различных ФР формирования и течения «мультиморбидной болезни» в интересах реальной ревматологической практики и для выявления клинических и лекарственных взаимодействий внутри нее, а также определения их вклада в декомпенсацию состояния конкретного или, как может оказаться в процессе изучения, «типичного» ревматологического пациента.

Научный и прикладной междисциплинарный потенциал изучения мультиморбидности в ревматологии предполагает использовать не только опыт, накопленный клиницистами-ревматологами за последние 20 лет, но и достижения и методы лечения, предназначенные для улучшения исходов терапии в других специальностях и многих отраслях медицины: микробиологии, иммунологии, биохимии, генетике, социальной гигиене, реабилитации и организации здравоохранения, социологии, демографии, статистике и др.

Изучение мультиморбидности в ревматологии с точки зрения междисциплинарного взаимодействия также позволит оптимизировать расходы на ревматологическую службу в краткосрочной и долгосрочной перспективе и улучшить качество оказания медицинской помощи населению, как с позиции больного, так и с позиции государства. Разработка комплексных междисциплинарных программ с включением стандартов лечения и клинических рекомендаций для продолжения наблюдения за больными с «мультиморбидной болезнью» в системе реальной клинической практики и амбулаторной помощи позволит оптимизировать и расширить взаимодействие между специалистами ревматологами и врачами первичного звена. Такой подход обеспечит хронического ревматологического больного возможностью в полном объеме пользоваться всеми доказательными достижениями научной и практической ревматологии.

Вот почему мультиморбидность в настоящее время рассматривается не только как нерешенная медицинская, но и как социально-экономическая проблема, которая в будущем сможет определять стратегию развития практически всех компонентов системы здравоохранения как государственной политики в сфере народосбережения.

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

- Perruccio AV, Power JD, Badley EM The relative impact of 13 chronic conditions across three different outcomes. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(12):1056–61.
- Насонов ЕЛ. Достижения ревматологии в XXI веке. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):133–40. [Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):133–40. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/rsp20142>.
- Галушко ЕА, Большакова ТЮ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;(1):11–7. [Galushko EA, Bolshakova TY, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;(1):11–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-136>.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609–22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
- Solomon DH, Peters MJ, Nurmohamed MT, Dixon W. Motion for debate: the data support evidence-based management recommendations for cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;66(7):1675–83. DOI: 10.1002/art.37975.
- Marigliano B, Soriano A, Margiotta D, et al. Lung involvement in connective tissue diseases: a comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Rev*. 2013;12(11):1076–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.05.001>.
- Anders HJ, Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases *Arthritis Res*. 2011;13(3):222–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3256>.
- Tureson EL, Matteson EL. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):5–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes189>.
- Панафидина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):283–9. [Panafidina TA, Kondrat'eva LV, Gerasimova EV, et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):283–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-283-289>.
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Насонов ЕЛ. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):98–103. [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, Nasonov EL. Stressors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):98–103. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-634>.
- Radner H, Yoshida K, Smolen JS, Solomon DH. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Apr;10(4):252–6. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.212. Epub 2014 Jan 14.
- Barnett K. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2. Epub 2012 May 10.
- Feinstein A. The pretherapeutic classification of co/morbidity in chronic disease. *J Chron Dis*. 1970;(23):455–69. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(70\)90054-8](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8).
- Van den Bussche H, Schön G, Kolonko T. Patterns of ambulatory medical care utilization in elderly patients with special reference to chronic diseases and multimorbidity – results from a claims data based observational study in Germany. *BMC Geriatr*. 2011;11:54. DOI: 10.1186/1471-2318-11-54.
- Van den Akker M. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? *Eur J Gen Pract*. 1996;20:65–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/13814789609162146>.
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3):255–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/59.3.M255>.
- Marengoni A, Fratiglioni L. Disease clusters in older adults: rationale and need for investigation. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(12):2395–6. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03687.x.
- Marengoni A, Rizzuto D, Wang H-X, et al. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):225–30. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.02109.x.
- Le Reste JV, Nabbe MDP, Manceau B, et al. The European general practice research network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(5):319–25. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.01.001. Epub 2013 Feb 12.
- Wong A, Boshuizen HC, Schellevis FG, et al. Longitudinal administrative data can be used to examine multimorbidity, provided false discoveries are controlled for. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(10):1109–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.12.011>.
- Van den Bussche H, Koller D, Kolonko T, et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health*. 2011;(11):101. DOI: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/101>.
- Prados-Torres A. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(3):254–66. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.09.021.
- Loza E, Jover JA, Rodriguez L, Carmona L; EPISER Study Group. Multimorbidity: prevalence, effect on quality of life and daily functioning, and variation of this effect when one condition is a rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38(4):312–9. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.004. Epub 2008 Mar 12.
- Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evid Based Med*. 2010;15(6):165–6. DOI: 10.1136/ebm1154.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492–509. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.

Периоперационное ведение больных ревматоидным артритом

Амирджанова В.Н., Макаров М.А., Бялик Е.И., Макаров С.А., Липина М.М

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

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

Контакты: Вера Николаевна Амирджанова; amirver@yandex.ru

Contact: Vera Amirdzhanova; amirver@yandex.ru

Поступила 16.04.14

В статье рассматриваются рекомендации по совместному ведению больных ревматоидным артритом, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей, ревматологами и травмотологами-ортопедами.

В связи с отсутствием общепринятых стандартов и рекомендаций по периоперативному ведению больных с ревматическими заболеваниями, принятых международными ревматологическими ассоциациями, в статье обобщен собственный опыт ведения пациентов с учетом международных подходов и рекомендаций разных стран. Обсуждаются подходы к оценке и снижению рисков кардиоваскулярной патологии, профилактики инфекционных осложнений, кровотечений, тромбозов глубоких вен нижних конечностей, особенности ведения больных с остеопорозом. Подробно представлен опыт ведения больных, получающих антиревматическую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, базисными противовоспалительными препаратами: метотрексатом, лефлуномидом, сульфасалазином, гидроксихлорохином. Даются рекомендации по ведению больных, получающих глюкокортикоиды и генно-инженерные биологические препараты (ингибиторы фактора некроза опухоли α , анти-В-клеточную терапию и ингибиторы рецепторов интерлейкина 6), в предоперационном и послеоперационном периоде.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; эндопротезирование суставов; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Амирджанова ВН, Макаров МА, Бялик ЕИ и др. Периоперационное ведение больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):366–375.

PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Amirdzhanova V.N., Makarov M.A., Byalik E.I., Makarov S.A., Lipina M.M.

The paper considers the joint management of rheumatoid arthritis patients needing endoprosthetic replacement of the large joints of the lower extremities by rheumatologists and orthopedic traumatologists.

Due to the fact that there are no conventional standards or guidelines for the perioperative management of patients with rheumatic diseases, adopted by international rheumatology associations, the authors generalize their experience in managing the patients in terms of international approaches and guidelines from different countries. The medical assessment and reduction of cardiovascular risks, the prevention of infectious complications, hemorrhages, and lower extremity deep vein thrombosis, and the specific features of management of patients with osteoporosis are under consideration. The authors' experience in managing the patients receiving antirheumatic therapy with nonsteroidal anti-inflammatory and disease-modifying antirheumatic drugs, such as methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, and hydroxychloroquine, is detailed. Recommendations for managing patients taking glucocorticoids and biologic agents (tumor necrosis factor- α inhibitors, anti-B-cell therapy, and interleukin-6 receptor inhibitors) in the preoperative and postoperative periods are given.

Key words: rheumatoid arthritis; endoprosthetic joint replacement; disease-modifying antirheumatic drugs; genetically engineered biological agents.

Reference: Amirdzhanova VN, Makarov MA, Byalik EI, et al. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):366–375.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-366-375>

Хирургическое лечение больных с воспалительными ревматическими заболеваниями суставов является неотъемлемой частью лечебного процесса, особенно при большой длительности заболевания, формировании стойких функциональных нарушений, существенно ухудшающих качество жизни больных. Основными целями предоперационной подготовки являются снижение активности заболевания, укрепление мышц нижних конечностей, разработка движений и уменьшение контрактур в смежных суставах, обучение хождению на костылях, нормализация массы тела, профилактика сердечно-сосудистых, инфекционных осложнений, риска развития тромбозов и кровотечений. Контроль за активностью заболевания должен основываться на стандартизованных количественных индексах, включающих

клинико-лабораторные признаки воспаления (DAS28, CDAI, SDAI, RAPID-3), оценку функционального состояния врачом и пациентом (HAQ). Эти положения поддержаны рекомендациями Ассоциации ревматологов России (АРР) [1, 2], Европейской антиревматической лиги (EULAR) [3, 4], национальных ассоциаций ревматологов разных стран [5–20].

Перед хирургическим лечением пациентов с ревматоидным артритом (РА) ревматологам предстоит дать ответы на несколько ключевых вопросов: когда и какие лекарственные препараты следует отменять перед операцией; когда можно возобновить их прием; имеется ли повышение кардиоваскулярного риска, риска желудочно-кишечных осложнений и обострения самого заболевания, риска кровотечений и тромбозов. Орто-

педу-хирургу необходимо решить вопросы индивидуального подбора типа оперативного лечения с учетом состояния костной ткани; выбора протеза, анестезии; профилактики инфекционных осложнений, тромбозов и кровотечений в послеоперационном периоде. В последние годы медицинскими международными сообществами многих стран было достигнуто соглашение о том, что периоперационное ведение пациентов с РА должно проводиться совместно ревматологами и травматологами-ортопедами [21]. Многопрофильная группа должна состоять из основного лечащего врача, ревматолога, хирурга, анестезиолога и других узких специалистов (например, кардиолога, пульмонолога, оториноларинголога). Необходимы тесное общение и обмен документацией между этими специалистами.

В связи с отсутствием общепринятых стандартов и рекомендаций по периоперационному ведению больных с ревматическими заболеваниями международные ревматологические ассоциации Европы, США и России разрабатывают собственные рекомендации по ведению таких пациентов с учетом особенностей каждой страны, однако всеми признается индивидуальный подход к пациенту для получения лучшего результата, уменьшения сроков госпитализации с максимальным вовлечением всех ресурсов современной медицины, реабилитации и восстановительного лечения. В идеале подготовка больного должна начинаться за несколько месяцев до оперативного лечения.

Медицинская оценка и снижение риска кардиоваскулярной патологии у больных ревматоидным артритом

Пациентам с РА при подготовке к операции понадобится дополнительное предоперационное обследование, связанное с выявлением внесуставных проявлений болезни и сопутствующих заболеваний.

В общей популяции наиболее распространенными являются сердечно-сосудистые осложнения (ССО). В доступной литературе имеется мало данных относительно оптимальной оценки и профилактики периоперационного сердечного риска у пациентов с РА. Известно, что при РА риск смертности от ССО увеличивается на 60% по сравнению с общей популяцией [22], поэтому особенно важна оценка вероятности наличия или обострения ишемической болезни сердца у таких пациентов перед оперативным лечением. Картина стенокардии у больных РА может быть стертой ввиду ограниченной активности пациентов из-за множественного поражения суставов, и при безболезненных ее формах риск нераспознанных инфарктов миокарда и внезапной смерти может существенно возрастать [23], особенно при длительности заболевания свыше 10 лет, у серопозитивных пациентов при наличии внесуставных проявлений.

Необходимость определения риска ССО перед оперативным лечением зависит от срочности планируемой операции: если операция должна быть выполнена по жизненным показаниям, оценка кардиоваскулярного риска не проводится, в других случаях перед проведением операции риск рассчитывается по шкале SCORE [24]. В случае умеренного риска рекомендуется коррекция терапии у пациентов, имеющих в анамнезе кардиоваскулярную патологию: необходимы стабилизация артериальной гипертензии, нестабильного коронарного синдрома, лечение сердечной декомпенсации, аритмии и проведение хирургиче-

ского лечения тяжелых пороков сердца (критического аортального стеноза и тяжелой митральной регургитации). При использовании традиционных моделей оценки риска по шкале SCOR европейские рекомендации предлагают присваивать риску ССО при РА коэффициент 1,5.

Пациенты с РА даже без явных признаков кардиоваскулярной патологии могут быть отнесены к группе умеренного риска ССО при наличии резкого повышения даже одного из показателей: уровня холестерина ≥ 8 ммоль/л (320 мг%), липопротеидов низкой плотности ≥ 6 ммоль/л (240 мг%), АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. или наличия сахарного диабета 1-го и 2-го типа. РА по уровню сердечно-сосудистого риска является эквивалентным диабету, поэтому общие рекомендации для предоперационного скрининга у этих больных должны быть аналогичны.

Пациентам, имеющим два и более факторов риска, дополнительно могут быть выполнены стресс-тесты с адеинозом или нагрузкой. Это положение соответствует рекомендациям Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов (АСС/АНА) [25, 26], которые предлагают проведение неинвазивного стресс-тестирования для пациентов с плохими функциональными способностями и ограничениями подвижности. Многие пациенты с серопозитивным РА попадают в эту категорию.

Профилактика кровотечений

Факторы, которые необходимо учитывать при решении вопроса о профилактике кровотечений у больных РА, включают механизм действия лекарственного средства, период его полувыведения, объем оперативного вмешательства и индивидуальные особенности пациента. Например, для предотвращения кровотечения в послеоперационном периоде нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) должны быть отменены за 5 периодов полувыведения препарата. Особые ограничения касаются приема аспирина, обладающего уникальным свойством постоянной инактивации тромбоцитов. Все аспириносодержащие препараты, которые назначаются для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивают риск кровотечений в 1,5 раза, а в комбинации с клопидогрелем — в 3,4 раза [27, 28], но не увеличивают смертность. Несмотря на то что аспирин сам по себе имеет очень короткий период полураспада, у пациентов с низким риском ССО (принимающих аспирин для профилактики) рекомендуется отменить все аспириносодержащие препараты (аспирин, тромбоасс, кардиоаспирин, кардиомагнил и т. д.) за 7–10 дней до операции [29].

Должен ли любой пациент с РА, получающий аспирин, прекратить его прием до операции? Как быть тем, кто использует низкие дозы аспирина для первичной и вторичной профилактики ССО? У пациентов с высоким риском (имеющих в анамнезе аортокоронарное шунтирование, стентирование) следует решать индивидуально вопрос о профилактике [30, 31] с привлечением кардиологов, анестезиологов, гематологов и отменять аспирин лишь при значительной угрозе периоперационного кровотечения.

Оценка легочной патологии

При РА наиболее частыми вариантами патологии легких являются бессимптомный плевральный выпот и заболевания верхних дыхательных путей. Поражение легких обычно имеет медленно прогрессирующее течение, многие пациенты не отмечают никаких симптомов, хотя при

исследовании функции легких часто выявляются отклонения от нормы. Наличие фиброза или выпота, выявляемых при рентгенологическом исследовании грудной клетки, может вызвать нарушение вентиляции и оксигенации во время операции, хотя в большинстве случаев это не препятствует проведению оперативного лечения у пациентов с хорошим функциональным состоянием органов дыхания. Настороженность необходима у пациентов с тяжелыми функциональными ограничениями, имеющих одышку при физической нагрузке или интерстициальное поражение легких в анамнезе.

Профилактика тромбоза глубоких вен

Больные с РА после эндопротезирования коленных (ЭКС) и тазобедренных суставов (ЭТБС) имеют высокий риск тромбоза глубоких вен, который развивается в 45–57% случаев после ЭТБС, в 36–60% после остеосинтеза бедра и в 40–84% после ЭКС. Исследование содержания D-димера в крови имеет высокую прогностическую ценность для исключения тромбозов и зарекомендовало себя в качестве надежного скринингового теста в период реабилитации. Ранняя активизация пациентов с РА снижает уровень D-димера на 7-е сутки после операции. Однако в 50% случаев после выписки из стационара отсутствие профилактики приводит к развитию симптоматического тромбоза глубоких вен после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, причем около 80% тромбозов протекают без клинических проявлений [32, 33].

До операции:

1. Всем пациентам для определения состояния вен перед операцией необходимо проведение ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей, повторное обследование — перед «вертикализацией» больного и перед выпиской из стационара.

2. За 10–14 дней до операции пациенты, получающие антагонисты витамина К (варфарин), должны быть переведены на низкомолекулярные гепарины под контролем коагулограммы.

3. Перед началом введения низкомолекулярных гепаринов необходимо выполнить исследование клинического анализа крови с подсчетом тромбоцитов, биохимического анализа крови для исключения почечной недостаточности.

В послеоперационном периоде:

1. Немедикаментозная профилактика тромбозомболических осложнений: ранняя активизация больного, упражнения для нижних конечностей с обязательным вовлечением мышц голени, эластичное бинтование или использование специального трикотажа (гольфы, чулки) не менее 60–90 дней со дня операции.

2. Медикаментозная профилактика пероральными антикоагулянтами, не требующими индивидуального подбора дозы и лабораторного контроля, одобренными Европейским медицинским агентством (ЕМЕА) для тромбопрофилактики после ЭКС и ЭТБС [34]:

- дабигатран этексилат (Прадакса) — прямой селективный ингибитор тромбина: первая доза 110 мг через 1–4 ч после операции, со 2-х суток — 220 мг (2 капсулы по 110 мг в день за один прием), у лиц старше 75 лет — 150 мг (2 капсулы по 75 мг), длительность приема не менее 35 дней. Если лечение не началось в день операции, терапию следует начинать с дозы 220 мг/сут однократно,

или

- ривароксабан (Ксарелто) — прямой селективный ингибитор фактора свертывания крови Ха: 10 мг через 6–10 ч после операции, далее 1 раз в сутки по 10 мг не менее 35 дней,

или

- низкомолекулярные гепарины.

Остеопороз

Остеопороз — это наиболее частое осложнение РА и результат хронического воспаления или длительного применения глюкокортикоидов (ГК). Хрупкость костной ткани определяет выбор тактики оперативного лечения (бесцементное, цементное), тип эндопротеза, величину «ножки» эндопротеза и необходимость пластики вертлужной впадины при ЭТБС. Наличие остеопороза бедренной и большеберцовой костей у больных, которым показано ЭКС, обуславливает особые требования к предоперационному планированию и подготовке. От их адекватности зависят исход операции и продолжительность функционирования имплантата. Уменьшение минеральной плотности костной ткани сопровождается снижением ее прочности, что может стать причиной недостаточно надежной фиксации имплантата, его быстрого расшатывания или переломов костей на уровне «ножек» эндопротеза как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Применение бисфосфонатов в периоперационном периоде в два раза уменьшает потребность в повторном эндопротезировании суставов. Причиной такого положительного эффекта может служить способность бисфосфонатов подавлять резорбцию кости, а также возможность предотвратить деформацию костной ткани, поддерживающей имплантат.

Если пациент до операции не получал антиостеопоретической терапии, то в раннем послеоперационном периоде она должна быть назначена (бисфосфонаты, активные метаболиты витамина D, препараты кальция).

Профилактика инфекционных осложнений

Риск возникновения инфекции после ортопедических операций у больных РА в 2,6 раза выше, чем при остеоартрозе. Лечение инфекционных осложнений вчетверо увеличивает общую стоимость госпитализации, требующей по крайней мере 14 дней стационарного лечения, необходимых для разрешения таких осложнений.

Перед операцией необходимо учитывать перенесенные костно-суставные и кожные инфекции в анамнезе любой давности, показана санация очагов инфекции (консультации стоматолога, гинеколога, уролога, дерматолога). При осмотре следует обращать внимание на чистоту кожных покровов, наличие вросших ногтей, пролежней, кожной гнойничковой инфекции, рожистого воспаления, нейротрофических изменений кожных покровов.

Операции по эндопротезированию суставов требуют тщательного соблюдения асептики и антисептики и должны проводиться в специально оборудованных операционных.

Частота инфекционных осложнений у пациентов, подвергающихся ЭКС, составляет 0,8–1,9%, а при ЭТБС 0,3–1,7%. Применение антибиотиков широкого спектра действия должно начинаться перед операцией (чтобы максимальная концентрация препарата в крови приходилась на время операции) и продолжаться в течение 5 сут после

операции. Приотягощенном анамнезе этот курс антибиотиков может быть продолжен.

Рекомендуемые схемы лечения для больных с нормальной функцией почек. Цефазолин по 1 г внутривенно или цефуроксим — по 1,5 г внутривенно. У больных с массой тела >80 кг доза должна быть удвоена. Клиндамицин или ванкомицин могут быть использованы у пациентов, страдающих аллергией на пенициллины или цефалоспорины. Клиндамицин (600–900 мг внутривенно 2 раза в день с интервалом 6 ч) является альтернативой для пациентов с непереносимостью ванкомицина, но он менее активен в отношении стафилококков, чем ванкомицин. Ванкомицин 1 г (10–15 мг/кг) каждые 12 ч после операции может использоваться у пациентов с известной колонизацией метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus*. Так как ванкомицин должен быть введен медленно, то введение начинается за 2 ч до произведения разреза. Если используется проксимальный жгут, профилактическое введение антибиотиков должно быть завершено до накачивания жгута. Если имеется большая потеря крови во время операции или время операции в два раза превышает период распада антибиотика, то интраоперационно рекомендуется дополнительное его введение. В таких случаях вводят цефазолин (1 г внутривенно, если масса тела <80 кг, и 2 г внутривенно, если она превышает 80 кг) с интервалом 2–5 ч или цефуроксим (1,5 г внутривенно) каждые 3–4 ч.

Противоревматическая терапия в периоперационном периоде

Пациенты с ревматическими заболеваниями получают различные лекарственные препараты для купирования боли и воспалительного процесса: НПВП, базисные противовоспалительные препараты (БПВП), ГК, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Тактика медикаментозного лечения в периоперационном периоде заключается в подборе таких доз препаратов, которые позволяют предотвратить обострение заболевания, не препятствуя заживлению ран и не повышая вероятность возникновения раневых инфекций. Обострение заболевания может свести на нет все успехи хирургов и реабилитологов.

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП входят во все схемы лечения РА. В периоперационном периоде, как правило, возникает необходимость более тщательного контроля за их применением, корректировкой доз и длительностью приема.

Механизм действия НПВП связан с их способностью ингибировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ), который

преобразует арахидоновую кислоту в простагландины, простациклины и тромбоксаны. Ингибирование синтеза этих соединений обуславливает не только противовоспалительный и анальгезирующий эффект НПВП, но и вызываемые ими нежелательные реакции (НР). Одной из серьезных НР ингибирования ЦОГ1 является увеличение риска кровотечений как из операционной раны во время и после операции, так и из желудочно-кишечного тракта. Исследования, в которых изучался риск кровотечений, вызванных НПВП в послеоперационном периоде, показали, что прием неселективных НПВП должен быть прекращен до операции за 5 периодов полувыведения препарата (табл. 1).

Преимуществом применения целекоксиба является отсутствие его влияния на функцию тромбоцитов. Это позволяет использовать целекоксиб у пациентов, принимающих антикоагулянты, такие как варфарин, не увеличивая риск кровотечения.

Может ли целекоксиб безопасно применяться в периоперационном периоде? Результаты контролируемых исследований показали, что целекоксиб в сочетании с прегаблином и тиленолом оказывал обезболивающий эффект, схожий с таковым опиатов, но имел меньше НР. Аналогичный положительный ответ был отмечен при добавлении целекоксиба к стандартной терапии опиатами после ЭКС, при этом у пациентов значительно уменьшились боли, улучшился диапазон движений после операции, а потребность в опиатах снизилась на 40% [35]. Кровопотеря в группе целекоксиба была не больше, чем у пациентов, получавших плацебо.

Глюкокортикоиды

Небольшие дозы ГК используются при РА для подавления воспаления в комбинации с БПВП. В периоперационном периоде они могут быть необходимы для предотвращения глюкокортикоидной недостаточности у пациентов, принимавших эти препараты длительное время до хирургического лечения. С другой стороны, подавление ГК воспалительного ответа затрудняет диагностику послеоперационных инфекционных осложнений.

Применение ГК в периоперационном периоде ассоциируется с высоким риском инфекционных осложнений, сравнимым с применением БПВП и ГИБП [36], поэтому за 3–6 мес до оперативного лечения необходимо скорректировать дозу ГК, с тем чтобы она не превышала 10 мг/сут в пересчете на преднизолон [37]. Эта доза не повышает общий риск инфекционных осложнений [38]. Периоперационная дозировка ГК должна имитировать необходимый физиологический ответ.

Пациенты, которые до операции принимают ГК в дозе, эквивалентной 5 мг/сут преднизолона, не нуждаются в дополнительном их назначении, если хирургическая процедура длится <1 ч или требует только местной анестезии. Во время минимально стрессовых операций, таких как обычная диагностическая или лечебная артроскопия коленного сустава, дополнительно требуется 25 мг гидрокортизона (5 мг метилпреднизолона внутривенно) только в день операции. Умеренно стрессовые процедуры, такие как пластика передней крестообразной связки и простые артропластики, требуют 50–75 мг гидрокортизона (10–15 мг метилпреднизолона внутривенно) в день операции с возобновлением предоперационной дозы на следующий день. Сложные операции, такие как ревизионное эндопротезирование, двустороннее эндопротези-

Таблица 1 Периоды полувыведения НПВП

Препарат	Период полувыведения, ч	Время отмены до операции
Ибупрофен	1,6–1,9	10 ч
Напроксен	12–15	3 сут
Диклофенак	2	10 ч
Индометацин	4,5	1 сут
Пироксикам	30	6 сут
Этодолак	6–7	1,5 сут
Набуметон	24–29	6 сут
Целекоксиб	11	Не требуется отмены
Мелоксикам	15–20	5 сут

рование, требуют 100–150 мг гидрокортизона (20–30 мг метилпреднизолона внутривенно) в день проведения операции с быстрым возвратом к предоперационной дозе в течение 1–2 дней.

ГК могут также использоваться в низких дозах (5–10 мг преднизона) для контроля воспаления у больных РА или при иных воспалительных заболеваниях суставов, чтобы скомпенсировать отмену других препаратов, например ГИБП, прием которых до операции был прекращен. Следует отметить, что в периоперационном периоде при одновременном использовании ГК и некоторых антибиотиков (противогрибковые препараты и кларитромицин) уровень ГК в крови может резко увеличиться.

Базисные противовоспалительные препараты

Основным фактором, вызывающими озабоченность травматологов-ортопедов и ревматологов в периоперационном периоде, является длительная предшествующая терапия больных РА БПВП, которые могут способствовать развитию раневых инфекций и замедлить заживление ран; в то же время их отмена может привести к обострению заболевания.

Метотрексат

Метотрексат (МТ) является «золотым стандартом» терапии РА; его получают до 82% больных в виде монотерапии или в комбинации с другими БПВП или ГИБП [39]. В настоящее время для достижения основных целей терапии (ремиссии или низкой активности заболевания), согласно программе T2T и международным рекомендациям EULAR 2010, 2013 гг. [3, 40], доза МТ для лечения РА составляет 15–25 мг/нед для перорального приема или подкожного введения.

Абсорбция препарата при пероральном приеме колеблется от 20 до 95% (в среднем 60–80%), и чем выше доза, тем хуже абсорбция. Поэтому при недостаточной эффективности или плохой переносимости перорального приема МТ целесообразен переход на парентеральное (подкожное) его введение для лучшего контроля за активностью заболевания в предоперационном периоде. Доказано, что эффективность подкожного введения МТ на 10% выше, чем перорального приема в эквивалентной дозе, в связи с его более высокой биодоступностью, а эффект развивается быстрее [41, 42]. Профили безопасности при подкожном и пероральном приеме препарата не различаются, переносимость подкожной формы МТ лучше, чем пероральной [43–45]. В связи с этим при недостаточ-

ном контроле воспаления и активности заболевания перед оперативным лечением как минимум за 3 мес до операции возможен перевод пациентов на подкожное введение препарата.

Данные о частоте возникновения инфекции, заживлении ран и обострении болезни при использовании МТ в периоперационном периоде в 90-х годах прошлого века были противоречивыми, и препарат, как правило, отменяли за 2 нед до операции. Возобновление его приема рекомендовалось не ранее чем через 2–4 нед. В 2001 г. были опубликованы результаты большого контролируемого проспективного исследования D.M. Grennan и соавт. [46], в которое было включено 388 пациентов с РА. Одна группа продолжала принимать МТ перед оперативным лечением, другая прекращала его прием за 2 нед до операции и возобновляла через 2 нед после нее. Больные третьей группы не получали МТ. В группе, продолжившей терапию МТ, было значительно меньше инфекций и осложнений со стороны послеоперационной раны, чем в двух других группах ($p < 0,003$). У этих пациентов в послеоперационном периоде не было обострений РА, в отличие от второй и третьей групп, в которых обострения возникали в 8 и 4% случаев соответственно. Позднее исследователи из Японии получили аналогичные результаты [47]. Они были подтверждены и на российской когорте больных РА [48]. Сведения об исследованиях по применению МТ в периоперационном периоде представлены в табл. 2.

Международные ревматологические ассоциации Европы, США и России не рекомендуют отменять МТ перед оперативным лечением пациентов с РА. Однако следует отметить, что доказательства безопасности применения МТ относятся к дозам до 15 мг в неделю. Кроме того, отдельно должен быть рассмотрен вопрос о возможности продолжения приема МТ пациентами с умеренной почечной недостаточностью при проведении эндопротезирования суставов в связи с высоким риском интоксикации у этой категории больных. Если почечная недостаточность развилась после операции, МТ должен быть немедленно отменен. Следует обратить внимание на пожилых пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом и сниженной азотвыделительной функцией почек. МТ у них должен быть отменен за день до операции, и возобновление его приема возможно только после восстановления функции почек. МТ также должен быть отменен у пациентов с послеоперационной инфекцией.

Таблица 2 Исследования по применению МТ в периоперационном периоде

Авторы, год публикации	Дизайн исследования	Число пациентов (из них – получавшие МТ)	Рекомендации по отмене МТ перед операцией
Murata и соавт. (2006)	Ретроспективное	124 (60)	Нет
Bibbo и соавт. (2003)	«	104 (104)	«
Jain и соавт. (2002)	«	80 (46)	«
Grennan и соавт. (2001)	«	388 (88)	«
Carpenter и соавт. (1996)	«	32 (13)	Да
Escalante и соавт. (1995)	Ретроспективное/ проспективное	204 (?)	Нет
Kasdan и соавт. (1993)	Ретроспективное	42 (15)	«
Sany и соавт. (1993)	«	64 (32)	«
Perhala и соавт. (1991)	«	121 (60)	«
Bridges и соавт. (1991)	«	38 (19)	Да

Учитывая замедление репаративных процессов, рекомендуется снятие швов на 14–15-е сутки после операции.

Лефлуноид

Данных об использовании лефлуномида (ЛЕФ) в периоперационном периоде немного. М. Fuerst и соавт. [49] ретроспективно проанализировали заживление ран у 201 пациента с ревматическими заболеваниями (189 с РА, 8 с псориатическим артритом, 4 с ювенильным РА), перенесших ортопедические операции. Замедление заживления раны в случаях образования некротических струпов, расхождения краев раны или возникновения дренажных, поверхностных и глубоких раневых инфекций отмечалось у 32 (40%) пациентов, принимавших ЛЕФ или ЛЕФ в комбинации с ГК. В то же время у 59 пациентов, принимавших МТ или МТ+ГК, подобные осложнения наблюдались в 13% случаев ($p=0,001$).

В связи с этим авторы рекомендовали прерывать терапию ЛЕФ перед ортопедической операцией. Другие результаты получили N. Такака и соавт. [50], которые в большом проспективном исследовании разделили 161 пациента с РА, перенесших эндопротезирование, на две группы. В одной из них больные продолжали непрерывный прием ЛЕФ, в другой ЛЕФ отменяли за 2 нед до и возобновляли его прием через 2 нед после операции. Авторы не обнаружили разницы в послеоперационном заживлении ран между двумя группами: уровень инфицирования был одинаков и составил 6%. Это исследование, проведенное на большой когорте больных РА, было более равномерным по видам хирургического лечения, и его выводы представляются более убедительными.

Рекомендации. В настоящее время при «малых» операциях прием ЛЕФ может быть продолжен. Если во время операции планируется большой операционный разрез, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата за 2 периода его полувыведения, т. е. за 4 нед до операции. Для быстрого снижения уровня ЛЕФ можно применять холестирамин перорально в дозировке 8 г 3 раза в день, при этом в течение 24 ч уровень ЛЕФ в плазме снижается приблизительно на 40%, а в течение 48 ч — на 49–65%.

Сульфасалазин

Данные, касающиеся безопасности применения сульфасалазина (СУЛЬФ) в периоперационном периоде представлены в большом исследовании A.A. den Broeder и соавт. [51], в котором проанализированы 1219 пациентов, получавших СУЛЬФ перед оперативным лечением, оценивались случаи послеоперационных раневых инфекций. Показано, что СУЛЬФ не влияет на уровень послеоперационных инфекционных осложнений. Период полувыведения СУЛЬФ составляет 6–10 ч, его элиминация производится почками, поэтому единственной причиной для отмены СУЛЬФ может быть снижение функции почек или длительное плохое питание, в результате которого может произойти истощение фолатов. В других случаях прием СУЛЬФ может быть продолжен перед большинством операций.

Гидроксихлорохин

Гидроксихлорохин (ГХ) у пациентов с РА не увеличивает частоту инфекционных послеоперационных осложнений и не влияет на заживление послеоперационной раны. К такому выводу пришли многие исследователи [52, 53]; кроме того, аминохинолиновые препараты в свое время использовались для профилактики послеоперационных

тромбозов, но вскоре были заменены на более эффективные [54, 55].

ГХ может быть альтернативой для поддержания низкой активности заболевания у больных РА, страдающих сахарным диабетом и нуждающихся в эндопротезировании суставов. Несмотря на то что существует мало данных об использовании ГХ при проведении хирургического лечения, они позволяют предположить, что этот препарат является безопасным, и в целом нет никаких оснований для прекращения его приема в периоперационном периоде.

Генно-инженерные биологические препараты

В последние 10 лет стремительное развитие ревматологии связано с широким внедрением ГИБП, которые произвели «революцию» в лечении самых тяжелых больных РА, позволяя снизить воспалительную активность и подготовить пациентов с далеко зашедшими стадиями заболевания к оперативному лечению. ГИБП при ревматических заболеваниях применяются как в виде монотерапии, так и в комбинации с БПВП. Существует недостаточно данных относительно применения ГИБП в периоперационном периоде и о возможном их влиянии на заживление послеоперационной раны, а также риск послеоперационных инфекций, тромбозов, кровотечений и других послеоперационных осложнений. Доказательная база по их применению в периоперационном периоде у больных РА получена только в исследованиях, касающихся применения ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) и тоцилизумаба (ТЦЗ).

Ингибиторы фактора некроза опухоли α

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано пять ингибиторов ФНО α .

Этанерцепт (гибридный белок, состоящий из двух рецепторов ФНО p75 и Fc-участка IgG), период полувыведения которого составляет 3,5–5,5 сут, — это самый короткоживущий из всех ГИБП. **Инфликсимаб**, представляющий собой химерные моноклональные антитела (мАТ) против ФНО α , с периодом полувыведения 9,5 сут, вводится каждые 6–8 нед. **Адалимумаб** — полностью идентичные человеческим бивалентные мАТ к растворимой и мембранной формам ФНО α — имеет самый длинный период полувыведения (10–20 дней) и, как правило, вводится 1 раз в 2 нед. **Голимумаб** — полностью человеческие мАТ к ФНО α , связывающие растворимую и мембранную формы ФНО α , с периодом полувыведения 14 дней, — вводят один раз в месяц. **Цертолизумаб пэгол** представляет собой Fab'-фрагмент молекулы IgG антител к ФНО α в комбинации с полиэтиленгликолем. Период полувыведения его составляет 14 дней, препарат вводится каждые 2 нед.

В целом, мАТ, по всей видимости, обладают более широкой активностью, чем этанерцепт, однако их применение связано с повышенным риском инфекционных осложнений, включая реактивацию туберкулеза.

Нарастание частоты инфекционных осложнений и замедление заживления послеоперационной раны при использовании ингибиторов ФНО α было показано в нескольких исследованиях [56–58] и подтверждено данными регистра больных РА Великобритании [59], поэтому международные ревматологические сообщества [60] рекомендуют временно приостановить терапию ингибиторами ФНО α при проведении большого оперативного вмешательства, однако сроки прекращения лечения отдельными

препаратами могут быть различными в зависимости от времени их полувыведения.

Фармакокинетические исследования показали, что для полного выведения препаратов из крови необходимо 5 периодов их полувыведения [61], поэтому ассоциациями ревматологов Франции, Великобритании и Голландии были даны рекомендации по отмене ингибиторов ФНО α за 5 периодов их полувыведения при операциях тотального эндопротезирования суставов [62–64]. Однако результаты лечения пациентов, которые прекратили терапию ингибиторами ФНО α за 5 периодов полувыведения препарата до операции, и тех, кто прекратил лечение непосредственно перед операцией, существенно не различались [65–69].

Следует отметить, что все исследования по применению ингибиторов ФНО α при операциях на суставах были ретроспективными, имели разные критерии оценки исходов, включали пациентов с различными типами оперативного лечения, а группы больных разными ревматическими заболеваниями были неоднородны. В основном оценивались инфекционные осложнения, длительность заживления операционной раны, в единичных случаях — раннее возникновение венозных тромбозов. Включались пациенты с различными рентгенологическими стадиями заболевания и активностью, длительностью применения ГИБП. Также существенно различались частота обострений заболевания, длительность и эффективность реабилитационного периода после большого перерыва в лечении ГИБП. Таким образом, целесообразность отмены ингибиторов ФНО α за 5 периодов полувыведения не была строго доказана и подобная отмена представляется нежелательной из-за большой вероятности обострения РА [70].

В настоящее время перед операцией рекомендуется пропустить введение одной дозы препарата и возобновить терапию сразу после заживления послеоперационной раны и снятия швов при отсутствии признаков инфекции [71, 72]. Этанерцепт следует отменить за 1 нед до операции, адалимумаб и цертолизумаба пэгол — за 2 нед, голимумаб и инфликсимаб — за 4 нед.

Терапия ингибиторами ФНО α может быть продолжена при выполнении небольших операций. В случае развития послеоперационной инфекции ингибиторы ФНО α должны быть отменены до ее разрешения, и возобновлять лечение следует с большой осторожностью.

Абатацепт

Абатацепт (АБЦ) — гибридный белок CTLA4-Ig, который препятствует активации Т-клеток, — имеет период полувыведения $12,6 \pm 4,6$ сут. В настоящее время нет никаких данных относительно использования АБЦ в периоперационном периоде. В клинических испытаниях не было выявлено повышения риска инфекций у пациентов с РА [73], получавших АБЦ.

По-видимому, лечение АБЦ может быть продолжено в периоперационном периоде при выполнении небольших операций, а при операциях среднего и большого объема следует отменить терапию за два периода полувыведения препарата. У пациентов с РА с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких имеется повышенный риск возникновения дыхательной недостаточности и инфекционных осложнений, и вполне вероятно, что они не должны получать АБЦ в периоперационном периоде.

Ритуксимаб

Ритуксимаб (РТМ) представляет собой химерное мАТ, направленное против CD20-антигена на поверхно-

сти В-клеток. После введения РТМ происходит снижение количества В-лимфоцитов в первые 2–3 нед лечения вплоть до полной деплеции, которая может сохраняться до 6 мес. Обычно количество В-лимфоцитов в кровотоке у большинства пациентов приходит в норму через 9–12 мес, но у некоторых из них низкий уровень В-лимфоцитов сохраняется до 3 лет после однократного введения препарата. Нередко отмечается кратковременное снижение уровня иммуноглобулинов (в основном IgM), а у 10% больных он не восстанавливается до нормального в течение 6 мес, уменьшая защиту организма от инфекций, однако по сравнению с ингибиторами ФНО α РТМ ассоциируется с более низким риском развития бактериальных инфекций [73, 74].

Исследований по применению РТМ у больных РА в периоперационном периоде нет. Небольшой собственный опыт НИИР им. В.А. Насоновой по ЭКС и ЭТБС у 16 больных РА, получавших РТМ, показал отсутствие повышенного риска инфекционных осложнений и замедления скорости заживления послеоперационной раны. Последняя инфузия РТМ проводилась за 6 мес до операции, и его введение возобновлялось через 6 мес после эндопротезирования. Все операции проводились на фоне нормальных значений IgG и отсутствия полной деплеции В-клеток. У одной пациентки через 5 нед после операции возник тромбоз глубоких вен голени, полностью купированный консервативно через 2 нед; поздней отсроченной нейтропении не было отмечено ни в одном случае.

Учитывая последние международные рекомендации, эндопротезирование суставов у больных РА следует планировать через 6 мес после последней инфузии РТМ. При необходимости повторный курс РТМ можно проводить через 4 нед после заживления послеоперационной раны при отсутствии признаков инфекции и нормализации содержания иммуноглобулина и В-клеток.

Тоцилизумаб

ТЦЗ — это мАТ против рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6) — важнейшего цитокина, отвечающего за процессы воспаления, лихорадку и острофазовые показатели воспаления, особенно С-реактивный белок (СРБ). ИЛ6 также вырабатывается в ответ на травму тканей, которая при проведении хирургических операций, особенно при эндопротезировании суставов, весьма значительна. Период полувыведения препарата составляет 11–13 дней. Японскими исследователями недавно опубликовано три многоцентровых ретроспективных исследования по оперативному лечению пациентов с РА, получавших ТЦЗ. Проведено 89 эндопротезирований суставов, пациенты перед операцией получили в среднем по 13 инфузий препарата. ТЦЗ отменялся за 21 день до операции, вновь назначался через 22,5 дня. В послеоперационном периоде инфекционные осложнения отмечались у 1,9% пациентов, удлинение сроков заживления послеоперационной раны — у 12,4% больных. Эти осложнения авторы связывали не с введением ТЦЗ, а с приемом ГК (отношение шансов 5,49). Они полагают, что обострение РА после операции возникало в связи с увеличением сроков возобновления терапии ТЦЗ с 19 до 26 дней. В связи с этим Японская коллегия ревматологов перед оперативным лечением рекомендует отменить одно введение ТЦЗ и возобновить терапию сразу после заживления послеоперационной раны через 10–14 дней после операции при отсутствии признаков инфекции.

Как и при использовании других ГИБП, терапия ТЦЗ может быть продолжена при выполнении небольших операций, а при операциях среднего и большого объема она должна быть отменена как минимум за два периода полувыведения (26 дней) до операции и возобновлена через 10–14 дней после нее.

Нейтропения и тромбоцитопения, как правило, возникают в первые 3–4 дня после инфузии ТЦЗ, но это не должно быть причиной отмены препарата. Обычно у пациентов с РА в первые 2 сут после эндопротезирования суставов наблюдается пиковое повышение уровня СРБ примерно в 7 раз по сравнению с предоперационными значениями; к норме содержание СРБ возвращается через неделю.

Показано, что ТЦЗ полностью подавляет увеличение концентрации СРБ в первый день и частично повышение температуры в первые 2 дня после операции, при этом количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов остается в пределах нормы. Следует быть особенно осторожными в первые дни после оперативного лечения таких пациентов, поскольку ТЦЗ может замаскировать первые признаки послеоперационной инфекции (подавить вызванное инфекцией повышение уровня СРБ и минимизировать лихорадку).

Таким образом, медикаментозная терапия тяжелых больных РА в периоперационном периоде представляет сложную задачу для врача-ревматолога и является искусством, основанным на современных представлениях о механизмах действия лекарственных препаратов, их побочных эффектах, коморбидных состояниях и факторах риска развития тромбозов, кровотечений, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, инфекционных и других осложнений.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №343 «Отдаленные результаты комплексного хирургического лечения больных ревматическими заболеваниями», утвержденной ученым советом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

Финансовые и другие взаимоотношения

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за исследование.

Благодарности

Авторы благодарят проф. Т.М. Решетняк, д.м.н. А.Е. Каратеева, к.м.н. И.С. Дыдыкину за обсуждение и консультации при написании статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 288 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 288 p.]
2. Насонов ЕЛ, редактор. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Москва: Алмаз; 2006. 118 с. [Nasonov EL, editor. *Lechenie revmatoidnogo artrita. Klinicheskie rekomendatsii* [Treatment of rheumatoid arthritis. Clinical recommendations]. Moscow: Almaz; 2006. 118 p.]
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JW, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
4. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):964–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126532>.
5. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):34–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.044354>. Epub 2006 Jan 5.
6. Luqmani R, Hennel S, Estrach C, et al.; Behalf of the British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (The first 2 years). *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(9):1167–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken215a>. Epub 2006 Jul 13.
7. Luqmani R, Hennel S, Estrach C, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):436–9. DOI: 10.1093/rheumatology/ken450a. Epub 2009 Jan 27.
8. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23721>.
9. Singh JA, Furst D, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(5):625–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21641>.
10. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs. *J Rheumatol*. 2012 Aug;39(8):1559–82. DOI: 10.3899/jrheum.110207. Epub 2011 Sep 15.
11. Cardiel MH; Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PAN-LAR); Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(Suppl 2):ii7–ii22.
12. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults. NICE clinical guidance 79. 2009. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG79NICEGuideline.pdf>
13. The Royal Australian College of General Practitioners. Clinical guidelines for diagnosis and management of early rheumatoid arthritis; 2008. [Internet. Accessed July 14, 2011.]
14. Baeklund E, Forsblad d'Elia H, Turesson K. Guidelines for the pharmaceutical management of rheumatoid arthritis Swedish Society of Rheumatology. [Internet. Accessed April 14, 2011].
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis: SIGN Publication No. 48 2000. [Internet. Accessed July 14, 2011].
16. Tornero Molina J, Sanmarti Sala R, Rodriguez Valverde V, et al. Update of the consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2010;6(1):23–36. DOI: 10.1016/j.reuma.2009.10.006. Epub 2009 Dec 6.

17. Da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(2):135–74.
18. Ataman S, Borman P, Evcik D, et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Turkish League Against Rheumatism. *Turk J Rheumatol*. 2011;26(4):273–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.5606/tjr.2011.046>.
19. Mok CC, Tam LS, Chan TH, et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol*. 2011;30(3):303–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1596-y>.
20. Fonseca JE, Bernardes M, Canhao H, et al. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis – October 2011 update. *Acta Reumatol Port*. 2011;36(4):385–8.
21. Bissar L, Almoallim H, Albazli K, et al. Perioperative management of patients with rheumatic diseases. *Open Rheumat J*. 2013;7:42–50. DOI: 10.2174/1874312901307010042. eCollection 2013.
22. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allonore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(10):1309–31. DOI: 10.1093/rheumatology/kep252. Epub 2009 Aug 20.
23. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):402–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20853>.
24. Conray RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987–1003. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3).
25. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;129(25 Suppl 2):S49–73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
26. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2960–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.003. Epub 2013 Nov 12.
27. Payne DA, Hayes PD, Jones CI, et al. Combined therapy with clopidogrel and aspirin significantly increases the bleeding time through a synergistic antiplatelet action. *J Vasc Surg*. 2002;35(6):1204–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mva.2002.122027>.
28. Burger W, Chmnitius JM, Kneissl GD, Rucker G. Low dose aspirin for secondary cardiovascular prevention-cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risk with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005;257(5):399–414. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01477.x>.
29. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 suppl):299–339. DOI: 10.1378/chest.08-0675.
30. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.17.2126>.
31. Abualsaud AO, Eisenberg MJ, Eisndsenberg MJ. Perioperative management of patients with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(2):131–42. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.11.017.
32. Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol*. 1997;80(8):1066–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00604-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00604-8).
33. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med*. 1989;82(4):203–05.
34. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(5):285–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200847050-00001>.
35. Huang YM, Wang CM, Wang CT, et al. Perioperative celecoxib administration for pain management after total knee arthroplasty – a randomized, controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:77. DOI: 10.1186/1471-2474-9-77.
36. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(3):387–93. Epub 2008 Feb 1.
37. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications inpatients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 1989;11(1):954–63.
38. Kirvan JR, Hickey SH, HKllgren R, et al. The effect of therapeutic glucocorticoids on the adrenal response in a randomized controlled trial in patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(4):1415–21.
39. Sokka T. Increases in use of methotrexate since the 1980s. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 suppl 61):s13–20. Epub 2010 Oct 28.
40. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, et al. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3299–08. DOI: 10.1002/art.24034.
41. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(3):492–509. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
42. Schiff MN, Simon LS, Freundlich B, et al. Drug exposure limitations of oral methotrexate (MTX) at doses >15 mgs may be overcome by using a subcutaneous MTX auto-injector in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(suppl):s337–8.
43. Osman A, Mulherin D. Is parental methotrexate worth trying. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(4):432. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.4.432>.
44. Hameed B, Jones H, Hunt K. Subcutaneous methotrexate is superior to oral methotrexate in treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(suppl 3):584.
45. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73–81 DOI: 10.1002/art.23144.
46. Glennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(3):214–7.
47. Murata K, Yasuda T, Ito H, et al. Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Mod Rheumatol*. 2006;16(1):14–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-005-0444-4>.
48. Савенкова НА, Амирджанова ВН, Макаров СА и др. Отменять ли базисную терапию больным ревматоидным артритом перед эндопротезированием суставов? Научно-практическая ревматология. 2011;(5):46–50. [Savenkova NA, Amirdzhanova VN, Makarov SA, et al. Should disease-modifying therapy be stopped in patients with rheumatoid arthritis before endoprosthetic joint replacement? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;(5):46–50. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-1460>.
49. Fuerst M, Mohl H, Baumgartel K, Ruther W. Leflunomid increases the risk of early healing complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic. *Rheumatol Int*. 2006;26(12):1138–42. Epub 2006 May 31.

50. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al. Examination of the risk of continuous leflunomide treatment on the incidence of infectious complications after joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2003;9(2):115–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.RHU.0000062514.54375.bd>.
51. Den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J, et al. Risk factors for surgical site infections, other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol*. 2007;34(4):689–95.
52. Escalante A, Beardmore TD. Risk factors for early wound complications after orthopedic surgery for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22(10):1844–51.
53. Bibbo C, Anderson RB, Davis WH, Norton J. The influence of rheumatoid chemotherapy, age, and presence of rheumatoid nodules on postoperative complications in rheumatoid foot and ankle surgery: analysis of 725 procedures in 104 patients. *Foot Ankle Int*. 2003;24(1):40–4.
54. Chrisman OD, Snook GA, Wilson TC, Short JY. Prevention of venous thromboembolism by administration of hydroxychloroquine. *J Bone Joint Surg Am*. 1979;58(7):918–20.
55. Loudon JR. Hydroxychloroquine and postoperative thromboembolism after total hip replacement. *Am J Med*. 1998;85(4A):57–61.
56. Kawakami K, Ikari K, Kawamura K, et al. Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor- α blockers: perioperative interruption of tumor necrosis factor- α blockers decreases complications? *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):341–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kep376. Epub 2009 Dec 4.
57. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(2):333–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21841>.
58. Ruyssen-Witrand A, Gossec L, Salliot C, et al. Complications rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor- α blockers. *Clin Exp Rheum*. 2007;25(3):430–6.
59. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in RA patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2368–76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21978>.
60. Deighton C, Hyrich K, Ding, T, et al. BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(6):1197–9. DOI: 10.1093/rheumatology/keq006a. Epub 2010 Mar 22.
61. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol Suppl*. 2005;74:13–8.
62. From: <http://www.CRI-net.com>
63. Dutch Society for Rheumatology. Medicines: the application of TNF blockade in the treatment of rheumatoid arthritis [online (2003)].
64. Ledingham J, Deighton C; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF- α blockades in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):157–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh464>. Epub 2005 Jan 5.
65. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, et al. Influences of anti-tumor necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29(5):495–500. DOI: 10.1007/s10067-009-1346-1. Epub 2010 Jan 13.
66. Den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J, et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol*. 2007;34(4):689–95.
67. Nalwalkar SC, Grennan DM, Gray J, et al. Tumor necrosis factor antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint diseases undergoing elective orthopedic surgery. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):650–1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.028365>.
68. Wending D, Balblanc JC, Brousse A. Surgery in patients receiving anti-tumor necrosis factor α treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(9):1378–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.037762>.
69. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor inhibition therapy. *Foot Ankle Int*. 2004;25(5):331–5.
70. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):157–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh464>. Epub 2005 Jan 5.
71. Akkara BM, Bongartz T. Perioperative care for patients with rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(1):32–41. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.171.
72. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, et al. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(6):451–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-007-0626-3>. Epub 2007 Dec 20.
73. Goodman SM, Paget S. Perioperative drug safety in patients with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(4):747–59. DOI: 10.1016/j.rdc.2012.08.006. Epub 2012 Sep 10.
74. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762–84. DOI: 10.1002/art.23721.

Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА)

Коротаяева Т.В.¹, Логинова Е.Ю.¹, Каратеев Д.Е.¹, Глазков А.А.², Насонов Е.Л.¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;
²ГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, Ленинские горы, 1

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²M.V. Lomonosov
Moscow State University, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522
²1, Leninskie Gory, Moscow 119991

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаяева;
tatianakorotayeva@gmail.com

Contact:
Tatiana Korotayeva;
tatianakorotayeva@gmail.com

Поступила 28.04.14

Цель стратегии T2T (лечение до достижения цели) — достижение ремиссии или минимальной активности болезни (МДБ). **Цель** — изучить эффективность стратегии T2T при раннем псориатическом артрите (рПсА). **Материал и методы.** Обследовано 23 пациента с рПсА (8 мужчин и 15 женщин), соответствующих критериям CASPAR, средний возраст $39,1 \pm 10,6$ года, медиана длительности ПсА 7 [4; 24] мес, псориаза — 36 [12; 84] мес. На момент включения и затем каждые 3 мес оценивали активность ПсА по DAS, DAS28, псориаза — по BSA (%) и PASI, определяли СОЭ (мм/ч) и уровень С-реактивного белка (СРБ, мг/л), HAQ. Всем назначалась монотерапия (МоТ) метотрексатом (МТ; методжект) подкожно в дозе 10 мг/нед с повышением дозы на 5 мг каждые 2 нед до достижения 20–25 мг/нед. Оценивали количество больных, достигших ремиссии ($DAS < 1,6$ или $DAS28 \leq 2,4$), низкой активности болезни (НАБ; $1,6 \leq DAS < 2,4$ или $2,4 < DAS28 \leq 3,6$), МДБ, 20%, 50%, 70% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). При отсутствии НАБ/МДБ или ремиссии через 3 мес назначали комбинированную терапию (КоТ): МТ+адалимумаб (АДА) 40 мг раз в 2 нед. **Результаты.** Исходно медиана DAS 3,97 [3,07; 4,67], DAS28 составлял 4,33 [3,68; 4,73], PASI 6 [3,1; 9,7], BSA 1 [0,5; 3,65], СРБ 15 [8,6; 25,1] мг/л, СОЭ 15 [8,6; 25,1] мм/ч, HAQ 0,75 [0,63; 1,25]. Через 3 мес МоТ МТ ремиссия по DAS/DAS28 была у 13/22,7%, НАБ — у 21,7/27,3%, МДБ — у 26,1% больных соответственно. 20%, 50% и 70% ответ по критериям ACR получен у 65,2; 26,15 и 8,7% больных соответственно. Значимо уменьшился уровень СРБ (до 5,7 [2,3; 10,7] мг/л), HAQ (0,38 [0; 0,87]), BSA (1 [0,3; 2]), PASI (7,1 [0; 32,5]). СОЭ существенно не изменилась — 18 [10; 26] мм/ч. Четверем пациентам с сохраняющейся высокой активностью заболевания была назначена КоТ, 19 продолжали МоТ МТ. Через 6 мес ремиссия по DAS/DAS28 была у 34,8/39,1%, НАБ по DAS/DAS28 — у 26,1/39,1% и МДБ — у 47,8% больных соответственно. 20%, 50% и 70% улучшения по критериям ACR достигли 73,9; 60,9 и 47,8% больных соответственно. Значимо уменьшился уровень СРБ (4,9 [0,9; 8,3]), HAQ (0,13 [0; 0,63]) и BSA (0,35 [0; 1,6]). На МоТ МТ (n=19) ремиссия по DAS/DAS28 была у 36,8/36,8%, НАБ — у 15,8/36,8%, МДБ достигли 47,4% больных. 20%, 50% и 70% ответ по критериям ACR на МоТ МТ получен у 68,4/52,6/42,1%, на КоТ (n=4) у 100/100/75% больных соответственно, МДБ отмечалась в 50% случаев. **Выводы.** Использование стратегии T2T позволило за 6 мес получить 70% ответ по критериям ACR и добиться МДБ у половины больных и обеспечивало ремиссию у 1/3 больных рПсА.

Ключевые слова: ранний псориатический артрит; стратегия T2T.

Для ссылки: Коротаяева ТВ, Логинова ЕЮ, Каратеев ДЕ и др. Стратегия «лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):376–380.

TREAT-TO-TARGET STRATEGY FOR EARLY PSORIATIC ARTHRITIS (PRELIMINARY RESULTS OF THE REMARCA STUDY)

Korotayeva T.V.¹, Loginova E.Yu.¹, Karateev D.E.¹, Glazkov A.A.², Nasonov E.L.¹

The aim of a treat-to-target (T2T) strategy is to achieve a remission or minimal disease activity (MDA).

Objective: to investigate the efficiency of the T2T strategy for early psoriatic arthritis (ePsA).

Subjects and methods. Twenty-three patients (8 men and 15 women) with ePsA, who met the CASPAR criteria (mean age was 39.1 ± 10.6 years; the median duration of ePsA was 7 [4; 24] months and that of psoriasis was 36 [12; 84] months), were examined. At the patient inclusion and then every 3 months, the investigators assessed the activity of ePsA by DAS and DAS28 and that of psoriasis by BSA (%) and PASI and determined erythrocyte sedimentation rate (ESR) (mm/h), C-reactive protein (CRP) level (mg/l), HAQ. All the patients received monotherapy (MoT) with subcutaneous methotrexate (MTX) (methoject) in a dose of 10 mg/week that was increased by 5 mg every 2 weeks until 20–25 mg/week was reached. The number of patients who had achieved remission ($DAS < 1.6$ or $DAS28 \leq 2.4$), low disease activity (LDA) ($1.6 \leq DAS < 2.4$ or $2.4 < DAS28 \leq 3.6$), MDA, and 20%, 50%, and 70% improvements according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria. When LDA/MDA or remission was absent at 3 months of treatment, combined therapy (CoT) with MTX and adalimumab 40 mg once two weeks was used. **Results.** The baseline median DAS was 3.97 [3.07; 4.67]; DAS28 — 4.33 [3.68; 4.73], PASI, 6 [3.1; 9.7]; BSA, 1 [0.5; 3.65]; CRP, 15 [8.6; 25.1] mg/l; ESR, 15 [8.6; 25.1] mm/h; and HAQ, 0.75 [0.63; 1.25]. After 3 months of MoT, remission defined by DAS and DAS28 was in 13/22.7% of the patients; LDA in 21.7/27.3%, and MDA in 26.1%, respectively. ACR 20, 50, and 70 responses were obtained in 65.2, 26.15, and 8.7% of the patients, respectively. There were significant decreases in the level of CRP (to 5.7 [2.3; 10.7] mg/l), HAQ (0.38 [0; 0.87]), BSA (1 [0.3; 2]), and PASI (7.1 [0; 32.5]). ESR remained substantially unchanged (18 [10; 26] mm/h). Four patients with persistent high disease activity were given CoT; 19 patients continued MTX MoT. After 6 months, DAS/DAS28 remission was in 34.8/39.1% of the patients; DAS/DAS28 LDA in 26.1/39.1%; and MDA in 47.8%, respectively. ACR 20, 50, and 70% improvements were seen in 73.9, 60.9, and 47.8% of the patients, respectively. There were significant reductions in the level of CRP (4.9 [0.9; 8.3]), HAQ (0.13 [0; 0.63]), and BSA (0.35 [0; 1.6]). After MTX MoT, DAS/DAS28 remission was observed in 36.8/36.8% of the 19 patients; LDA in 15.8/36.8%; and MDA in 47.4%. ACR 20, 50, and 70 responses were seen in 68.4, 52.6, and 42.1% of the patients receiving MTX MoT and in 100, 100, 75% of the patients (n = 4) having CoT, respectively; MDA was noted in 50% of the cases.

Conclusion. The use of the T2T strategy during a 6-month period could provide ACR 70 response and MDA in half of the patients and remission in one third of the patients with ePsA.

Key words: early psoriatic arthritis; treat-to-target strategy.

Reference: Korotaeva TV, Loginova EYu, Karateev DE, et al. Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (Preliminary results of the REMARCA study). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):376–380.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-376-380>

Псориатический артрит (ПсА) — это серьезное иммуновоспалительное заболевание, которое сопровождается поражением периферических суставов, позвоночника, энтезисов и кожи. ПсА характеризуется хроническим прогрессирующим течением, приводит к развитию воспалительных изменений, деструкции и анкилозированию суставов. Для него также характерна высокая частота коморбидной патологии [1]. По современным представлениям, ПсА с поражением многих суставов является показанием для раннего назначения активной медикаментозной терапии, позволяющей предотвратить необратимые изменения опорно-двигательного аппарата, функциональную недостаточность и осложнения [2]. Установлено, что раннее назначение терапии больным ПсА ассоциируется с лучшими клиническими и рентгенологическими исходами [3, 4] и может улучшить прогноз заболевания.

В последние годы в ревматологии активно внедряется новая стратегия ведения больных — «Лечение до достижения цели» (Treat-to-target — T2T), направленная на достижение ремиссии или низкой активности болезни (НАБ). Разработанная первоначально для лечения больных ревматоидным артритом (РА), она позволила улучшить исходы этого заболевания [5, 6], изменив терапевтические подходы в ревматологии. Учитывая успешный опыт лечения РА, общие принципы стратегии T2T были экстраполированы на пациентов со спондилоартритами (СпА), включая анкилозирующий спондилит (АС) и ПсА. Основные положения T2T были использованы при разработке соответствующих рекомендаций с учетом клинической гетерогенности этой группы заболеваний [7].

Мы применили стратегию T2T для лечения больных с ранней стадией ПсА, которая характеризуется преимущественным поражением периферических суставов.

Цель исследования — оценить эффективность стратегии T2T при раннем периферическом псориатическом артрите (рПсА).

Материал и методы

В исследование включено 23 больных (8 мужчин и 15 женщин) с рПсА, соответствующих критериям CASPAR (2006), средний возраст $39,1 \pm 10,6$ года, медиана длительности ПсА 7 [4; 24] мес, псориаза — 36 [12; 84] мес. Больные ранее не получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП), им не проводилась локальная инъекционная терапия глюкокортикоидами (ГК). Они были госпитализированы в Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой в период с апреля 2012 г. по май 2013 г. и подписали информированное согласие на участие в исследовании РЕМАРКА [Российское исследование Метотрексата и биологической терапии при Ранних активных Артритах], протокол которого был утвержден локальным этическим комитетом [8].

Больные наблюдались в течение 6 мес. Их обследовали перед началом лечения и затем каждые 3 мес. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 78, число припухших суставов (ЧПС) из 76, индекс Ричи (ИР), выполняли

клиническую оценку энтезисов с помощью индекса LEI по результатам исследования латерального надмыщелка плечевой кости (ЛНПК), медиального мыщелка бедренной кости (ММБК), места прикрепления ахиллова сухожилия (МПАС), а также дополнительно к LEI — место прикрепления подошвенной фасции (ПФ) к пяточной кости с двух сторон. При пальпации указанных областей определяли наличие или отсутствие болезненности по градации «да» — 1 балл или «нет» — 0 баллов. Максимальный счет энтезисов — 8 баллов. По визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм) проводилась оценка выраженности боли в суставах пациентом (ОБП) и активности заболевания, по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ). Определяли функциональный индекс HAQ, а также уровень С-реактивного белка (СРБ, мг/л) в сыворотке крови и СОЭ (по Вестергрену, мм/ч). Тяжесть и площадь псориаза определяли по PASI (от 0 до 72 баллов) и BSA (от 0 до 100%), считали, что $PASI < 5 / BSA < 5$ соответствует псориазу низкой активности, $5 \leq PASI \leq 10 / 5 \leq BSA \leq 10$ — умеренной, $PASI > 10 / BSA > 10$ — высокой. Активность ПсА рассчитывали по индексам DAS, DAS28:

$$DAS = 0,54 \cdot \sqrt{(ИР)} + 0,065 \cdot (ЧПС) + 0,330 \cdot \ln(СОЭ) + 0,0072 \cdot (ОЗП),$$

пороговые значения: высокая активность — $DAS > 3,7$; умеренная активность — $2,4 \leq DAS \leq 3,7$; низкая активность — $1,6 \leq DAS < 2,4$; ремиссия — $DAS < 1,6$;

$$DAS28 = 0,56 \cdot (\sqrt{ЧБС28}) + 0,28 \cdot (\sqrt{ЧПС28}) + 0,70 \cdot \ln(СОЭ) + 0,014 \cdot (ОЗП),$$

пороговые значения: высокая активность — $DAS28 > 5,1$; умеренная активность — $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$; низкая активность — $2,6 \leq DAS28 < 3,2$; ремиссия — $DAS28 < 2,6$.

Общая схема и оценки эффекта лечения. Исходно всем пациентам назначали монотерапию (МоТ) метотрексатом (МТ; методжект) подкожно по 10 мг в неделю с повышением дозы на 5 мг каждые 2 нед до 20–25 мг/нед. Оценивали количество больных, достигших НАБ, ремиссии по DAS или DAS28 и минимальной активности болезни (МАБ). Считали, что МАБ достигнута при наличии 5 из 7 следующих признаков: ЧПС ≤ 1 ; ЧБС ≤ 1 ; $PASI \leq 1$ или $BSA \leq 3\%$; ОБП ≤ 15 мм; ОЗП ≤ 20 мм; $HAQ \leq 0,5$; не более одного болезненного энтезиса [9].

Ответ на терапию оценивали по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). При отсутствии НАБ или ремиссии по DAS28/DAS, а также МАБ через 3 мес пациентам назначали комбинированную терапию (КоТ) МТ по 20–25 мг и адалимумабом (АДА) по 40 мг 1 раз в 2 нед. Общая длительность терапии 6 мес.

При необходимости проводилось однократное локальное введение ГК (бетаметазон). При статистической обработке рассчитывали средние значения показателей (М) и стандартное отклонение (SD). При отличии распределения от нормального рассчитывали медиану (Ме) и квартили [25-й; 75-й перцентили]. Сравнение качественных данных проводили с использованием критерия χ^2 , сравнение количественных данных в динамике — с использованием критерия Манна–Уитни, дисперсионного ана-

Динамика клинико-лабораторных показателей активности рПсА
на фоне лечения, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Исходно	3 мес	6 мес	p (ANOVA Фридмана)
ЧБС28	4 [2; 5]	1 [0; 6]	1 [0; 2]	0,004
ЧБС78	9 [6; 15]	5 [3; 10]	3 [1; 7]	<0,001
ЧПС28	4 [1; 6]	1 [0; 4]	1 [0; 2]	<0,001
ЧПС76	8 [7; 11]	4 [2; 8]	2 [0; 6]	<0,001
ИР (боль)	15 [6; 24]	6 [3; 10]	3 [1; 9]	<0,001
ИР (припухлость)	14 [9; 23]	4 [2; 9]	3 [0; 9]	<0,001
ОЗП, мм	52 [50; 62]	28 [16; 44]	16 [8; 34]	<0,001
ОЗВ, мм	58 [49; 69]	25 [20; 42]	14 [5; 38]	<0,001
СОЭ, мм/ч	17 [7; 26]	18 [10; 26]	16 [6; 26]	0,55
СРБ, мг/л	15 [8,6; 25,1]	5,7 [2,3; 10,7]	4,9 [0,9; 8,3]	<0,001
DAS28	4,33 [3,68; 4,73]	3,56 [2,91; 4,35]	2,94 [1,3; 3,55]	0,001
DAS	3,97 [3,07; 4,67]	2,76 [2,17; 3,65]	2,06 [1,22; 3,3]	<0,001
HAQ	0,75 [0,63; 1,25]	0,38 [0; 0,87]	0,13 [0; 0,63]	<0,001
PASI, баллы	6 [3,1; 9,7]	7,1 [0; 32,5]	0 [0; 3,6]	0,148
BSA, %	1 [0,5; 3,65]	1 [0,3; 2,3]	0,35 [0; 1,6]	<0,001

лиза Фридмана (Friedman ANOVA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные анализировали в программе Statistica 10.

Результаты

В начале лечения у всех пациентов отмечался полиартрит, медиана ЧБС78 составляла 9 [6; 15], ЧПС78 — 8 [7; 11], ЧБС28 — 4 [2; 5], ЧПС28 — 4 [1; 6], ОЗП — 52 [50; 62], ОЗВ — 58 [49; 69], DAS — 3,97 [3,07; 4,67], DAS28 — 4,33 [3,68; 4,73], СРБ — 15 [8,6; 25,1] мг/л и СОЭ — 17 [7; 26] мм/ч. У 60,9% больных, включенных в исследование, была высокая активность заболевания по DAS, у 39,1% — умеренная или низкая. Наблюдались умеренно выраженные функциональные нарушения, медиана HAQ составила 0,75 [0,63; 1,25]. У всех пациентов отмечались умеренная распространенность и активность псориаза по PASI, медиана PASI 6 [3,1; 9,7], и низкая по BSA — медиана 1 [0,5; 3,65] (см. таблицу).

Через 3 мес от начала MoT MT медиана ЧБС28 значительно уменьшилась до 1 [0; 6], ЧПС28 до 1 [0; 4], ЧБС78 до 5 [3; 10], ЧПС76 до 4 [2; 8], ОЗП до 28 [16; 44], ОЗВ до 25 [20; 42], уровень СРБ до 5,7 [2,3; 10,7], DAS до 2,76 [2,17; 3,65], DAS28 до 3,56 [2,91; 4,35]. По DAS и DAS28 ремиссия была выявлена у 13 и 22,7% пациентов, НАБ — у 21,7 и 27,3% соответственно, МАБ отмечалась у 26,1% больных. Умеренная активность заболевания по DAS сохранялась у 43,5% больных, у 21,7% пациентов — высокая. 20%, 50% и 70% ответ по критериям ACR получен у 65,2/26,2/8,7% больных соответственно. Значимо уменьшились HAQ — до 0,38 [0; 0,87] и BSA — до 1 [0,3; 2]. При этом PASI и СОЭ значимо не изменились (соответственно 7,1 [0; 32,5] и 18 [10; 26] мм/ч; см. таблицу). Через 3 мес 4 пациентам с сохраняющейся высокой активностью была назначена KoT, а 19 больных, у которых была достигнута ремиссия или НАБ, продолжали MoT MT.

Через 6 мес медианы DAS и DAS28 составляли 2,06 [1,22; 3,3] и 2,94 [1,3; 3,55] соответственно. Число больных с умеренной активностью заболевания по DAS значимо снизилось (до 17,4%), в то же время у 21,7% больных сохранялась высокая активность ПсА. Ремиссия по DAS и DAS28 наблюдалась у 34,8 и 39,1% пациентов соответ-

ственно. НАБ по DAS и DAS28 была выявлена соответственно в 26,1 и 39,1% случаев (рис. 1).

Через 3 мес от начала лечения МАБ была достигнута у 26,1%, а через 6 мес — у 47,8% больных.

Через 6 мес 20%, 50%, 70% ответ по критериям ACR отмечен у 73,9; 60,9 и 47,8% пациентов соответственно (рис. 2).

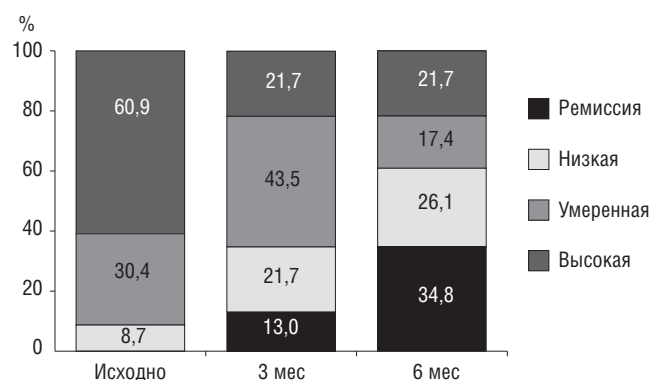


Рис 1. Динамика активности ПсА по DAS после 3 и 6 мес терапии

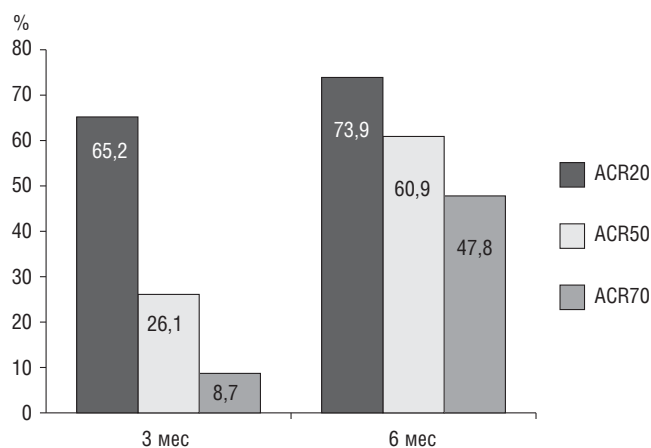


Рис 2. Ответ на терапию по критериям ACR через 3 и 6 мес лечения

После 6 мес лечения значительно уменьшились НАQ (до 0,13 [0; 0,63]) и BSA (до 0,35 [0; 1,6]). Медиана боли значительно уменьшилась с 55 [51; 65] до 20 [15; 45] через 3 мес и до 14 [3; 36] мм через 6 мес терапии, что свидетельствовало об уменьшении не только клинической, но и лабораторной активности воспалительного процесса (рис. 3 и 4).

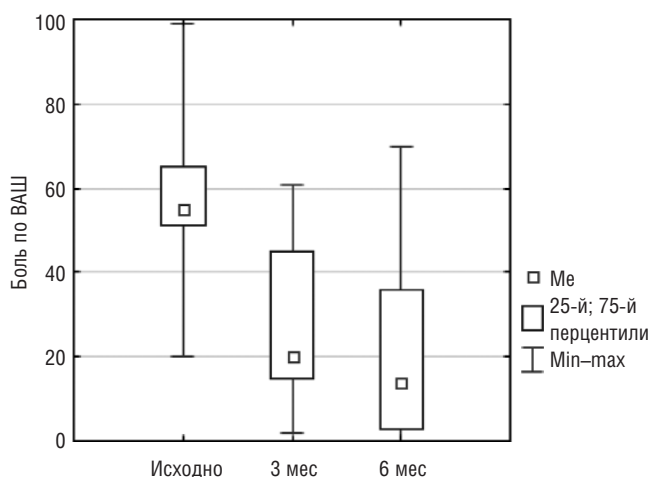


Рис. 3. Динамика боли

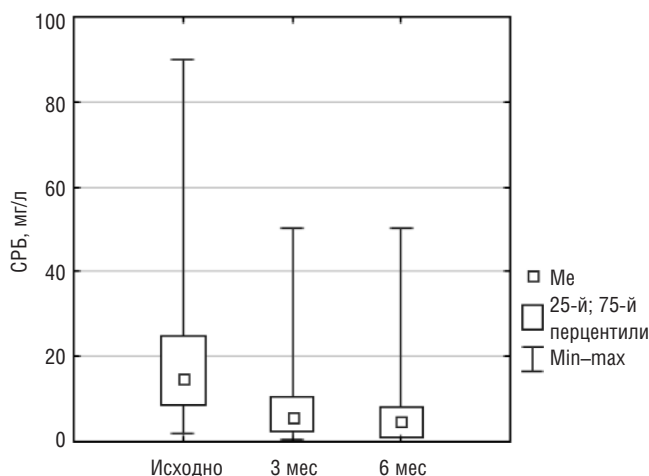


Рис. 4. Динамика уровня CRP

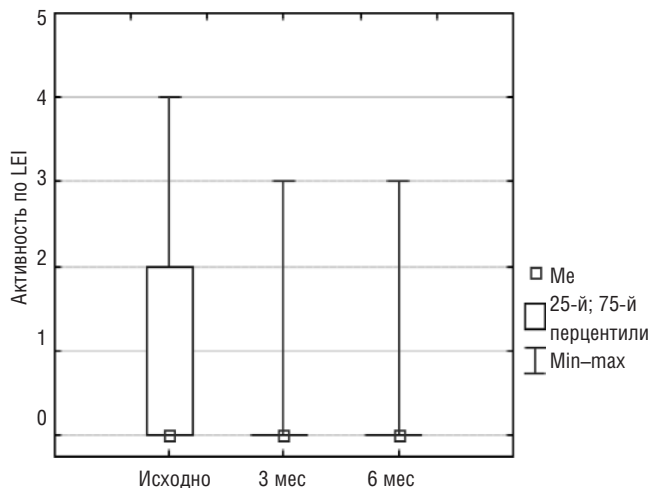


Рис. 5. Динамика активности энтезита по LEI

На фоне лечения также значительно снизилась активность энтезита — медиана LEI и LEI + ПФ значительно уменьшилась с 1 [0; 2] и 1 [0; 3] соответственно до 0 в обоих случаях (рис. 5).

МоТ МТ проводилась 19 пациентам в течение 6 мес. В этой группе ремиссия по DAS/DAS28 достигнута у 36,8 и 36,8% больных соответственно, НАБ по DAS/DAS28 отмечена в 15,8 и 36,8% случаев, а МАБ наблюдалась у 47,4 больных. 20%, 50%, 70% ответ по критериям ACR наблюдался у 68,4/52,6/42,1% больных соответственно. У 4 пациентов, которым проводилась КоТ, 20%, 50%, 70% улучшение по ACR было достигнуто соответственно в 100/100/75% случаев, МАБ отмечалась у 2 (50%) человек.

Обсуждение

Концепция «Лечение до достижения цели», впервые примененная в ревматологии при РА, подразумевает динамическое наблюдение за больным с оценкой активности болезни каждые 4–12 нед и коррекцией терапии каждые 12 нед с целью достижения ремиссии или МАБ.

Большой интерес представляют результаты исследования TICORA (The **T**ight **C**ontrol in **R**heumatoid **A**rthritis) [5], которые продемонстрировали эффективность стратегии интенсивного (ежемесячного) контроля за результатами лечения и поэтапного усиления терапии в случае сохранения активности РА для достижения ремиссии, подавления прогрессирования и улучшения функциональных способностей пациентов.

Под влиянием успеха исследования TICORA при РА в Великобритании начато первое открытое рандомизированное контролируемое исследование при ПсА — TICOPA (The **T**ight **C**ontrol in **P**soriatic **A**rthritis), изучающее клинические и рентгенографические исходы (ответ по критериям ACR, динамику PASI, изменение счета энтезитов и дактилитов, улучшение BASDAI на 50% и изменение счета Sharp/van der Heijde), традиционного и интенсивного ведения и лечения пациентов с рПсА, не получавших ранее БПВП (планируется включить 200 пациентов). Целью TICOPA является достижение ремиссии или МАБ, подавление рентгенологического прогрессирования [10]; результаты пока не опубликованы. Данное исследование следует рассматривать в контексте мнения о необходимости внедрения стратегии Т2Т в лечение ПсА [11].

Наше исследование показало, что ведение больных рПсА по принципам стратегии Т2Т (строгий контроль за активностью болезни и при необходимости коррекция терапии каждые 3 мес) позволяет уже через 6 мес достичь МАБ у половины (47,8%), ремиссии по DAS у трети (34,8%), 20%, 50% и 70% улучшения по критериям ACR у 73,9; 60,9 и 47,8% пациентов соответственно. Эта стратегия также обеспечивает уменьшение псориатических высыпаний и улучшение функциональных способностей больных. Необходимо отметить, что представленные результаты достигнуты на МоТ МТ у большинства пациентов (19 человек) в сочетании с однократным локальным введением ГК (бетаметазон).

Подобная тактика ведения применялась у пациентов с ранним РА в исследовании OPERA (O**P**timized treatment algorithm in **E**arly **R**heumatoid **A**rthritis), результаты которого были недавно опубликованы [12]. В данной работе показано, что активная терапия МТ в сочетании с внутрисуставным введением ГК (триамсинолона) в комбинации с АДА или без него в течение года эффективно снижает ак-

тивность синовита и задерживает прогрессирование структурных изменений суставов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В целом полученные к настоящему времени промежуточные данные краткосрочного наблюдения (6 мес) свидетельствуют об эффективности стратегии Т2Т у больных рПсА с применением преимущественно МоТ МТ. Однако для получения более полной информации необходимо дальнейшее динамическое наблюдение с последующей оценкой не только клинических результатов, но и данных УЗИ, МРТ и рентгенологического исследования суставов.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 363 «Стратегия лечения воспалительных забо-

леваний суставов», государственный регистрационный номер 01201454666, утвержденной ученым советом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования. Настоящее исследование было представлено в виде тезисов и устного доклада на II Евразийском конгрессе ревматологов 20–23 мая 2014 г., Москва.

ЛИТЕРАТУРА

- Gladman DD. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 Suppl 51):62–5.
- Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):4–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200350>.
- Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2152–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.150938>.
- Theander E, Husmark T, Alenius GM, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis*. 2013;73(2):407–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201972>.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9430):263–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16676-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16676-2).
- Verstappen SM, Jacobs JW, van der Venn MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1443–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.071092>.
- Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):6–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203419>.
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.
- Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):48–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.102053>.
- Coates LC, Navarro-Coy N, Brown SR, et al. The TICOPA protocol (Tight Control of Psoriatic Arthritis): a randomised controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis. *BMC Musculoskel Disor*. 2013;14:101. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-14-101>.
- Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: treat-to-target. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S123–5.
- Axelsen MB, Eshed I, Horslev-Petersen K, et al. OPERA study group. A treat-to-target strategy with methotrexate and triamcinolone with or without adalimumab effectively reduces MRI synovitis, osteitis and tenosynovitis and halts structural damage progression in early rheumatoid arthritis: results from the OPERA randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan 16. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204537](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204537).

Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА)

Горбунова Ю.Н.¹, Новикова Д.С.¹, Попкова Т.В.¹, Маркелова Е.И.¹, Корсакова Ю.О.¹,
Фомичева О.А.², Колмакова Д.С.², Лучихина Е.Л.¹, Каратеев Д.Е.¹, Смирнов А.В.¹, Насонов Е.Л.¹

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

²ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва, Россия;
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

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

²Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;

²15a, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552

Контакты: Юлия Николаевна Горбунова;
yulia0205@yandex.ru

Contact:
Yulia Gorbunova;
yulia0205@yandex.ru

Поступила: 24.02.14

Цель исследования — определить уровень кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом (РА) до начала терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП).

Материал и методы. Обследовано 73 пациента с ранним РА, не принимавших ранее БПВП и глюкокортикоиды. Активность заболевания оценивали по индексам DAS28, SDAI и CDAI. Все пациенты осмотрены кардиологом, проведена оценка традиционных факторов риска (ФР) с определением суммарного коронарного риска по шкале SCORE в модификации, оценка степени риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), выполнены суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, эхокардиография (ЭхоКГ), дуплексное сканирование сонных артерий, определение кальциноза коронарных артерий по данным мультиспиральной компьютерной томографии, по показаниям выполнены стресс-ЭхоКГ и коронароангиография.

Результаты. Диагноз ишемической болезни сердца установлен у 13 пациентов. Хроническая сердечная недостаточность I или II функционального класса по NYHA диагностирована в 8, систолическая сердечная недостаточность (СН) в 2, СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка — в 6 случаях. Гипертрофия миокарда левого желудочка обнаружена у 22 (30,1%) больных, атеросклеротические бляшки в сонных артериях — у 26 (35,6%), кальциноз коронарных артерий — у 30 (41,1%), артериальная гипертензия — у 38 (52,1%); абдоминальное ожирение — у 34 (46,6%); дислипидемия — у 40 (54,8%); гиперхолестеринемия — у 37 (50,7%); гипотриглицеридемия — у 12 (16,4%); гиподинамия — у 30 (41,1%) и курение — у 13 (17,8%). У 33 из 53 женщин была менопауза. Гипергликемия натощак выявлена у 11 (15,1%) пациентов, сахарный диабет 2-го типа — у 4 (5,5%). У 31 (42,5%) больного было не менее трех ФР. Согласно современной классификации степени кардиоваскулярного риска очень высокий риск ССО наблюдался у 58% больных РА, высокий — у 8%, умеренный — у 8%, низкий — у 26%.

Заключение. Большинство позитивных по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллин-ированному пептиду больных ранним РА с высокой активностью заболевания имеют высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; кардиоваскулярный риск; традиционные факторы риска; SCORE.

Для ссылки: Горбунова Ю.Н., Новикова Д.С., Попкова Т.В. и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):381–386.

CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS BEFORE DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC THERAPY (PRELIMINARY DATA OF THE REMARCA STUDY)

Gorbunova Yu.N.¹, Novikova D.S.¹, Popkova T.V.¹, Markelova E.I.¹, Korsakova Yu.O.¹,
Fomicheva O.A.², Kolmakova D.S.², Luchikhina E.L.¹, Karateev D.E.¹, Smirnov A.V.¹, Nasonov E.L.¹

Objective: to estimate the level of cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis (RA) before therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Subjects and methods: Seventy-three patients with early RA who had not previously taken DMARDs or glucocorticoids were examined. Disease activity was assessed by the DAS28, SDAI, and CDAI. All the patients were examined by a cardiologist. The investigators assessed traditional risk factors (RF), by determining the overall coronary risk according to the modified SCORE scale, the degree of a risk for cardiovascular events (CVE), carried out 24-hour ECG and blood pressure monitoring, echocardiography (EchoCG), and carotid duplex scanning, identified coronary artery calcification by multislice spiral computed tomography, and, if indicated, performed stress EchoCG and coronary angiography.

Results. The diagnosis of coronary heart disease was established in 13 patients. NYHA functional class I or II chronic heart failure (HF) was diagnosed in 8 patients, systolic HF in 2, HF with preserved left ventricular ejection fraction in 6 cases. There was left ventricular hypertrophy in 22 (30.1%) patients, carotid atherosclerotic plaques in 26 (35.6%), coronary artery calcification in 30 (41.1%), hypertension in 38 (52.1%), abdominal obesity in 34 (46.6%), dyslipidemia in 40 (54.8%), hypercholesterolemia in 37 (50.7%), hypoalphalipoproteinemia in 12 (16.4%), low physical activity in 30 (41.1%), and smoking in 13 (17.8%). Thirty-three of 53 women were menopausal. Fasting hyperglycemia was found in 11 (15.1%) patients; type 2 diabetes mellitus in 4 (5.5%). Thirty-one (42.5%) patients had at least three RFs. In accordance with the current classification of the degree of cardiovascular risk, very high, high, moderate, and low risks for CVE were observed in 58, 8, 8, and 26% of the RA patients, respectively. **Conclusion.** Most rheumatoid factor- and anticyclic citrullinated peptide-positive patients with early RA and high disease activity have high and very high cardiovascular risks.

Key words: rheumatoid arthritis; cardiovascular risk; traditional risk factors; SCORE.

Reference: Gorbunova YuN, Novikova DS, Popkova TV, et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):381–386.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-381-386>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. При РА отмечается повышение уровня сердечно-сосудистой летальности на 60% по сравнению с общей популяцией [2]. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО), связанные с атеросклеротическим поражением сосудов, такие как инфаркт миокарда (ИМ), застойная сердечная недостаточность, внезапная смерть, являются ведущей причиной снижения продолжительности жизни при РА [3, 4]. Увеличение кардиоваскулярного риска и летальности отмечено не только у пациентов, длительно страдающих РА, но и в первые годы заболевания, особенно у женщин, серопозитивных по ревматоидному фактору (РФ) [5].

В настоящее время выделено несколько взаимосвязанных причин, приводящих к увеличению риска ССО при РА. К ним относятся: накопление классических кардиоваскулярных факторов риска (ФР), хроническое воспаление (единые воспалительные/аутоиммунные механизмы, лежащие в основе патогенеза РА и атеросклероза), неблагоприятные реакции лекарственной терапии РА; нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК), некоторых базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), — а также недостаточное внимание к профилактике ССО со стороны врачей-ревматологов и пациентов. В связи с этим разработка эффективных мер по снижению кардиоваскулярного риска у больных РА является важнейшей задачей современной медицины.

2010 г. ознаменован стартом международной программы Treat to target (T2T) — «Лечение до достижения цели», которая предполагает применение общих принципов и рекомендации по оптимальному ведению больных РА с целью полного подавления активности заболевания и предотвращения его прогрессирования. Можно предположить, что достижение ремиссии РА, начиная с первых лет болезни, может стать ключевым моментом для предотвращения ССО у данной категории больных.

Таблица 1 Общая характеристика больных РА (n=73)

Показатель	Значение
Возраст, годы*	56 [46; 61]
Пол, мужчины/женщины, n (%)	20 (27,8)/ 53(72,2)
Длительность заболевания, мес*	7 [4; 8]
Рентгенологическая стадия, I/II/III/IV, n (%)	14 (19,2)/54 (74,9)/5 (6,8)/0
Функциональный класс, I/II/III, n (%)	13 (17,8)/57 (78,1)/3 (4,1)
DAS28*	5,6 [5,0 ;6,3]
Активность по DAS28, n (%):	
умеренная(3,2–5,1)	21 (28,8)
высокая (>5,1)	52 (71,2)
IgM РФ, МЕ/мл*	101 [27,8; 237]
АЦЦП, Ед/мл*	199,4 [88,1; 210,4]

Примечание. * — указаны медиана [25-й; 75-й перцентили].

Однако на каком этапе происходит увеличение кардиоваскулярного риска у больных РА и какие меры необходимо принимать для его снижения, до сих пор остается неизвестным.

Цель — определить уровень кардиоваскулярного риска у больных ранним РА до начала терапии БПВП.

Материал и методы

Обследованы 73 больных РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), наблюдавшихся в рамках первого российского стратегического исследования фармакотерапии РА (РЕМАРКА) за период с февраля 2012 г. по апрель 2013 г. Среди них было 53 женщины и 20 мужчин (табл. 1), медиана возраста 56 [46; 61] лет, медиана длительности заболевания 7 [4; 8] мес. 87,1% больных были серопозитивны по IgM РФ, у всех были выявлены антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Отмечалась высокая активность воспалительного процесса: медиана DAS28 составила 5,6 [5,0; 6,3]. До включения в исследование больные не получали БПВП и ГК (перорально и локально), 46 (63%) из них принимали НПВП. Все пациенты осмотрены кардиологом, проведена оценка традиционных кардиоваскулярных ФР (табл. 2) с определением

Таблица 2 Традиционные ФР сердечно-сосудистых заболеваний, связанные с РА

ФР	Определение
АГ	Уровень САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. при двух и более последовательных измерениях или прием антигипертензивных препаратов
СД	Уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,1$ ммоль/л или прием противодиабетических препаратов
Курение	В анамнезе или на момент обследования ≥ 1 сигареты в день
Избыточная масса тела	ИМТ [масса тела, кг/(рост, м) ²] ≥ 25 кг/м ²
Отягощенная наследственность по ССЗ	ИМ или внезапная смерть у близких родственников (у мужчин моложе 55 лет, у женщин моложе 65 лет)
Дислипидемия (отклонение от нормы уровней одного или нескольких классов липидов и липопротеидов):	
– повышение уровня ХС	$>5,0$ ммоль/л
– повышение уровня ХС ЛПНП	$>3,0$ ммоль/л
– повышение уровня ТГ	$>1,7$ ммоль/л
– снижение уровня ХС ЛПВП	$<1,0$ ммоль/л (муж.), $<1,2$ ммоль/л (жен.)

Примечание. АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

суммарного коронарного риска по шкале SCORE в модификации [6], оценка степени риска ССО (табл. 3), выполнены суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления (АД), эхокардиография (ЭхоКГ), дуплексное сканирование сонных артерий, определение кальция в коронарных артериях по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), по показаниям выполнены стресс-ЭхоКГ и коронароангиография.

Таблица 3 Степени кардиоваскулярного риска

Очень высокий риск	Доказанный атеросклероз любой локализации (коронарография, МСКТ и др., перенесенные ИМ, ТЛБА, АКШ, МИ, периферический атеросклероз), СД 2-го и 1-го типа с поражением органов-мишеней (микроальбуминурией), ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²), SCORE >10%
Высокий риск	Значительно повышенные уровни отдельных ФР (гипертензия высокой степени тяжести, семейная дислипидемия) 5% < SCORE < 10%
Умеренный риск	1% < SCORE < 5%
Низкий риск	SCORE < 1%

Примечание. ТЛБА – транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием; АКШ – аортокоронарное шунтирование; МИ – мозговой инсульт; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

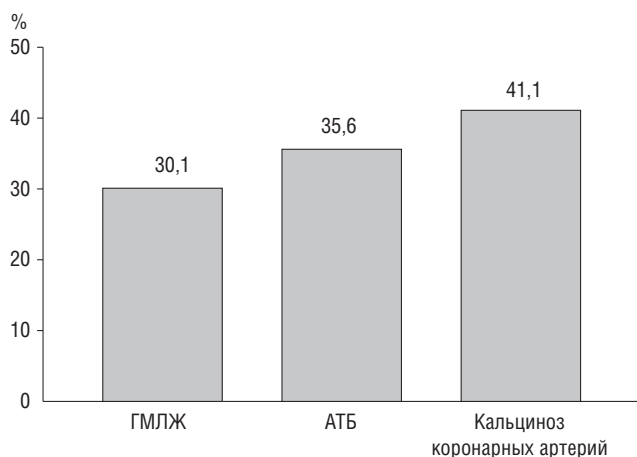


Рис. 1. Структурные изменения сердца и сосудов у больных ранним РА

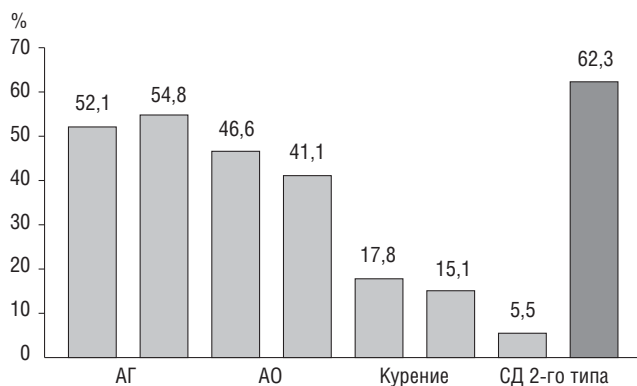


Рис. 2. Частота традиционных ФР у больных ранним РА до назначения БПВП (n=73) в процентах от общего числа пациентов

Результаты

Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) установлен у 13 пациентов: 6 из них подтвержден диагноз ИБС, установленный ранее (до дебюта РА), у 7 ИБС верифицирована впервые, два пациента с ИБС перенесли инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, у 6 регистрировалась типичная стенокардия напряжения, у 9 эквивалентом стенокардии была одышка. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I или II функционального класса (ФК) по NYHA диагностирована в 8 систолическая сердечная недостаточность (СН) – в 2, СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) – в 6 случаях. У 5 больных причиной ХСН была ИБС, у 3 – АГ.

При проведении инструментального обследования у больных ранним РА выявлены структурные изменения сердца и сосудов: гипертрофия миокарда ЛЖ (ГМЛЖ) у 22 (30,1%), атеросклеротические бляшки (АТБ) в сонных артериях – у 26 (35,6%), кальциноз коронарных артерий – у 30 (41,1%; рис. 1).

АГ отмечалась у 38 (52,1%); абдоминальное ожирение (АО) – у 34 (46,6%); дислипидемия (ДЛП) – у 40 (54,8%): гиперхолестеринемия – у 37 (50,7%), гипоальфа-липопротеинемия – у 21 (28,7%), гипертриглицеридемия – у 12 (16,4%); гиподинамия – у 30 (41,1%) и курение – у 13 (17,8%). У 33 женщин из 53 была менопауза. Гипергликемия натощак выявлена у 11 (15,1%), СД 2-го типа – у 4 (5,5%). У 31 (42,5 %) больного было не менее трех ФР (рис. 2).

Оценка суммарного риска развития ССО по шкале SCORE проведена у 57 больных РА без ИБС и СД 2-го типа. Умеренный риск выявлен у 21 (37%), низкий – у 36 (63%) из них. Использование поправки ($\times 1,5$), рекомендованной Европейской антиревматической лигой (EULAR), не привело к увеличению доли лиц с высоким и умеренным кардиоваскулярным риском.

Согласно современной классификации очень высокий риск развития ССО наблюдался у 42 (58%) больных РА с доказанным атеросклерозом коронарных артерий (ИБС, субклинический кальциноз коронарных артерий), субклиническим атеросклерозом внечерепных отделов брахиоцефальных артерий, СД 2-го типа с поражением органов-мишеней, ХСН. К группе высокого кардиоваскулярного риска отнесено 6 (8%) пациентов (АГ с поражением органов-мишеней). Умеренный риск ($1\% \leq \text{SCORE} < 5\%$) зарегистрирован у 6 (8%) больных, низкий риск ($\text{SCORE} < 1\%$) – у 19 (26%; см. табл. 3).

По результатам обследования трем больным мужского пола проведена реваскуляризация миокарда (одному – АКШ, двоим – ТЛБА).

Обсуждение

РА является заболеванием с доказанно высоким кардиоваскулярным риском [7, 8]. Н. Maradit-Kremers и соавт. [9] показали, что риск ССО нарастает еще до появления клинических признаков РА. М.Е. Holmqvist и соавт. [10] отметили резкое увеличение риска ССО уже в дебюте РА. В то же время, по данным С.Р. Chung и соавт. [11], риск ССО при раннем РА не повышен и нарастает только по мере увеличения длительности заболевания и на фоне неблагоприятных реакций, обусловленных противоревматической терапией.

У большинства (64,3%) наших пациентов с ранним РА отмечался высокий и очень высокий риск развития

ССО, связанный с высокой частотой традиционных ФР и их сочетанием, субклиническим поражением сердца и сосудов, а также высокой распространенностью ИБС и ХСН. Возможно, это обусловлено высокой активностью основного заболевания, а также позитивностью по РФ и АЦП. Как известно, развитие ССО при РА коррелирует с высоким суставным счетом, выраженностью функциональной недостаточности, наличием внесуставных проявлений, позитивностью по РФ и АЦП и высоким уровнем маркеров воспаления — СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ6) [12–15].

Данные о связи ИБС с ранним РА немногочисленны и противоречивы. M.N. Maradit-Kremers и соавт. [16, 17] сообщили, что повышение риска ИБС и ИМ регистрировалось за 2 года до постановки диагноза РА. Напротив, по данным двух крупных когортных исследований, до развития РА риск ИБС не увеличен, при этом отмечено увеличение риска развития ИМ в течение первого года от момента постановки диагноза РА [18]. У 6 наших больных с ранним РА подтвержден диагноз ИБС, установленный ранее (до дебюта РА), у 7 ИБС верифицирована впервые.

В отношении ХСН у больных ранним РА также существуют немногочисленные данные. В работах зарубежных авторов показано, что риск развития ХСН присутствует еще до возникновения заболевания, повышен после дебюта РА и усугубляется наличием внесуставных проявлений РА, позитивности по РФ, повышения СОЭ; а продолжительная терапия метотрексатом снижает риск развития ХСН [19]. N. Udayakumar и соавт. [20–23] выявили связь диастолической дисфункции миокарда левого желудочка с длительностью и тяжестью РА. В нашей работе ХСН I или II ФК по NYHA диагностирована в 8 (10,9%), систолическая СН — в 2, СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ — в 6 случаях. У 5 больных причиной ХСН была ИБС, у троих ХСН развилась на фоне длительного течения АГ.

По нашим данным, структурные изменения сердца и сосудов (ГМЛЖ, АТБ в сонных артериях, кальциноз коронарных артерий) встречались примерно у 1/3 больных ранним РА (см. рис. 1). Данные по частоте субклинического поражения сердца у пациентов с ранним РА малочисленны и противоречивы. В пяти из восьми исследований (случай—контроль) толщины комплекса интима—медиа (КИМ) как маркера атеросклеротического поражения сонных артерий наблюдалось значительное увеличение этого показателя у пациентов с длительностью РА <1 года [24–28]. Интересно также, что одно из этих исследований показало дальнейший прирост АТБ с увеличением длительности РА. С другой стороны, C.P. Chung и соавт. [29] отметили, что при длительности РА свыше 10 лет кальциноз коронарных артерий более выражен, чем в первые 5 лет от начала заболевания. A. Södergren и соавт. [30] также показали, что у пациентов с ранним РА значения толщины КИМ были сопоставимы с контролем. Тем не менее прирост АТБ был отмечен после 18 мес наблюдения, что подтверждает гипотезу об ускоренном развитии атеросклеротического поражения сосудов на ранних стадиях РА.

Среди традиционных ФР ССО у больных ранним РА преобладали АГ, ДЛП и АО. Сочетание трех и более ФР отмечалось в 43% случаев.

По данным литературы, АГ является доказанным традиционным ФР при РА, однако оценка частоты АГ

при раннем РА проведена лишь в немногочисленных исследованиях. По данным C.P. Chung и соавт. [11], АГ наблюдалась у 38,6% больных ранним РА. В работе L. Innala и соавт. [31] у пациентов с впервые выявленным РА частота АГ возрастала с 24,5 до 37,4% в течение 5 лет наблюдения. Данный факт авторы объясняют терапией, применяемой при РА, включая ГК, некоторые БПВП (метотрексат, гидроксихлорохин), НПВП [32, 33]. Показано, что высокая активность РА связана с повышением уровня АД [34].

В исследуемой нами когорте больных ранним РА частота АГ была значительно выше и составила 52,1%. Данный факт можно объяснить высокой активностью РА (индекс DAS28 составлял в среднем 5,6). Кроме того, всем больным проводилось тщательное обследование, включающее суточное мониторирование АД, что также может объяснить высокую частоту выявления АГ.

В нашем исследовании нарушение липидного обмена выявлялось у большинства (54,8%) больных ранним РА. Эти результаты согласуются с данными A.N. Georgiadis и соавт. [35], продемонстрировавших проатерогенные изменения липидного профиля в начале РА. Несмотря на проведенные многочисленные исследования, роль нарушений липидного обмена в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА изучена недостаточно. Результаты ряда одномоментных исследований свидетельствуют об увеличении частоты ДЛП при РА по сравнению с общей популяцией [36–41], а наличие гиперлипидемии статистически значимо повышало риск развития ИМ [42]. С другой стороны, результаты проспективных исследований указывают на наличие «липидного парадокса» при РА: при наличии высокой воспалительной активности «благоприятный» липидный профиль крови может быть ассоциирован с высоким риском кардиоваскулярных событий.

АО отмечалось нами в 46,6% случаев. Как известно, ожирение (ИМТ >28 кг/м²) и увеличение объема талии являются независимыми ФР развития РА, его тяжелого течения (высокой активности, короткой ремиссии заболевания), ускоренного развития ССО и СД [43]. По данным S. Ajeganova и соавт. [44], ИМТ >28 кг/м² ассоциировался с более высокой активностью по DAS28 у больных ранним РА, редким достижением ремиссии, худшими оценками пациентами выраженности боли и состояния здоровья в целом по ВАШ.

У пациентов с ранним РА отмечались повышение уровня инсулина в плазме крови натощак и увеличение частоты инсулинорезистентности (ИР) [45]. В нашем исследовании гипергликемия натощак выявлена у 11, СД 2-го типа — у 4 пациентов. M.C. Wasko и соавт. [46] показали, что при РА частота развития ИР выше, а СД — примерно равна популяционной. Однако, по данным D.H. Solomon и соавт. [47], встречаемость СД в когорте пациентов с РА (n=48 718) и в группе сравнения без ревматических заболеваний (n=442 033) составила 8,6 и 5,8 случая на 1000 пациентов соответственно, при этом относительный риск развития СД при РА был повышен в 1,5 раза. По данным других исследований [48, 49], частота СД у пациентов с РА достигала 15–19%, что выше, чем в популяции среднего возраста (4–8%) [50]. С другой стороны, опрос 5302 граждан США старше 60 лет не выявил ассоциации между наличием РА и СД [49].

По нашим данным, частота курения (17,8%) была не-высокой. Но следует отметить, что курение не только ассоциируется с тяжелым течением РА, но и приводит к увеличению риска ИБС и ИМ в 3,5 раза [51, 52].

Заключение. Большинство позитивных по РФ и АЦП больных ранним РА с высокой активностью заболевания имеют высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск, что обусловлено высокой частотой традиционных ФР, субклинических и клинических проявлений заболевания сердечно-сосудистой системы. Снижение риска развития ССО у больных ранним РА возможно только в том случае, если лечение будет направлено на достижение двух целей. Помимо эффективного контроля активности РА требуется тщательный контроль коморбидных состояний. В то же время необходимо проведение дальнейших исследований, учитывающих влияние модификации

образа жизни, БПВП, генно-инженерных биологических препаратов, кардиопрепаратов (антигипертензивной терапии, статинов, антитромбоцитарной терапии, сахароснижающих препаратов и т. д.), хирургических методов лечения ИБС на риск развития ССО у больных РА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [[Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331.]
2. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;4(12):1473–82. DOI: 10.1093/rheumatology/kei012. Epub 2005 Aug 2.
3. Van Dorum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extra articular feature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):862–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10089>.
4. Kitas GD, Erb N. Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(5):607–13. DOI: 10.1093/rheumatology/keg17.
5. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2010–9. DOI: 10.1002/art.10419.
6. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987–1003. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3.
7. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 678–702. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Atherosclerosis at rheumatic diseases.. In: *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 678–702.]
8. Peters MJ, Symmons DP, McCarey DW, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325–31. DOI: 10.1136/ard.2009.113696.
9. Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, et al. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2268–74. DOI: 10.1002/art.23650.
10. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of RA amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med*. 2010;268(6):578–85. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02260.x.
11. Chung CP, Oeser A, Raggi P, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3045–53. DOI: 10.1002/art.21288.
12. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapää ä-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol*. 1999;26(12):2562–71.
13. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2010–9. DOI: 10.1002/art.10419.
14. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year follow up study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2293–9. DOI: 10.1002/art.21204.
15. Lopez-Longo FJ, Oliver-Minarro D, de la Torre I, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(4):419–24. DOI: 10.1002/art.24390.
16. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):402–11. DOI: 10.1002/art.20853.
17. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):412–20. DOI: 10.1002/art.20855.
18. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, et al. No increased occurrence of ischemic heart disease prior to the onset of rheumatoid arthritis: results from two Swedish population-based rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):2861–9. DOI: 10.1002/art.24855.
19. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1601–6. DOI: 10.3899/jrheum.100979. Epub 2011 May 15.
20. Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis: relation with duration of disease. *Singapore Med J*. 2007;48(6):537–42.
21. Arslan S, Bozkurt E, Sari RA, Erol MK. Diastolic function abnormalities in active rheumatoid arthritis evaluation by conventional Doppler and tissue Doppler: relation with duration of disease. *Clin Rheumatol*. 2006;25(3):294–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-005-0014-3>. Epub 2005 Oct 13.
22. Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A, et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:227–9. DOI: 10.1136/ard.59.3.227.

23. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. The increased risk of ventricular diastolic dysfunction and congestive heart failure in patients with rheumatoid arthritis is independent of the duration of the disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(2):132–3. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2005.05.003. Epub 2009 Jul 8.
24. Chatterjee Adhikari M, Guin A, Chakraborty S, et al. Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis as evidenced by measurement of carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilatation: an observational study. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(5):669–75. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.08.003. Epub 2011 Oct 28.
25. Turiel M, Atzeni F, Tomasoni L, et al. Non-invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: a case-control study of early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(7):834–9. DOI: 10.1093/rheumatology/kep082. Epub 2009 May 22.
26. Ahmed HM, Youssef M, Mosaad YM. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29(11):1237–43. DOI: 10.1007/s10067-010-1436-0. Epub 2010 Mar 31.
27. Georgiadis AN, Voulgari PV, Argyropoulou MI, et al. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38(1):13–19. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2007.09.008. Epub 2008 Jan 14.
28. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):R116. DOI: 10.1186/ar2323.
29. Chung CP, Oeser A, Raggi P, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3045–53. DOI: 10.1002/art.21288.
30. Södergren A, Karp K, Boman K, et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R158. DOI: 10.1186/ar3116.
31. Innala L, Moller B, Ljung L, et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4):R131. DOI: 10.1186/ar3442.
32. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(9):1286–98. DOI: 10.1093/rheumatology/ken159. Epub 2008 May 8.
33. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(9):1477–82. DOI: 10.1093/rheumatology/kem169. Epub 2007 Aug 17.
34. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Huizinga TJ, et al. Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1342–5. DOI: 10.1136/ard.2009.124180. Epub 2010 May 14.
35. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment—a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R82. DOI: 10.1186/ar1952. Epub 2006 Apr 28.
36. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al.; f-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R30. DOI: 10.1186/ar2383. Epub 2008 Mar 6.
37. Rizzo M, Spinaz GA, Cesur M, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in drug-naïve patients with early rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2009;207(2):502–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.015. Epub 2009 Jul 8.
38. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):842–5. DOI: 10.1136/ard.62.9.842.
39. Semb AG et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Nov;69(11):1996–2001. DOI: 10.1136/ard.2009.126128.
40. Попкова ТВ, Новикова ДС, Писарев ВВ и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;(3):4–11. [Popkova TV, Novikova DS, Pisarev VV, et al. Risk factors of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;(3):4–11. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1306>.
41. Попкова ТВ, Хелковская АН, Мач ЭС и др. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите. Терапевтический архив. 2007;79(5):9–15. [Popkova TV, Khelkovskaya AN, Mach ES, et al. Cardiovascular pathology in rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2007;79(5):9–15. (In Russ.)]
42. Aho K, Palosuo T, Raunio V, et al. When does rheumatoid disease start? *Arthritis Rheum.* 1985;28(5):485–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780280503>.
43. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, Gabriel SE. Obesity fuels the upsurge in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012. DOI: 10.1002/acr.21660.
44. Ajejanova S, Andersson ML, Hafstrom I. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: A long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res.* 2013;65(1):78–87. DOI: 10.1002/acr.21710.
45. Wasko MC M, Hubert HB, Lingala VB, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA.* 2007;298(2):187–93. DOI: 10.1001/jama.298.2.187.
46. Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res.* 2011;83(4):512–21. DOI: 10.1002/acr.20414.
47. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2114–7. DOI: 10.1136/ard.2009.125476.
48. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):722–32. DOI: 10.1002/art.20878.
49. Simard JF, Mittleman MA. Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes among NHANES III participants aged 60 and older. *J Rheumatol.* 2007;34(3):469–73. Epub 2007 Dec 15.
50. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047–53. DOI: 10.2337/diacare.27.5.1047.
51. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum.* 1996;39(5):732–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390504>.
52. Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(1):49–54. DOI: 10.1186/ar4218.

Прокальцитониновый тест при ревматических заболеваниях

Тарасова Г.М., Белов Б.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А.

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

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

Контакты: Галина Михайловна Тарасова; verizub@gmail.com

Contact: Galina Tarasova; verizub@gmail.com

Поступила 28.03.14

Оценка содержания сывороточного прокальцитонина (ПКТ) представляет большой интерес в ревматологии как для диагностики сопутствующих инфекций, так и при проведении дифференциальной диагностики между активностью ревматического заболевания (РЗ) и текущим инфекционным процессом.

Цель — оценить значимость ПКТ в качестве специфического маркера генерализованной и локальной инфекции у ревматологических пациентов.

Материал и методы. В ходе ретроспективного исследования изучены истории болезни 100 больных, находившихся на стационарном обследовании и лечении в НИИР им. В.А. Насоновой. Концентрацию ПКТ в сыворотке крови определяли количественным электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas E 411 (Roche, Швейцария).

Результаты. Инфекционная патология диагностирована у 41 из 100 пациентов. В 11 случаях инфекционный процесс был генерализованным, в 30 — локальным. У пациентов с генерализованной инфекцией уровень ПКТ в 81,8% случаев превышал 2,0 нг/мл. В группах с локальной инфекцией и без инфекции он был ниже 0,5 мг/мл в 70 и в 84,7% случаев соответственно. Содержание ПКТ в группе с генерализованной инфекцией (3,6 [2,3; 10,5]) было значимо выше, чем у больных с локальной инфекцией (0,24 [0,15; 0,7]; $p=0,004$) и у больных без инфекции (0,15 [0,09; 0,26]; $p=0,0001$). Оно не зависело от активности РЗ. Уровни С-реактивного белка и значения СОЭ в разных группах больных коррелировали с уровнем ПКТ. По данным ROC-анализа, оптимальные значения чувствительности (82%) и специфичности (98%) ПКТ как маркера системной инфекции у больных РЗ отмечались в тех случаях, когда его концентрация составляла $\geq 2,3$ нг/мл.

Выводы. Определение ПКТ несомненно способствует диагностике генерализованных инфекций, а также дифференциальной диагностике системных РЗ и инфекционной патологии.

Ключевые слова: прокальцитониновый тест; ревматические заболевания; генерализованные инфекции; локальные инфекции.

Для ссылки: Тарасова ГМ, Белов БС, Александрова ЕН, Новиков АА. Прокальцитониновый тест при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):387–392.

PROCALCITONIN TEST IN RHEUMATIC DISEASES Tarasova G.M., Belov B.S., Aleksandrova E.N., Novikov A.A.

Estimation of serum procalcitonin (PCT) levels is of great interest in rheumatology in both the diagnosis of coinfections and the differential diagnosis between rheumatic disease activity and the current infectious process.

Objective: to estimate the value of PCT as a specific marker for generalized and local infection in rheumatic patients.

Subjects and methods. A retrospective study investigated the case histories of 100 inpatients examined and treated at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Serum PCT concentrations were determined by a quantitative electrochemiluminescence assay using a Cobas E 411 analyzer (Roche, Switzerland).

Results. Infectious diseases were diagnosed in 41 of the 100 patients. The infectious process was generalized and local in 11 and 30 cases, respectively. In the patients with generalized infection, the level of PCT was more than 2.0 ng/ml in 81.8% of the cases. In the local infection and non-infection groups, it was below 0.5 mg/ml in 70 and 84.7% of cases, respectively. In the generalized infection group, the content of PCT was significantly higher (3.6 [2.3; 10.5]) than in the local infection (0.24 [0.15; 0.7]; $p = 0.004$) and non-infection (0.15 [0.09; 0.26]; $p = 0.0001$) groups. It did not depend on rheumatic disease activity. C-reactive protein (CRP) levels and erythrocyte sedimentation rate (ESR) correlated with PCT concentrations in different patient groups. ROC analysis showed the optimal sensitivity (82%) and specificity (98%) of PCT as a marker of systemic infection only in the rheumatic patients with its concentration of ≥ 2.3 ng/ml.

Conclusion. The determination of PCT is certain to contribute to the diagnosis of generalized infections and the differential diagnosis of systemic rheumatic diseases and infectious ones.

Key words: procalcitonin test; rheumatic diseases; generalized infections; local infections.

Reference: Tarasova GM, Belov BS, Aleksandrova EN, Novikov AA. Procalcitonin test in rheumatic diseases. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):387–392.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-387-392>

Курация больных системными воспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ), протекающими с выраженным лихорадочным синдромом и высокими показателями лабораторной активности, является серьезной проблемой для ревматологов и врачей других специальностей. При этом очень важно исключить сопутствующий инфекционный процесс, что имеет принципиальное значение для лечения и прогноза. В ряде случаев возникает необходимость проведения диффе-

ренциальной диагностики между системным воспалительным РЗ и инфекционным заболеванием, например между системной красной волчанкой (СКВ) и сепсисом.

В связи с этим представляет большой интерес оценка содержания сывороточного прокальцитонина (ПКТ), повышение которого является характерным признаком инфекционного процесса.

В настоящее время ПКТ-тест широко применяется в диагностике сепсиса [1]. Его

результаты также учитываются при решении вопроса о назначении антибиотиков у больных с пневмонией [2], менингитом [3], панкреатитом [4], постоперационным лихорадочным синдромом [5] и др. Работы, посвященные применению ПКТ в ревматологии, немногочисленны, а их результаты нередко противоречивы [6–9].

Цель исследования — оценить значимость ПКТ в качестве специфического маркера генерализованной и локальной инфекции у ревматологических пациентов.

Материал и методы

В ходе ретроспективного исследования изучены истории болезни 100 больных (61 женщина, 39 мужчин в возрасте 4–74 лет), находившихся на стационарном обследовании и лечении в НИИР им. В.А. Насоновой в связи преимущественно с воспалительными РЗ, в том числе с СКВ — 23, ревматоидным артритом (РА) — 15, системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) — 15, спондилоартропатиями — 4, полимиозитом — 3, гранулематозом с полиангиитом (Вегенера) — 3, прочими — 22. В процессе обследования у 15 пациентов РЗ было исключено.

Инфекционная патология диагностирована у 41 (41%) из 100 пациентов. В 11 (11%) случаях инфекционный процесс был генерализованным, в 30 (30%) — локальным. В зависимости от выраженности симптоматики лихорадочно-интоксикационного синдрома локальные инфекции по своему течению разделены на легкие ($n=11$) и тяжелые ($n=19$). Наиболее частыми локализациями инфекционного процесса были нижние дыхательные пути ($n=12$), кожа, слизистые оболочки и мягкие ткани ($n=8$), мочевыделительная система ($n=4$; табл. 1.)

Концентрацию ПКТ в сыворотке крови определяли количественным электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas E 411 (Roshe, Швейцария). За верхнюю границу нормы принимали концентрацию, равную 0,05 нг/мл. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета программ «Статистика». Различия считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Группа больных с генерализованной инфекцией включала 11 человек. Медиана (Ме) уровня ПКТ составила в этой группе 3,6 нг/мл [25-й; 75-й перцентили соответственно 2,3; 10,5]. У 7 пациентов инфекционный процесс развивался на фоне системного РЗ (СКВ — 4, РА — 1, смешанное заболевание соединительной ткани — 1, ювенильный артрит — 1). В 4 случаях в процессе обследования РЗ было исключено и инфекция расценена как основное заболевание. У всех больных данной группы отмечено тяжелое течение болезни с фебрильной лихорадкой, высокими показателями клинической и лабораторной активности, что в значительной степени затрудняло процесс установления диагноза и проведения дифференциальной диагностики.

У всех пациентов с генерализованной инфекцией уровень ПКТ был выше 0,05 нг/мл, а у 9 (81,8%) из 11 он превышал 2,0 нг/мл и колебался от 2,0 до 19,2 нг/мл. При этом максимальное количество значений данного показателя (54,5%) находилось в интервале от 2,0 до 10,0 нг/мл (табл. 2), что, согласно имеющимся рекомендациям (табл. 3), соответствовало высокой вероятности системной бактериальной инфекции или тяжелого сепсиса.

Следует отметить, что у 2 (18,2%) пациентов была выявлена низкая концентрация ПКТ, несмотря на тяжесть и выраженность заболевания: 0,15 нг/мл — у больного с сепсисом и гнойным артритом и 0,49 нг/мл — у больной с инфекционным эндокардитом.

В группе больных с локальной инфекцией ($n=30$) содержание ПКТ составило 0,24 [0,15; 0,7], в подгруппе с локальной инфекцией тяжелого течения ($n=19$) — 0,33 [0,21; 1,02], в подгруппе с легким течением инфекции — 0,16 [0,08; 0,2]. Только у одного пациента с локальной инфекцией легкого течения уровень ПКТ был $<0,05$ нг/мл. Концентрация ПКТ $>0,5$ нг/мл выявлена у 9 (30%) пациентов только при тяжелых формах болезни.

В 21 (70%) случае локальной инфекции уровень ПКТ был $<0,5$ нг/мл, а в 33,3% случаев находился в интервале 0,1–0,25 нг/мл, что, в соответствии с рекомендациями, свидетельствовало об очень низкой вероятности бактериальной инфекции. У 5 больных он находился в интервале 0,05–0,1 нг/мл, еще у 5 — в пределах 0,25–0,5 нг/мл.

Во всех случаях легких инфекций содержание ПКТ было $<0,5$ нг/мл, а 45,5% значений находилось в интервале 0,1–0,25 нг/мл. При тяжелых локальных инфекциях в указанный интервал укладывались только 26,3% показателей. У 9 (47,4%) больных данной группы уровень ПКТ превы-

Таблица 1 Структура инфекций у обследованных больных ($n=100$)

Инфекционные заболевания	Число больных (%)
Генерализованная инфекция	11
Бактериальный сепсис	8
Генерализованная смешанная грибово-бактериальная инфекция	1
Генерализованный туберкулез легких	1
Инфекционный эндокардит	1
Локальная инфекция	30
Тяжелое течение	19
Острая очаговая и полисегментарная пневмония	11
Поражение мягких тканей, кожи и слизистых оболочек:	
кандидозный стоматит тяжелого течения	1
гангрена пальцев стоп	2
флегмона бедра	1
распространенное инфицирование и некроз мягких тканей неба и носоглотки	1
Поражение костей и суставов:	
гнойный моноартрит	1
остеомиелит костей стопы	1
Псевдомембранозный колит	1
Легкое течение	11
Инфекции мочевыводящих путей (острые и обострение хронических)	4
Поражение мягких тканей, кожи и слизистых оболочек:	
инфицированные афты	1
слизистой оболочки полости рта	
гнойный бурсит	1
пролежень	1
Острая бронхопневмония легкого течения	1
Обострение хронического гайморита	1
Аденоидит	1
Острый уретрит	1
Всего	41

Таблица 2 Показатели ПКТ в различных группах больных, n (%)

Уровень ПКТ, нг/мл	Генерализованная инфекция (n=11)	Локальная инфекция			Отсутствие инфекции	
		в целом (n=30)	тяжелая (n=19)	легкая (n=11)	в целом (n=59)	активное РЗ (n=47)
<0,05	–	1 (3,3)	–	1 (9,1)	6 (10,2)	4 (8,5)
0,05–0,1	–	5 (16,7)	2 (10,5)	3 (27,3)	21 (35,6)	16 (34,0)
0,1–0,25	1 (9,1)	10 (33,3)	5 (26,3)	5 (45,5)	17 (28,8)	15 (31,9)
0,25–0,5	1 (9,1)	5 (16,7)	3 (15,8)	2 (18,2)	6 (10,2)	5 (10,6)
0,5–2,0	–	7 (23,3)	7 (36,8)	–	7 (11,9)	6 (12,8)
2,0–10,0	6 (54,5)	–	–	–	2 (3,4)	1 (2,1)
>10,0	3 (27,3)	2 (6,7)	2 (10,5)	–	–	–
Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,6 [2,3; 10,5]*,**	0,24 [0,15; 0,7]*	0,33 [0,21; 1,02]***	0,16 [0,08; 0,2]***	0,15 [0,09; 0,26]**	0,16 [0,1; 0,26]

Примечание. *p=0,004; **p=0,0001; ***p=0,004.

шал 0,5 нг/мл, а 36,8% значений находилось в интервале 0,5–2,0 нг/мл, что соответствовало высокой вероятности локальной бактериальной инфекции, а также возможному наличию системной бактериальной инфекции.

Среди 9 пациентов с локальной инфекцией тяжелого течения в двух случаях (РА, осложнившийся полисегментарной пневмонией, и системная склеродермия с очаговыми некрозами кожи и гангреной пальцев стоп) концентрация ПКТ была очень высокой — 14,3 и 22,6 нг/мл соответственно. У остальных 7 пациентов (пневмония — 4, грибковый стоматит, псевдомембранозный колит, флегмона бедра — по одному случаю каждый) она варьировала от 0,61 до 1,95 нг/мл.

В группе больных (n=59) без признаков вторичной инфекции уровень ПКТ составил 0,15 [0,09; 0,26] нг/мл. 64,4% значений данного показателя находились в интервале 0,05–0,25 нг/мл.

У 9 (15,3%) из 59 пациентов с предполагаемой, но впоследствии не подтвержденной инфекцией содержание ПКТ было >0,5 нг/мл. У 7 больных (системный вариант ЮРА — 4, болезнь Стилла у взрослых, СКВ, лимфома — по одному случаю каждый) оно колебалось от 0,53 до 1,19 нг/мл, у одного — составило 4,2 и еще у одного — 2,24 нг/мл. Повышение концентрации ПКТ до 4,2 нг/мл отмечалось у пациентки с РА на фоне постинфузионной

реакции на введение ритуксимаба без премедикации глюкокортикоидами (ГК). Их не вводили из-за непереносимости метилпреднизолона в анамнезе и отсутствия выраженного обострения РА. Клинические симптомы этой реакции были схожи с симптомами острого инфекционного заболевания: лихорадка до 38,4 °С с ознобом, общая слабость, гипотония. При этом в анализах крови отсутствовали лейкоцитоз (напротив, отмечалась лейкопения до $2,5 \cdot 10^9$ с последующим повышением числа лейкоцитов до $3,9 \cdot 10^9$), сдвиг формулы влево, повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ). Через 2 дня без дополнительных назначений снизилась температура, в течение нескольких дней нормализовалось общее самочувствие. Перед повторным введением ритуксимаба выполнена премедикация дексаметазоном (4 мг), нежелательных реакций не наблюдали.

Вторая пациентка, 19 лет, со значимым повышением уровня ПКТ (2,24 нг/мл), находилась в клинике с диагнозом ЮРА, системный вариант, активность 3-й степени. Проблема дифференциальной диагностики в данном случае заключалась в том, что у больной имелись выраженные системные проявления заболевания (лихорадка до 40,0 °С, гепатоспленомегалия, полисерозит, лимфаденопатия, тромбэндокардит), врожденная патология (открытое овальное окно диаметром 2 мм со сбросом крови слева направо), а также указание в анамнезе на перенесенный инфекционный эндокардит с поражением трикуспидального клапана. Правильный диагноз был поставлен на основании анализа клинической ситуации (развитие симптоматики на фоне отмены метотрексата и ГК), отсутствия очага инфекции при детальном обследовании, отрицательного результата при исследовании на гемокультуру. После возобновления приема метотрексата и метилпреднизолона (с увеличением дозы до 40 мг) клинические и лабораторные симптомы купировались, значения ПКТ нормализовались.

При сравнении показателей ПКТ в трех разных группах выявлено, что в группе с генерализованной инфекцией они были значимо выше, чем у больных с локальной инфекцией (p=0,004) или без инфекции (p=0,0001). Достоверных различий содержания ПКТ в группах больных с локальной инфекцией и без инфекции не выявлено (p=0,9). У больных с тяжелым течением локальной инфекции уровень ПКТ был достоверно выше, чем у больных с легким ее течением (p=0,004).

При анализе значений ПКТ в зависимости от активности РЗ статистически значимых различий не выявлено. Так, в группе больных без инфекции со средней

Таблица 3 Рекомендации по клинической интерпретации результатов определения уровня ПКТ в сыворотке крови [2]

Уровень ПКТ, нг/мл	Интерпретация
≤0,05	Здоровые люди. Бактериальная инфекция отсутствует
0,1–0,25	Вероятность бактериальной инфекции очень мала. Вероятность системной бактериальной инфекции практически отсутствует
0,25–0,5	Возможна локальная бактериальная инфекция. Вероятность системной бактериальной инфекции очень мала
0,5–2	Высокая вероятность бактериальной инфекции. Возможна системная бактериальная инфекция. Рекомендуются повторные определения ПКТ через 6–24 ч
2–10	Высокая вероятность системной бактериальной инфекции. Возможен тяжелый сепсис. Рекомендуется ежедневный контроль уровня ПКТ
>10	Высокая вероятность тяжелого сепсиса. Рекомендуется ежедневный контроль уровня ПКТ

Таблица 4 Распределение больных по группам в зависимости от уровня ПКТ, п (%)

Группы больных	Уровень ПКТ, нг/мл					
	≤0,05 (n=7)	0,05–0,1 (n=26)	0,1–0,25 (n=28)	0,25–0,5 (n=12)	0,5–2,0 (n=14)	>2,0 (n=13)
Генерализованная инфекция	0	0	1 (3,6) ^{***, #}	1 (8,4) [#]	0	9 (69,2) ^{***}
Локальная инфекция	1 (14,3) [*]	5 (19,2) ^{**}	10 (35,7) ^{***}	5 (41,7)	7 (50)	2 (15,4) ^{***}
Отсутствие инфекции	6 (85,7) [*]	21 (80,8) ^{**}	17 (60,7) [#]	6 (50) [#]	7 (50)	2 (15,4) ^{***}

Примечание. *p=0,02; **p<0,0001; ***p=0,004; #p<0,00001; #p=0,03; #p=0,01.

и высокой степенью активности РЗ уровень ПКТ составил 0,16 [0,1; 0,26] нг/мл, с низкой – 0,12 [0,48; 0,13] нг/мл (p>0,1).

Большая часть значений ПКТ ниже 0,05 нг/мл и в интервале 0,05–0,1 нг/мл встречались у пациентов без инфекции (85,7 и 80,8% соответственно) и значительно меньше – у пациентов с локальной инфекцией (14,3 и 19,2% соответственно; p=0,02 и p<0,0001; табл. 4). Случаев генерализованной инфекции в этих диапазонах не зарегистрировано.

В интервале 0,1–0,25 нг/мл показатели пациентов с генерализованной инфекцией (3,6%) встречались достоверно реже, чем у больных с локальной инфекцией (35,7%) или без инфекции (60,7%; p=0,004 и p<0,00001 соответственно). Таким образом, эти результаты совпадают с данными рекомендаций, свидетельствующих о малой вероятности бактериальных инфекций в указанном диапазоне значений ПКТ.

В группе больных со значениями ПКТ 0,25–0,5 нг/мл также отмечены совпадения с рекомендациями, указывающими на возможность локальной бактериальной инфекции (41,7% в нашей группе) и очень малую вероятность системной бактериальной инфекции, встречавшуюся значительно реже (8,4%; p=0,03).

В интервале значений ПКТ 0,5–2,0 нг/мл на нашем материале подтверждается тезис о высокой вероятности бактериальной инфекции (50%), в то же время больных с генерализованной инфекцией в этой группе не было.

Повышение содержания ПКТ >2,0 нг/мл значительно чаще (p=0,01) отмечалось среди наших больных с генерализованными формами инфекций, что полностью соответствует существующим рекомендациям.

Примечательно, что при значениях ПКТ в пределах 0,5–2,0 нг/мл его чувствительность и специфичность как маркера системной бактериальной инфекции составили 81,8 и 84,7% соответственно. Уровень ПКТ >2,0 нг/мл имел ту же чувствительность, но специфичность повысилась до 96,6%.

Значения СРБ и СОЭ в разных группах коррелировали с уровнем ПКТ (табл. 5). В группе больных с генерализованной инфекцией, имеющих самые высокие показатели ПКТ, выявлены максимальные значения СРБ и СОЭ. Различия были статистически значимыми при сопоставлении с больными без признаков инфекции (в том числе с активным РЗ). Отмечалась статистически значимая позитивная корреляция концентрации ПКТ и СОЭ (r=0,997; p<0,01).

Согласно площади под характеристической кривой (ROC-анализ) эффективность определения ПКТ при выявлении системной инфекции является «отличной», локальной – «хорошей», при дифференциации системной инфекции от локальной – «очень хорошей» (табл. 6, рис. 1–3).

Обсуждение

ПКТ был впервые описан в 1984 г. как белок, состоящий из 116 аминокислот и имеющий молекулярную массу 14,5 кДа [10]. Первоначально ПКТ привлекал внимание исследователей в качестве возможного маркера злокачественных новообразований. Впервые данные о повышении концентрации ПКТ в крови при воспалении были получены группой французских военных врачей, которые изучали маркеры острого повреждения легкого у больных с обширными ожогами во время войны

Таблица 5 Значения ПКТ, СРБ и СОЭ в исследуемых группах, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Генерализованная инфекция (n=11)	Локальная инфекция (n=30)	Отсутствие инфекции	
			в целом (n=59)	активное РЗ (n=47)
ПКТ	3,6 [2,3; 10,5] ^{*, **, ***}	0,24 [0,15; 0,7] [*]	0,15 [0,1; 0,26] ^{**}	0,16 [0,1; 0,26] ^{***}
СРБ	165 [117,4; 237,5]	120,5 [55; 148,3] ^{*, **}	58,9 [16,3; 136,5] [#]	70 [20,8; 162] [#]
СОЭ	79 [57,5; 84] ^{***}	45 [38,6; 39] ^{***}	42 [24; 53] ^{***}	42 [29,5; 53] ^{***}

Примечание. *p<0,001; **p=0,001; ***p=0,002; #p=0,003; #p=0,009; #p=0,0002.

Таблица 6 Диагностическое значение определения ПКТ у больных с РЗ

Показатель	Системная инфекция/ без инфекции	Локальная инфекция/ без инфекции	Системная инфекция/ локальная инфекция
ДЧ, %	82	63	73
ДС, %	98	66	93
ППК	0,9	0,7	0,85
ВГН	2,3	0,2	2,3

Примечание. ДЧ – диагностическая чувствительность теста, ДС – диагностическая специфичность теста, ППК – площадь под кривой (ROC-анализ), ВГН – верхняя граница нормы.

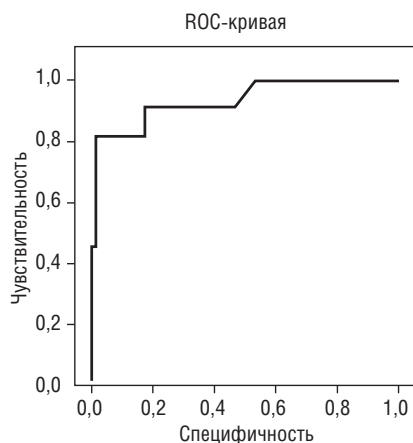


Рис. 1. Системная инфекция/без инфекции. ППК=0,9 (эффективность теста отличная), ДЧ=82%, ДС=98%, ВГН=2,3

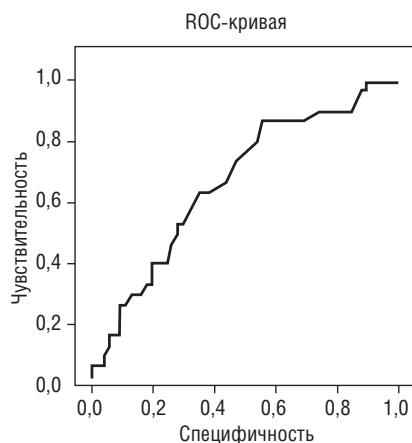


Рис. 2. Локальная инфекция/без инфекции. ППК=0,7 (эффективность теста хорошая), ДЧ=63%, ДС=66%, ВГН=0,2

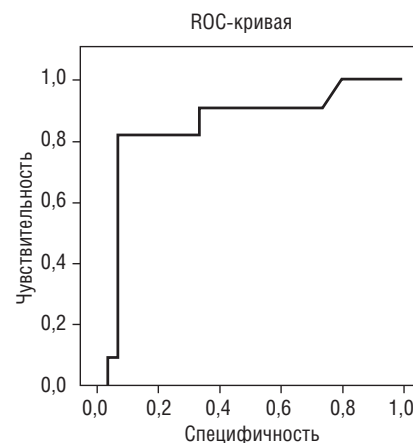


Рис. 3. Системная инфекция/локальная инфекция. ППК=0,85 (эффективность теста очень хорошая), ДЧ=73%, ДС=93%, ВГН=2,3

в Персидском заливе. У многих из этих пациентов концентрация ПКТ была во много раз выше, чем при новообразованиях. Ретроспективный анализ показал, что у больных с наиболее высокими уровнями ПКТ в крови развивались инфекционные осложнения, в том числе сепсис и септический шок [11]. Эти результаты впервые позволили установить взаимосвязь между уровнем ПКТ в крови и наличием системного воспаления.

Впоследствии в разных странах выполнено большое количество работ, в которых изучали роль ПКТ в качестве маркера тяжелой инфекции, а также медиатора системного воспаления.

В настоящее время показано, что ПКТ не является маркером инфекции как таковой, а отражает степень ее генерализации в макроорганизме. Наиболее высокие значения ПКТ наблюдаются при тяжелых системных бактериальных, паразитарных или грибковых инфекциях. У больных с локальными бактериальными или вирусными инфекциями, а также воспалительными заболеваниями неинфекционного генеза содержание ПКТ не превышает 0,1 нг/мл или увеличивается незначительно (до 1,5 нг/мл). Эти данные полностью согласуются с результатами нашего исследования, где уровень ПКТ был значимо повышен ($>2,0$ нг/мл) у большинства (82%) больных с системными инфекциями, а при локальных инфекциях у 70% больных он не превышал 0,5 нг/мл. В отсутствие инфекционного процесса, в том числе и при активном РЗ, концентрация ПКТ была существенно ниже и в большинстве случаев (74,6 и 74,5% соответственно) не превышала 0,25 нг/мл.

Особого внимания заслуживает вопрос о значимости пороговых показателей ПКТ при РЗ. Высокий уровень ПКТ описан (при отсутствии инфекции) при различных РЗ – гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) [12], болезни Кавасаки [13], синдроме Стилла взрослых [14] и др. Учитывая высокие уровни ПКТ у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом, V. Schwenger и соавт. [15] предложили повысить пороговое значение теста до 1 нг/мл для диагностики тяжелых системных инфекций при данном РЗ. В исследовании японских авторов значения ПКТ, составлявшие ≥ 1 нг/мл, имели более высокую специфичность для распознавания сепсиса и были

приемлемы для дифференциальной диагностики системных бактериальных инфекций и воспалительных РЗ [16]. У наших пациентов с активными РЗ в отсутствие инфекционного процесса уровень ПКТ составил 0,16 [0,1; 0,26], однако при системном варианте ЮРА и болезни Стилла значения ПКТ (0,5 [0,15; 0,61]) были выше, чем у остальных пациентов. Данное обстоятельство необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики.

По данным ROC-анализа, оптимальные значения чувствительности (82%) и специфичности (98%) ПКТ в диагностике системной инфекции у больных РЗ соответствовали концентрации ПКТ 2,3 нг/мл, при этом ППК составляла 0,9, что указывает на высокую клиническую информативность теста. Другие отечественные исследователи также делают заключение о возможности применения разных пороговых значений ПКТ при обследовании различных групп пациентов [17]. Результаты систематического обзора литературы и метаанализа 9 проспективных исследований, посвященных оценке клинического значения ПКТ при аутоиммунных заболеваниях, показали высокую эффективность ПКТ-теста для диагностики системной бактериальной инфекции у пациентов с аутоиммунной патологией при использовании порогового уровня ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл [8].

Авторы настоящей статьи полностью согласны с мнением большинства исследователей, которые полагают, что к интерпретации высоких значений ПКТ у больных системными РЗ следует подходить с осторожностью. Вне всякого сомнения, вопросы определения диагностически значимых пороговых значений ПКТ заслуживают дальнейшего изучения в ходе проспективных сравнительных исследований.

Таким образом, определение ПКТ несомненно способствует диагностике генерализованных инфекций, а также дифференциальной диагностике системных РЗ и инфекционной патологии в случаях, протекающих с выраженными клиническими и лабораторными показателями воспалительной активности процесса. Однако результаты определения ПКТ обязательно следует рассматривать в контексте имеющегося клинического симптомокомплекса и данных дополнительных 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. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1996–2003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000226413.54364.36>.
2. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363(9409):600–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15591-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15591-8).
3. Julian-Jimenez A, Flores Chacartegui M, Palomo de los Reyes MJ, Brea-Zubigaray S. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein in the acute meningitis in the emergency department. *Neurologia*. 2013;28(3):189–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2011.09.009>. Epub 2011 Nov 9.
4. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg*. 2007;245(5):745–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000252443.22360.46>.
5. Laifer G, Wasner M, Sendi P, et al. Dynamics of serum procalcitonin in patients after major neurosurgery. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(8):679–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01205.x>.
6. Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases—where are we now? *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Oct;40(2):176–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.10.004>. Epub 2010 Feb 4.
7. Trallero-Araguas E, Selva-O'Callaghan A, Vilardell-Tarres M. Serum procalcitonin levels in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Curr Rheum Rev* 2007;3(2):107–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/157339707780619403>.
8. Wu JY, Lee SH, Shen CJ, et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3034–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34512>.
9. Shen CJ, Wu MS, Lin KH, et al. The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(6):807–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-012-1812-6>. Epub 2013 Jan 21.
10. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett*. 1984;167(1):93–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0014-5793\(84\)80839-X](http://dx.doi.org/10.1016/0014-5793(84)80839-X).
11. Bohuon CA. Brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 2:146–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02900727>.
12. Moosig F, Csernok E, Reinhold-Keller E, et al. Elevated procalcitonin levels in active Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 1998;25(8):1531–33.
13. Okada Y, Minakami H, Tomomasa T, et al. Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *J Infect*. 2004;48(2):199–205. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2003.08.002>.
14. Scire CA, Cavagna L, Perotti C, et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):123–8.
15. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection*. 1998;26(5):274–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02962246>.
16. Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol*. 2008;35(1):114–9.
17. Лапин СВ, Маслянский АЛ, Лазарева НМ и др. Значение количественного определения прокальцитонина для диагностики септических осложнений у больных с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;(1):28–33. [Lapin SV, Maslyanskiy AL, Lazareva NM, et al. The value of quantitative analysis of procalcitonine in diagnostics of septic complications in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013;(1):28–33. (In Russ.)]

Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»)

Таскина Е.А.¹, Алексеева Л.И.¹, Дыдыкина И.С.¹, Подворотова М.М.¹,
Дыдыкина П.С.¹, Петрова Е.В.¹, Раскина Т.А.², Мурадянц А.А.³,
Жугрова Е.С.⁴, Пешехонов Д.В.⁵, Сизиков А.Э.⁶, Сороцкая В.Н.⁷,
Большакова Т.Ю.⁸, Виноградова И.Б.⁹, Дёмин Н.В.¹, Смирнов А.В.¹, Насонов Е.Л.¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; ³Кафедра пропедевтики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁵650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; ⁶117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁷⁻⁹ — учреждения и адреса см. в электронной версии журнала

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

²Department of Internal Propedeutics, Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia;

³Department of Propedeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁴34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ⁵22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029; ⁶1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Contact: Elena Taskina; braell@mail.ru

Поступила 04.02.14

Остеопороз (ОП) при ревматоидном артрите (РА) встречается в 2–3 раза чаще, чем в популяции, однако данные по факторам риска (ФР) его развития при этом заболевании противоречивы.

Цель — изучить ФР развития ОП при РА в рамках многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение».

Материал и методы. В исследование включена 261 женщина (средний возраст 56,7±11,4 года) с РА, у 151 (59%) из них выявлен ОП (1-я группа), у 107 (41%) ОП не было (2-я группа). Всем больным проведено унифицированное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Результаты. При сравнении больных с ОП и без него оказалось, что женщины с ОП были старше (соответственно 59,5±10,8 и 52,9±11,2 года; $p<0,01$), имели большую длительность РА (14,5±9,2 и 11±8,0 года; $p<0,01$), более выраженную функциональную недостаточность по HAQ (1,7±0,8 и 1,4±0,9; $p<0,01$), более высокие значения С-реактивного белка (СРБ) (13,5 [7; 31] и 11 [2,7; 26] мг/л; $p<0,01$), большее количество эрозий (49 [11; 90] и 8 [1; 36]; $p<0,01$) и более выраженное сужение суставных щелей (112 [90; 131] и 77 [51; 102]; $p<0,01$). Женщины с ОП дольше (72 [26,5; 120] и 48 [11; 79,5] мес; $p<0,01$) и чаще получали глюкокортикостероиды (ГК) перорально (65,6 и 38,3%; $p<0,01$) и в виде пульс-терапии (41,2 и 20,4%; $p<0,01$), имели большую суммарную дозу (14,4 [5,4; 24,2] и 7,2 [1,5; 14,4] г; $p<0,01$) и дозу ГК на момент обследования (6,0 [4,0; 8,0] и 5,0 [4,0; 6,0] мг/сут соответственно; $p=0,05$).

Заключение. Наличие ОП при РА коррелирует с возрастом, длительностью РА, нарушением функции суставов, уровнем СРБ, выраженностью рентгенологических изменений, а также с длительностью гормональной терапии и суммарной дозой ГК.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; остеопороз; факторы риска.

Для ссылки: Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Дыдыкина ИС и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):393–397.

RISK FACTORS FOR OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (PRELIMINARY RESULTS ACCORDING TO THE MATERIALS OF THE MULTICENTER PROGRAM «OSTEOPOROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: DIAGNOSIS, RISK FACTORS, FRACTURES, TREATMENT»)

Taskina E.A.¹, Alekseeva L.I.¹, Dydykina I.S.¹, Podvorotova M.M.¹, Dydykina P.S.¹,
Petрова E.V.¹, Raskina T.A.², Muradyants A.A.³, Zhugrova E.S.⁴, Peshekhonov D.V.⁵, Sizikov A.E.⁶,
Sorotskaya V.N.⁷, Bolshakova T.Yu.⁸, Vinogradova I.B.⁹, Dyomin N.V.¹, Smirnov A.V.¹, Nasonov E.L.¹

Osteoporosis (OP) in rheumatoid arthritis (RA) is 2–3 times more common than in the population; however, the data on the risk factors (RFs) of OP in this disease are ambiguous.

Objective: to study RFs for OP in RA within the framework of the multicenter program “Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment”.

Subjects and methods. The trial enrolled 261 women (mean age 56.7±11.4 years) with RA; of them 151 (59%) patients were found to have OP (Group 1) and 107 (41%) were not (Group 2). All the patients underwent unified clinical, laboratory, and instrumental examination.

Results. Comparison of the patients with and without OP showed that the women with OP were older (59.5±10.8 and 52.9±11.2 years, respectively; $p<0.01$) had longer RA duration (14.5±9.2 and 11±8.0 years; $p<0.01$), higher Health Assessment Questionnaire (HAQ) functional disability index scores (1.7±0.8 and 1.4±0.9; $p<0.01$), higher C-reactive protein (CRP) levels (13.5 [7; 31] and 11 [2,7; 26] mg/l; $p<0.01$), a larger number of erosions (49 [11; 90] and 8 [1; 36]; $p<0.01$), and a more marked joint space narrowing (112 [90; 131] and 77 [51; 102]; $p<0.01$). The women with OP received longer (72 [26.5; 120] and 48 [11; 79.5] months; $p<0.01$) and more frequently glucocorticoids (GC) orally (65.6 and 38.3%; $p<0.01$) and as pulse therapy (41.2 and 20.4%; $p<0.01$), had a larger cumulative dose (14.4 [5.4; 24.2] and 7.2 [1.5; 14.4] g; $p<0.01$) and a larger GC dose at their examination (6.0 [4.0; 8.0] and 5.0 [4.0; 6.0] mg/day, respectively; $p=0.05$).

Conclusion. The presence of OP in RA correlates with age, RA duration, articular dysfunction, CRP levels, X-ray change magnitude, hormone therapy duration, and a cumulative GC dose.

Key words: rheumatoid arthritis; osteoporosis; risk factors.

Reference: Taskina EA, Alekseeva LI, Dydykina IS, et al. Risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results according to the materials of the multicenter program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):393–397.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-393-397>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и частым поражением внутренних органов [1]. Он является одним из наиболее распространенных воспалительных ревматических заболеваний: частота РА в общей популяции составляет 1%, а у людей старше 65 лет достигает 3% [2]. Несмотря на значительный прогресс в лечении РА, продолжительность жизни больных существенно ниже, чем в популяции. Это объясняется не только течением самого заболевания, но и его сочетанием с сердечно-сосудистой патологией, развитием серьезных инфекций, амилоидоза и остеопороза (ОП). Последствия ОП в виде переломов тел позвонков и периферических костей обуславливают значительный подъем уровней инвалидности и смертности, что, как следствие, вызывает рост материальных затрат в области здравоохранения. Согласно данным P. von der Recke и соавт. [3], снижение минеральной плотности кости (МПК) на 1 SD (0,4 г/см²) у женщин в ранний период постменопаузы ассоциируется с увеличением смертности на 43% ($p < 0,05$).

У больных РА во всех возрастных группах наблюдается 2–3-кратное увеличение частоты ОП (по данным разных исследований, она колеблется от 15 до 55%) [4–10]. Следует подчеркнуть, что околоостеопороз — хорошо известное раннее проявление РА. Он развивается до образования костных эрозий и является одним из диагностических признаков этого заболевания. Кроме околоостеопороза ОП, уже в первые годы от начала РА происходит генерализованная потеря костной массы. Доказано, что ежегодная потеря МПК у больных с РА более выражена, чем в популяции. Например, в Роттердамском исследовании [11], включавшем 4333 человека без РА в возрасте старше 55 лет, было выявлено снижение МПК через 2 года с момента начала исследования на 0,4% у мужчин и на 0,6% у женщин, а у больных с ранней стадией РА идентичного возраста, согласно исследованию BeSt, МПК в шейке бедра снижалось на 1,4 и 1,5% соответственно уже через год после начала исследования, несмотря на то что все пациенты получали базисную терапию. Рассматривается целый ряд причин увеличения риска ОП при РА. К ним относится хроническое воспаление (приводящее к активации клеточного иммунитета и повышенной продукции провоспалительных цитокинов); снижение функциональной активности больных; активность и длительность РА; негативное влияние на обмен костной ткани ряда лекарственных препаратов, в первую очередь глюкокортикоидов (ГК); гормональные нарушения. Абсолютный и относительный вклад каждого из этих факторов в развитие ОП при РА точно не установлен, данные по факторам риска (ФР) противоречивы. Предполагается, что наиболее важными из них являются тяжелое течение РА и длительная терапия ГК. В то же время существует мало работ, комплексно оценивающих ФР развития ОП при РА, связанные с самим заболеванием. С практической точки зрения представляется важным выяснить наиболее зна-

чимые предикторы снижения МПК, которые могут быть использованы для решения вопроса о проведении профилактики ОП при РА.

Цель исследования — выделить ФР развития ОП при РА.

Материал и методы

Данная работа является фрагментом многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение». В исследовании принимала участие 261 женщина из 7 субъектов Российской Федерации, в возрасте старше 18 лет, с достоверным диагнозом РА (по критериям Американской коллегии ревматологов — ACR — 1987 г.). На каждую больную заполнялась индивидуальная тематическая карта, включающая в себя антропометрические, социально-демографические, анамнестические и клинико-лабораторные данные, традиционные ФР развития ОП, суставной статус, оценку боли в суставах и состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), коморбидные заболевания, анкеты по качеству жизни и функциональному статусу (HAQ). Всем пациенткам была выполнена рентгенография кистей и дистальных отделов стоп. Счет эрозий и сужения суставных щелей произведен по методу Sharp в модификации van der Heijde. Оценка МПК осуществлялась на аппаратах Hologic в поясничном отделе позвоночника, в проксимальном отделе бедренной кости и в дистальном отделе предплечья. Для женщин, находящихся в постменопаузальном и в перименопаузальном периоде, учитывался Т-критерий, у женщин с сохраненным менструальным циклом — Z-критерий. Статистическая обработка материала выполнена с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты

ОП в позвоночнике и/или проксимальном отделе бедра был выявлен у 154 больных РА (1-я группа), 107 пациентов не имели ОП (2-я группа).

В 1-й группе больные были достоверно старше, чем во 2-й (соответственно $59,5 \pm 10,8$ и $52,9 \pm 11,2$ года; $p < 0,0001$), и имели большую длительность РА ($p = 0,001$; табл. 1). Большинство больных в обеих группах были серопозитивны по ревматоидному фактору. Более чем половина пациенток в каждой группе имели выраженные деструктивные изменения на рентгенограммах кистей и стоп. У больных 1-й группы эрозивные изменения костей и сужение щелей суставов были достоверно более значительными, чем во 2-й ($p < 0,0001$). При оценке активности заболевания по DAS28 статистически значимых различий выявлено не было, в обеих группах преобладали пациентки с умеренной активностью (1-я группа — 52,9% и 2-я группа — 57,5%). У больных с ОП определялись более высокие значения С-реактивного белка (СРБ; $p = 0,03$) и отмечалось худшее состояние здоровья по оценке врача ($p < 0,01$) и пациента ($p < 0,01$) по ВАШ, чем в отсутствие ОП. По продолжительности утренней скованности, числу припухших и болезненных суставов, оценке боли по ВАШ

Таблица 1 Клинико-рентгенологическая характеристика больных

Показатель	1-я группа (n=154)	2-я группа (n=107)	p
Возраст, годы, M±δ	59,5±10,8	52,9±11,2	0,0001
Длительность РА, годы, M±δ	14,5±9,2	11,0±8,0	0,001
Число эрозий по Шарпу*	49,0 [10,5; 90,0]	8,0 [1,0; 36,0]	0,0001
Число сужений щелей по Шарпу*	112,0 [90,0; 131,0]	77,0 [51,0; 102,0]	0,00004
Суммарный счет по Шарпу*	168,5 [96,5; 216,5]	93,5 [53,5; 136,5]	0,00001
DAS28, M±δ	4,74±1,2	4,5±1,2	0,1
СРБ, мг/л	13,5 [7; 31,1]	11 [2,7; 26,3]	0,03
ОСЗВ, мм*	50,0 [40,0; 60,0]	42,0 [30,0; 51,0]	0,01
ОСЗП, мм*	52,0 [40,0; 70,0]	48,0 [30,0; 61,0]	0,0002
HAQ, M±δ	1,7±0,8	1,4±0,9	0,001

Примечание. M – среднее значение, δ – стандартное отклонение, ОСЗВ – оценка состояния здоровья врачом, ОСЗП – оценка состояния здоровья пациентом. * – значения представлены в виде Me [25-й; 75-й перцентили].

группы не различались. По внесуставным проявлениям они тоже были сопоставимы.

Функциональные нарушения (ФН) по HAQ в группе с ОП были более выраженными, чем без ОП ($p=0,001$; табл. 1). HAQ > 2,0 балла имели 40,8 и 21,1% женщин в 1-й и 2-й группах соответственно ($p<0,002$). Напротив, низкие значения HAQ (< 1,0 балла) во 2-й группе встречались достоверно чаще чем в 1-й (34,7 и 15,2% соответственно; $p<0,001$). Кроме того, больные 2-й группы вели более активный образ жизни, они чаще посещали бассейн, чем пациенты с ОП (18,0 и 8,8% соответственно; $p=0,03$), и преодолевали > 2 км при прогулке за сутки, тогда как женщины с ОП чаще проходили ≤ 1 км в сутки.

Более 80% больных в обеих группах принимали базисные противовоспалительные препараты. Генно-инженерные биологические препараты получали на момент обследования или в анамнезе 20,8% больных 1-й и 17,7% пациентов 2-й группы, эти различия недостоверны.

Больные с ОП более длительно ($p<0,01$) и чаще получали ГК перорально ($p<0,001$) и в виде пульс-терапии ($p<0,01$), имели большую суммарную дозу ($p<0,01$) и дозу ГК на момент обследования ($p<0,05$), чем пациентки без ОП (табл. 2). Межгрупповых различий по количеству внутрисуставных инъекций ГК как за последний год, так и за весь период заболевания не наблюдалось.

Обсуждение

Роль возраста в развитии ОП у пациентов с РА зафиксирована в большинстве исследований [4, 6, 8, 12]. Т.К. Kvein и соавт. [5] установили, что больные РА старше 60 лет имеют высокий риск возникновения ОП. Мы тоже

получили доказательства наличия ассоциации между более старшим возрастом больных и развитием ОП ($p=0,00003$).

В работах, в которых изучалось влияние длительности РА на МПК, были получены противоречивые результаты. Например, в масштабной работе L. Sinigaglia и соавт. [4] были выявлены различия между женщинами с ОП и без ОП по длительности РА ($p<0,02$). Однако при логистическом анализе на развитие ОП влияли только возраст, менопауза, ФН по HAQ и прием ГК. D. Solomon и соавт. [14] обнаружили корреляцию между МПК в проксимальном отделе бедра и длительностью РА при обследовании 163 женщин постменопаузального возраста со средней длительностью РА 14 лет. Как и в предыдущей работе, по данным многофакторного анализа, на МПК бедренной кости и позвоночника оказывали влияние только возраст и индекс массы тела (ИМТ). Существует ряд работ, где не было получено доказательств взаимосвязи между длительностью РА и риском развития ОП и/или снижением МПК [6]. Напротив, у больных с ранней стадией РА в исследовании M.C. Guler-Yuskel и соавт. [15] при увеличении длительности РА возрастал риск развития ОП и снижения МПК в проксимальном отделе бедра. В работе K.S. Sarkis и соавт. [7] длительность РА у больных с ОП была достоверно больше, чем без ОП. Такие же данные приводят и другие авторы [8, 16]. В нашем исследовании больные с ОП тоже имели большую длительность РА, чем пациентки без ОП ($p=0,001$), что позволило нам рассматривать длительность РА как потенциальный ФР развития ОП. Возможно, такое несоответствие результатов объясняется тем, что увеличение длительности РА ассоциируется с уменьшением МПК

Таблица 2 Гормональная терапия у больных РА с ОП и без него

Показатель	1-я группа (n=154)	2-я группа (n=107)	p
Прием ГК на момент обследования, п (%)	101 (65,6)	41 (38,3)	0,0000
Доза ГК на момент обследования, мг, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,0; 8,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,05
Прием ГК > 3 мес в анамнезе, п (%)	114 (74,0)	55 (51,4)	0,0002
Продолжительность приема ГК, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	72 [26,5; 120]	48 [11; 79,5]	0,01
Суммарная доза ГК, мг, Me [25-й; 75-й перцентили]	14 400 [5400; 24 150]	7200 [1552; 14 400]	0,001
Пульс-терапия, п (%)	63/153 (41,2)	21/103 (20,4)	0,001

и развитием ОП опосредованно, и главную роль в этом играют возраст, ФН и длительный прием ГК.

Часто подчеркивается, что снижение МПК ассоциируется с эрозивно-деструктивными изменениями в кистях и стопах. Предполагают, что эрозивный процесс при РА и развитие ОП служат проявлениями одного патогенетического механизма, где ключевую роль играет дисбаланс между костной резорбцией и костеобразованием. В литературе имеется незначительное количество работ, изучавших взаимосвязь МПК с рентгенологическим индексом Sharp. Так, D.H. Solomon и соавт. [14] выявили корреляцию между количеством эрозий и МПК шейки бедра. Однако при поправке на другие факторы (возраст больного, ИМТ) эта связь утратила свою силу. В проспективном исследовании BeSt [17] было продемонстрировано, что увеличение количества эрозий независимо связано с уменьшением МПК. Наши данные тоже подтверждают, что мере увеличения эрозивно-деструктивных изменений суставов кистей и стоп риск ОП нарастает. Это может быть связано как с нарастанием ФН, так и с большей длительностью и тяжестью РА, что, в свою очередь, рассматривается многими авторами как ФР ОП.

Изучению влияния функционального статуса на МПК у больных РА в последние годы уделяется много внимания и многие авторы считают ФН одним из основных ФР развития ОП [4, 5, 10, 18]. Так, значимая обратная взаимосвязь между МНАQ и уровнем Т-критерия в поясничном отделе позвоночника и бедре выявлена в исследовании CORRONA [18], где собраны данные на 8419 женщин, больных РА. G. Naugeberg и соавт. [6] показали, что значительная ФН по МНАQ является предиктором снижения МПК в проксимальном отделе и шейке бедра. L. Sinigaglia и соавт. [4], наблюдавшие 925 больных РА, чаще выявляли ОП у пациентов, имеющих более выраженную ФН по НАQ. Логистический анализ подтвердил, что НАQ является независимым предиктором развития ОП при РА. Наши данные тоже свидетельствуют о наличии ассоциации между НАQ и ОП, что поддерживает данную точку зрения. Так, у больных РА с ОП выявлялись достоверно более высокие значения НАQ, чем у пациенток без ОП ($p=0,001$).

Ассоциация между наличием ОП и длительностью РА тоже может быть отчасти обусловлена динамикой функционального статуса: чем дольше пациент страдает РА, тем выше риск возникновения суставных деформаций, контрактур, амиотрофий, что способствует развитию ФН. С другой стороны, у больных с ОП чаще имеются переломы, в результате которых пациенты вынуждены длительное время ограничивать физические нагрузки и зачастую находятся в состоянии частичной или полной иммобилизации, что усугубляет ФН.

Некоторые авторы среди ФР развития ОП отмечают и активность РА, определяемую по DAS28. В частности, C. Book и соавт. [10] и M.C. van der Goes и соавт. [12] в своих работах показали, что она является независимым предиктором снижения МПК у больных с ранней стадией РА. В исследовании C.A. Wijbrandts и соавт. [16] была выявлена отрицательная корреляция между DAS28 и МПК в шейке бедра и позвоночнике у больных, длительно страдающих РА. В рандомизированном исследовании B. Tengstrand и соавт. [19] продемонстрирована ассоциация между снижением МПК в области больших вертелов и высокими значениями DAS28. В работе, проведенной в НИИР

им. В.А. Насоновой, связь между МПК и DAS28 выявлена только у женщин до менопаузы. Однако некоторые авторы не подтверждают взаимосвязи между DAS28 и развитием вторичного ОП [5, 7, 14, 15]. Мы тоже не выявили межгрупповых различий по активности РА, в том числе по DAS28. Неоднозначные результаты, полученные разными авторами, могут быть связаны с разными методологическими подходами и принципами формирования групп обследования.

Таким образом, вопрос о взаимосвязи активности РА и ОП требует дальнейшего изучения в крупных контролируемых проспективных рандомизированных исследованиях. Кроме того, во многих работах для оценки активности использовался не сам индекс DAS, а его составляющие, такие как СОЭ, уровень СРБ, число болезненных и припухших суставов. В нашей когорте больных достоверно более высокий уровень СРБ определялся у женщин с ОП, что согласуется с данными других авторов [16].

Роль ГК в развитии ОП установлена в большинстве крупных исследований [4–6, 8]. Т.К. Kvein и соавт. [5] показали, что вероятность развития ОП при РА повышается у больных, принимающих ГК, в 2,91 раза для позвоночника и в 3,05 раза для шейки бедра. В данном исследовании участвовали 394 женщины, средний возраст которых составил $54,8 \pm 11,6$ года. G. Naugeberg и соавт. [13] подтвердили, что текущий прием ГК увеличивает вероятность возникновения ОП в позвоночнике и в бедренной кости в целом, но не в шейке бедра. P. Oelzner и соавт. [9] установили, что суммарная доза ГК является независимым ФР развития ОП у мужчин и женщин постменопаузального возраста, но не у женщин с сохраненным менструальным циклом. Однако существует целый ряд работ, где не показано влияние ГК на МПК, в том числе у больных с ранним РА [12, 17]. В недавно опубликованной работе C.A. Wijbrandts и соавт. [16] выявлено увеличение МПК у больных, принимающих низкие дозы ГК. Мы тоже продемонстрировали связь ГК с ОП. Так, женщины с ОП более длительно и чаще получали ГК перорально и в виде пульс-терапии, имели большую суммарную дозу и дозу ГК на момент обследования по сравнению с больными без ОП.

До сих пор вопрос влияния ГК на МПК остается дискуссионным. С одной стороны, существует мнение, что негативное влияние ГК на МПК связано с их суточной дозой и длительностью приема. С другой стороны, адекватная терапия низкими дозами ГК ассоциируется с менее выраженным снижением МПК, чем лечение высокими дозами, а у некоторых больных показано, что низкие дозы ГК замедляют развитие эрозивного процесса, снижают активность заболевания и улучшают функциональный статус. Несмотря на это большинство авторов придерживаются точки зрения, что не существует «безопасной» дозы ГК, поскольку увеличение риска переломов происходит даже при их назначении в минимальной дозе, так как ГК подавляют процессы костеобразования и увеличивают костную резорбцию.

Заключение

Таким образом, по нашим данным, ОП при РА ассоциируется с возрастом, длительностью болезни, более выраженными рентгенологическими изменениями в суставах, высокими значениями НАQ и СРБ, а также с длительным приемом ГК в больших дозах.

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

- Насонова ВА, Сигидин ЯА. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. Москва: Медицина; 1985. С. 47–58, 146–58. [Nasonova VA, Sigidin YaA. Patogeneticheskaya terapiya revmaticheskikh zabolevanii [Pathogenetic therapy of rheumatic diseases]. Moscow: Meditsina; 1985. P. 47–58, 146–58.]
- Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):917–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10897>.
- Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med.* 1999;106(3):273–8.
- Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(11):2582–9.
- Kvien TK, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(10):805–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.10.805>.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: Results from 394 patients in the Oslo County rheumatoid arthritis register. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):522–30. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3%3C522::AID-ANR7%3E3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3%3C522::AID-ANR7%3E3.0.CO;2-Y).
- Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM, et al. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(4):216–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802009000400007>.
- Savickiene A, Baranauskaite A. Changes in bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Medicina (Kaunas).* 2002;38(2):190–6.
- Oelzner P, Schwabe A, Lehmann G, et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008;28(11):1143–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-008-0576-x>. Epub 2008 Apr 30.
- Book C, Karlsson M, Akesson K, Jacobsson L. Disease activity and disability but probably not glucocorticoid treatment predicts loss in bone mineral density in women with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2008;37(4):248–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740801998747>.
- Burger H, de Laet CE, van Daele PL, et al. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1998;147(9):871–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009541>.
- Van der Goes MC, Jacobs JW, Jurgens MS, et al. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied? *Osteoporos Int.* 2013;24(4):1429–36. DOI: [10.1007/s00198-012-2073-z](http://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2073-z).
- Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: Results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum.* 2002;46(7):1720–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10408>.
- Solomon DH, Finkelstein JS, Shadick N, et al. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1624–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24551>.
- Gü ler-Yü ksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1508–12. DOI: [10.1136/ard.2007.070839](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.070839).
- Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG, et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):373–6. DOI: [10.1136/ard.2008.091611](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.091611).
- Gü ler-Yü ksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(6):823–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.073817>.
- Coulson KA, Reed G, Gilliam BE, et al. Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) registry. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(4):155–60. DOI: [10.1097/RHU.0b013e3181a5679d](http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181a5679d).
- Tengstrand B, Larsson E, Klareskog L, Hafström I. Randomized withdrawal of long-term prednisolone treatment in rheumatoid arthritis: effects on inflammation and bone mineral density. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(5):351–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740701394021>.

Уровень цитокинов у больных ревматоидным артритом: связь с поражением легких

Бестаев Д.В., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Божьева Л.А., Глухова С.И., Насонов Е.Л.

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

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

Контакты: Давид Владимирович Бестаев; davidbestaev@rambler.ru

Contact: David Bestaev; davidbestaev@rambler.ru

Поступила 16.05.14

В основе патогенеза ревматоидного артрита (РА) лежит дисбаланс между продукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, который может способствовать развитию системных проявлений, в частности, интерстициального поражения легких (ИПЛ).

Целью исследования явилось изучение концентрации цитокинов у больных РА с ИПЛ и без него.

Материал и методы. В исследование было включено три группы. В 1-ю вошли 20 больных РА с ИПЛ, во 2-ю — 30 пациентов с РА без ИПЛ и в 3-ю — 28 здоровых доноров. Все пациенты с РА находились на стационарном лечении в НИИР им. В.А. Насоновой. Диагноз РА ставился на основании критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. Концентрацию 27 цитокинов сыворотки крови определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex200 (Bio-Rad, США). Для выявления ИПЛ проводилась компьютерная томография легких на спиральном компьютерном томографе GE Light Speed VCT (с толщиной среза 0,65 мм).

Результаты. Отмечалось достоверное повышение концентрации интерлейкина 5 (ИЛ5), ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ15, эотаксина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерферона γ (ИФН γ), макрофагального белка воспаления 1β , тромбоцитарного фактора роста BB, RANTES, фактора некроза опухоли α у больных РА с ИПЛ и без ИПЛ по сравнению со здоровыми донорами. Концентрации ИЛ4 и ИФН γ -индуцибельного белка при РА с ИПЛ оказались выше, чем в других группах, однако эти различия достигали статистической достоверности только по сравнению со здоровыми донорами ($p=0,04$ и $p=0,001$ соответственно). У больных РА с ИПЛ выявлено значительное повышение уровней ИЛ10, ИФН γ по сравнению с РА без поражения легких и здоровыми донорами ($p=0,008$ и $p=0,0003$; $p=0,0001$ и $p=0,0001$ соответственно). При РА с ИПЛ отмечались более низкие концентрации васкулоэндотелиального фактора роста, чем у здоровых доноров ($p=0,05$).

Выводы. У больных РА с ИПЛ отмечается преобладание Th2 иммунного ответа. Выявленная активация регуляторов «гуморального» антигенспецифического иммунного ответа: ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ10, ИФН γ , обосновывает применение анти-B-клеточной терапии при данном варианте заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; интерстициальное поражение легких; цитокины; мультиплексный анализ.

Для ссылки: Бестаев ДВ, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Уровень цитокинов у больных ревматоидным артритом: связь с поражением легких. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):398–404.

CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: AN ASSOCIATION WITH LUNG INJURY

Bestaev D.V., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Bozhyeva L.A., Glukhova S.I., Nasonov E.L.

The basis for the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) is an imbalance in the production of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, which may favor the development of systemic manifestations, interstitial lung injury (ILI) in particular.

Objective: to study cytokine concentrations in RA patients with and without ILI.

Subjects and methods. The investigation enrolled three groups. Group 1 included 20 RA patients with ILI; Group 2 comprised 30 RA patients without ILI and Group 3 consisted of 28 healthy donors. All the RA inpatients were treated at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. The diagnosis of RA was made on the basis of the 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria. The serum concentrations of 27 cytokines were determined utilizing multiplex xMAP technology with a Bio-Plex200 analyzer (Bio-Rad, USA). Lung computed tomography (CT) with a GE Light Speed VCT spiral CT scanner (with a section thickness of 0.65 mm) was carried out to detect ILI.

Results. As compared with the healthy donors, the RA patients with and without ILI were observed to have significantly elevated concentrations of interleukin 5 (IL-5), IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-15, eotaxin, granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte macrophage colony-stimulating factor, interferon- γ (IFN- γ), macrophage inflammatory protein- 1β , platelet-derived growth factor BB, RANTES, and tumor necrosis factor- α . In the RA patients with ILI, the concentrations of IL-4 and IFN- γ -inducible protein proved to be higher than in the other groups; however, these differences reached statistical significance compared to only the healthy donors ($p = 0.04$ and $p = 0.001$, respectively). The RA patients with ILI were found to have a significant increase in IL-10 and IFN- γ levels as compared to those without ILI and the healthy donors ($p = 0.008$ and $p = 0.0003$; $p = 0.0001$ and $p = 0.0001$, respectively). Vascular endothelial growth factor concentrations were found to be lower in the RA patients with ILI than in the healthy donors ($p = 0.05$).

Conclusion. The RA patients with ILI show a predominance of a Th2 immune response. The found activation of humoral antigen-specific immune response regulators, such as IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, and IFN- γ , substantiates the use of anti-B-cell therapy for this type of the disease.

Key words: rheumatoid arthritis; interstitial lung injury; cytokines; multiplex analysis.

Reference: Bestaev DV, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. Cytokine levels in patients with rheumatoid arthritis: an association with lung injury. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):398–404.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-398-404>

Ревматоидный артрит (РА) — распространенное воспалительное ревматическое заболевание, для которого характерны прогрессирующее течение, формирование деформаций и нарушение функции опорно-двигательного аппарата, а также поражение внутренних органов [1]. В основе патогенеза РА лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные и, нередко, физиологические стимулы. При РА возникает дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с преобладанием синтеза первых над вторыми [2, 3].

Изучение роли цитокинов в развитии внесуставных проявлений (ВП) при РА является актуальной задачей в связи с разработкой и применением в терапевтических целях антагонистов их провоспалительного действия — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [4, 5].

Применение передовых технологий, таких как мультиплексный анализ, дает возможность изучения цитокинового профиля, механизмов патогенеза РА и его ВП [6]. Среди мультиплексных методик наибольшее распространение получила суспензионная технология xMAP, основанная на использовании принципов проточной цитометрии с применением микросфер из полистирола, маркированных красными и инфракрасными флуорофорами [7].

Одним из ВП при РА является интерстициальное поражение легких (ИПЛ). Частота ИПЛ по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) у больных РА достигает 65% [8, 9].

При этом легочный фиброз (ЛФ) можно считать основной проблемой патологии легких, связанной с РА [10].

Хотя значимость воспаления для прогрессирования ЛФ четко не определена, существует мнение, что в большинстве случаев ЛФ индуцируется воспалительным процессом, по крайней мере на начальном этапе [11]. При РА развитие ЛФ во многом обусловлено воспалительными изменениями на протяжении всего периода болезни, тогда как при идиопатическом ЛФ (ИЛФ), на первый план обычно выходят прогрессирующие процессы фиброобразования при отсутствии ярких признаков воспаления [12].

Воспалительные медиаторы играют важную роль в инициации и прогрессировании ЛФ [13].

В биоптатах и сыворотке больных с ЛФ обнаружены повышенные уровни фактора некроза опухоли α (ФНО α). У мышей с гиперэкспрессией данного цитокина в легких развивается прогрессирующий ЛФ. При этом макрофаги и некоторые другие клетки вырабатывают ФНО α в присутствии оксида кремния, асбеста и блеомицина. В клинических исследованиях по изучению возможности применения ингибиторов ФНО α в лечении ИЛФ были выявлены как эффективность на некоторых моделях ЛФ (поскольку ФНО α может ингибировать синтез коллагена в миофибробластах), так и крайне неблагоприятное воздействие на течение заболевания [14].

Подобно ФНО α , интерлейкин 1 β (ИЛ1 β) может способствовать прогрессированию ЛФ, а также вызывать острое легочное повреждение. Интересно, что ЛФ, индуцированный ИЛ1 β , ассоциируется с повышенной экс-

прессией ФНО α . Это позволяет предположить патогенетическую связь между ИЛ1 β - и ФНО α -индуцированными формами фиброза. Под влиянием ИЛ1 β повышается уровень хемокинов нейтрофилов СХС-СХСЛ1 (КС) и СХСЛ2 (МР-2), профиброгенных цитокинов — тромбоцитарного фактора роста (ТФР), трансформирующего фактора роста β 1 (ТрФР β 1) [15]. При этом антагонисты рецепторов ИЛ1 ослабляют профибротическое действие ИЛ1 β [16].

CD4+ Th1- и Th2- клетки играют важную роль в развитии воспалительной/поддерживающей фазы ЛФ. Цитокины, ассоциированные с CD4+ Th1- и Th2-клетками, могут по-разному влиять на процессы фиброгенеза [17].

Сведения о состоянии цитокинового профиля больных РА с ИПЛ в литературе представлены скудно. Исследования по изучению уровня цитокинов чаще проводятся у пациентов с ИФЛ. Результаты этих работ нередко экстраполируются на другие легочные заболевания, для которых также характерно развитие ЛФ. Такая же ситуация наблюдается и с ИПЛ при РА, однако подобная экстраполяция данных не всегда обоснована.

Изучение цитокинового профиля больных РА с ИПЛ может прояснить роль цитокинов в процессах фиброгенеза легких, что дает возможность оптимизировать терапию, направленную непосредственно на причины заболевания. Кроме того, могут быть обнаружены предикторы развития ИПЛ при РА.

Целью исследования явилось изучение концентрации цитокинов у больных РА с ИПЛ и без него.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи были сформированы три группы. В 1-ю вошли 20 больных РА с ИПЛ, во 2-ю — 30 пациентов с РА без поражения легких и в 3-ю — 28 здоровых доноров. Все пациенты с РА находились на стационарном лечении в НИИР им. В.А. Нащоковой. Диагноз РА ставился на основании критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. Все три группы были сопоставимы по полу и возрасту. Большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением РА, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ), антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую воспалительную активность, II–III рентгенологическую стадию, преимущественно II функциональный класс (табл. 1). Активность РА определялась по индексу DAS28.

Концентрацию 27 цитокинов сыворотки крови: ИЛ1 β , ИЛ1 α , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, эотаксина, фактора роста фибробластов 2 (ФРФ2), гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (ГКСФ), гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (ГМКСФ), интерферона γ (ИФН γ), ИФН γ -индуцибельного белка (ИБ10), моноцитарно-хемоаттрактантного белка 1 (МХБ1), макрофагального белка воспаления 1 α (МБВ1 α), макрофагального белка воспаления 1 β (МБВ1 β), ТФР-ВВ, RANTES, ФНО α , васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) — определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex200 (Bio-Rad, США).

Для верификации ИПЛ у больных РА применялась компьютерная томография легких на спиральном компь-

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Параметр	Больные РА с ИПЛ – 1-я группа (n=20)	Больные РА без ИПЛ – 2-я группа (n=30)
Пол: мужчины/женщины, n	6/14	10/20
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	51,2 $\pm$ 10,1	49,4 $\pm$ 11,2
Длительность РА, годы, $M \pm \sigma$	11,8 $\pm$ 7,4	10,7 $\pm$ 6,3
Серопозитивные по РФ, n (%)	16 (80)	23 (77)
Серопозитивные по АЦЦП, n (%)*	17 (85)	17 (81)
DAS28, $M \pm \sigma$	5,76 $\pm$ 1,46	5,12 $\pm$ 1,67
Стадия РА, n (%):		
I	3 (15)	4 (13)
II	9 (45)	13 (43)
III	6 (30)	11 (37)
IV	2 (10)	2 (7)
Функциональный класс, n:		
I	12	16
II	6	11
III	2	3

ютерном томографе GE Light Speed VCT (с толщиной среза 0,65 мм).

Параметры функции внешнего дыхания ФВД: диффузионную способность легких (ДСЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), общую емкость легких (ОЕЛ), ОФВ1/ФЖЕЛ (модифицированный индекс Тиффно) – определяли при помощи бодиплетизмографа MasterScreen Body (ERICH JAEGER, Германия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. При сравнении параметров с нормальным распределением применялся парный t-тест для независимых выборок. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллеса, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (ИР) [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Отмечалось статистически достоверное повышение концентрации ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ15, зотаксина, ГКСФ, ГМ-КСФ, ИФН γ , МБВ1 β , ТФР-ВВ, RANTES, ФНО α у больных РА с ИПЛ и без ИПЛ по сравнению со здоровыми донорами (табл. 2). Концентрация ИЛ4 и ИБ10 при РА с ИПЛ оказалась выше, чем в других группах, однако различия были статистически достоверными только по сравнению со здоровыми донорами ($p=0,04$ и $p=0,001$ соответственно). У больных РА с ИПЛ выявлено значительное повышение уровней ИЛ10, ИФН γ , по сравнению с РА без поражения легких и здоровыми донорами ($p=0,008$ и $p=0,0003$; $p=0,0001$ и $p=0,0001$ соответственно). При РА с ИПЛ отмечались более низкие концентрации ВЭФР, чем у здоровых доноров ($p=0,05$). Уровень RANTES у больных РА с ИПЛ был выше, чем у пациентов без поражения легких ($p=0,03$) и здоровых лиц ($p=0,0001$). Концентрация

ИЛ1 β , ИЛ2, антагониста рецептора ИЛ1 у больных РА с ИПЛ была несколько выше, чем в других группах, однако эти различия статистически недостоверны. У больных РА с ИПЛ и без него концентрация ИЛ13 и ИЛ17 оказалась несколько ниже, чем у здоровых доноров, но эти различия также недостоверны (см. табл. 2).

Для определения чувствительности и специфичности данных цитокинов у больных с ИПЛ при РА проведен ROC-анализ. Построение ROC-кривой дало возможность оценить диагностическую значимость показателей и сравнить их информативность. Наиболее значимую чувствительность и специфичность у больных с ИПЛ при РА демонстрировали ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ12, ИБ10, МБВ1 β , ИФН γ , RANTES (табл. 3).

Площадь под ROC-кривой: у ИЛ5 – 0,79 (95% ДИ 0,70–0,88), ИЛ6 – 0,89 (95% ДИ 0,82–0,95), ИЛ7 – 0,87 (95% ДИ 0,78–0,96), ИЛ8 – 0,92 (95% ДИ 0,86–0,98), ИЛ10 – 0,77 (95% ДИ 0,68–0,85), ИЛ12 – 0,92 (95% ДИ 0,87–0,98), ИБ10 – 0,72 (95% ДИ 0,59–0,85), МБВ1 β – 0,80 (95% ДИ 0,72–0,89), ИФН γ – 0,98 (95% ДИ 0,96–1,0), RANTES – 1,0 (95% ДИ 1,0–1,0); $p=0,001$ – у всех цитокинов.

Наиболее высокую специфичность и чувствительность в группе больных с ИПЛ при РА показали RANTES (соответственно 95 и 100%) ИФН γ (соответственно 95 и 96%) и ИЛ8 (соответственно 91 и 82%). Самую низкую чувствительность имел ИЛ5 – 54%, при довольно высокой специфичности – 85% (см. табл. 3).

Проведен корреляционный анализ базальных концентраций цитокинов с клинико-лабораторными проявлениями у пациентов с ИПЛ при РА до проведения анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ; табл. 4).

Обнаружена положительная корреляция содержания ИЛ1 α и обратная корреляция уровней ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ15, ГМ-КСФ, ИФН γ , ФНО α с наличием системных проявлений РА.

Выявлены статистически достоверные прямые корреляции уровней ИЛ1 β , ИЛ1 α , ИЛ5, ИЛ12, ГКСФ, зотаксина с РФ. Кроме того, показана обратная корреляция концентраций ИЛ4 и АЦЦП, ОЕЛ и уровня МБВ1 β . Индекс Тиффно коррелировал с уровнями ИЛ1 β , ИЛ6, ГМ-КСФ. Отмечалась отрицательная корреляция выраженности изменений легких по данным КТВР и уровней

Таблица 2 Концентрация цитокинов в сыворотке крови, Ме [25-й; 75-й перцентили], пг/мл

Цитокин	Здоровые (группа 3)	Больные РА без ИПЛ (группа 2)	Больные РА с ИПЛ (группа 1)	p		
				гр. 1/гр. 2	гр. 1/гр. 3	гр. 2/гр. 3
ИЛ1β	4,1 [2,6; 4,9]	3,2 [2,2; 11,2]	4,4 [2,04; 11,5]	1,0	1,0	1,0
ИЛ1Pα	145,2 [109,1; 234,4]	291,7 [110,3; 929,5]	372,4 [165,6; 1260,6]	0,2	0,09	0,9
ИЛ2	10,8 [4,9; 14,4]	14,1 [4,4; 33,7]	16,7 [5,5; 47,7]	0,2	0,55	1,0
ИЛ4	2,5 [0,2; 5,8]	3,6 [2,5; 5,3]	4,7 [3,1; 6,6]	0,2	0,04	0,5
ИЛ5	1,5 [0,2; 5,2]	7,3 [3,7; 18,4]	7,5 [2,2; 19,9]	0,002	0,0001	1,0
ИЛ6	6,8 [4,3; 13,1]	44,4 [20,9; 88]	46,7 [25,9; 83,5]	0,001	0,002	1,0
ИЛ7	6,3 [0,5; 19,9]	45,3 [29,7; 83,4]	43,1 [25,8; 75,9]	0,001	0,001	1,0
ИЛ8	12,5 [4,7; 15,9]	34,4 [24,7; 49,6]	70,7 [29,9; 183,8]	0,00001	0,00001	0,20
ИЛ9	34,2 [27,2; 41,7]	25 [14,7; 46,5]	27,7 [12,2; 39,5]	0,0007	0,005	1,0
ИЛ10	13,2 [5,7; 44,5]	366 [19,9; 1112,9]	1071,6 [786,7; 1610,2]	0,0007	0,0001	0,008
ИЛ12	5,6 [2,2; 9,6]	42,3 [21,8; 90,3]	38,8 [18,9; 68,1]	0,00001	0,0001	1,0
ИЛ13	16,7 [9,1; 22,7]	6,9 [4,8; 14,9]	6,7 [5,5; 14,7]	0,1	0,4	1,0
ИЛ15	7,8 [3,9; 19,1]	1,2 [0,3; 5,7]	0,3 [0,3; 5,2]	0,0003	0,002	1,0
ИЛ17	22,9 [4,9; 88,4]	11,2 [3; 21,1]	9,7 [1,7; 27,6]	0,1	0,3	1,0
Эотаксин	88,6 [18,1; 589,9]	308,2 [180,6; 452,1]	393,5 [240; 650,5]	0,04	0,01	0,7
ФРФ2	27,2 [19,8; 42,3]	22,2 [16,5; 31,6]	22,8 [17,6; 39,7]	0,3	1,0	1,0
ГКСФ	12 [2,4; 21,4]	1,3 [1,3; 10,4]	1,3 [1,3; 1,3]	0,006	0,006	1,0
ГМ-КСФ	39,9 [15,4; 56,5]	1,4 [1,4; 1,4]	1,4 [1,4; 1,4]	0,002	0,009	1,0
ИФНγ	175,9 [112,3; 966]	1973,6 [145,8; 5048,5]	5839,9 [3856; 7008,5]	0,01	0,0001	0,0003
ИБ10	349,3 [188,1; 3452]	2234,2 [1671,3; 3638,7]	2924,5 [1757,2; 5708,2]	0,3	0,001	0,7
МХБ1	51,5 [22; 123,6]	28,3 [16,8; 78]	27,5 [17,7; 91,7]	0,3	0,8	1,0
МБВ1α	10,8 [8,9; 16,6]	10,8 [9,4; 14,7]	13,8 [10; 27]	1,0	0,4	0,2
МБВ1β	70,2 [52,2; 99,5]	140,7 [96,4; 187,2]	170,9 [96,3; 292,8]	0,009	0,0003	0,8
ТФР-BB	16 338,8 [5320,5; 56 472,8]	4086,5 [2871,8; 6142,4]	4019,6 [2633,9; 4410,6]	0,0001	0,0002	0,9
RANTES	1809,3 [1802,3; 6169,5]	24 324,3 [15 443,5; 25 759,3]	33 706,1 [22 849,9; 45 875,3]	0,0001	0,0001	0,03
ФНОα	38,9 [21,8; 65,9]	60,9 [35,8; 167,9]	64,2 [39,6; 215,1]	0,004	0,02	1,0
ВЭФР	205,6 [91,1; 313,8]	128,2 [37; 211,9]	105,1 [53,5; 196,1]	0,3	0,05	1,0

ИЛ6, ИЛ9, ФРФ2, ИБ10, МБВ1α. Курение ассоциировалось с повышением уровней ИЛ1β, ИЛ9.

Необходимо отметить, что статистически достоверной корреляции исходных концентраций цитокинов и индекса активности РА DAS28 не обнаружено.

На фоне проводимой терапии РТМ статистически значимых изменений концентраций цитокинов не наблюдалось. Отмечалась тенденция к снижению уровня ряда цитокинов, активно участвующих в иммунопатогенезе РА: ИЛ6, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ17, эотаксина, ИФНγ, ИБ10, МБВ1β, ТФР-BB, ВЭФР, а также ИЛ4, ИЛ5, обладающих профиб-

розным действием. Зафиксировано также незначительное повышение концентраций ФНОα, ИЛ7, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13 (табл. 5).

Обсуждение

Одним из важнейших медиаторов воспаления при РА является ИЛ1. У пациентов с РА отмечается значительное увеличение его содержания в сыворотке крови [18, 19]. Существуют две формы ИЛ1 – ИЛ1α и ИЛ1β. Переход ИЛ1β в активную форму возможен посредством взаимодействия с ИЛ1-конвертирующим фермен-

Таблица 3 Данные ROC-анализа цитокинов у больных с ИПЛ при РА

Цитокин	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точка разделения	Площадь под ROC-кривой	p
ИЛ5	85	54	2,34	0,79 (95% ДИ 0,70–0,88)	0,001
ИЛ6	82	82	15,02	0,89 (95% ДИ 0,82–0,95)	0,001
ИЛ7	82	82	23,87	0,87 (95% ДИ 0,78–0,96)	0,001
ИЛ8	91	82	18,5	0,92 (95% ДИ 0,86–0,98)	0,001
ИЛ10	69	61	23,90	0,77 (95% ДИ 0,68–0,85)	0,001
ИЛ12	83	85	17,43	0,92 (95% ДИ 0,87–0,98)	0,001
ИБ10	71	61	1866,78	0,72 (95% ДИ 0,59–0,85)	0,001
МБВ1β	77	71	93,27	0,80 (95% ДИ 0,72–0,89)	0,001
ИФНγ	95	96	2566,27	0,98 (95% ДИ 0,96–1,0)	0,001
RANTES	95	100	10616	1,0 (95% ДИ 1,0–1,0)	0,001

Таблица 4 Корреляционный анализ базальных уровней цитокинов и клинико-лабораторных проявлений ИПЛ при РА ($p < 0,05$)

Показатель	Отрицательная корреляция (коэффициент корреляции)	Положительная корреляция (коэффициент корреляции)
DAS28	Нет	Нет
Длительность	Нет	Нет
Наличие системных проявлений	ИЛ1 β (-0,7), ИЛ2 (-0,6), ИЛ6 (-0,8), ИЛ10 (-0,5), ИЛ15 (-0,6), ГМ-КСФ (-0,6), ИФН γ (-0,5), ФНО α (-0,5)	ИЛ-1Р α (0,5)
СРБ, мг/л	Нет	Нет
R-СТАД	Нет	Нет
РФ, МЕ/мл	Нет	ИЛ1 β (0,5), ИЛ1Р α (0,5), ИЛ5 (0,5), ИЛ12 (0,5), ГКФ (0,5), зотаксин (0,5)
АЦЦП, ед/мл	ИЛ4 (-0,6)	Нет
ФЖЕЛ, %	Нет	Нет
ОФВ1, %	Нет	Нет
ОЕЛ, %	МБВ1 β (-0,5)	Нет
Индекс Тиффно	Нет	ИЛ1 β (0,5), ИЛ6 (0,5), ГМ-КСФ (0,5)
ДСЛ	Нет	Нет
КТВР	ИЛ6 (-0,6), ИЛ9 (-0,7), ФРФ2 (-0,6), ИБ10 (-0,6) МБВ1 α (-0,5)	Нет
Курение	Нет	ИЛ1 β (0,5), ИЛ9 (0,5)

том ICE (каспаза 1). Активный ИЛ1 β связывается с рецептором ИЛ1. Естественный антагонист рецептора ИЛ1, ИЛ1Р α может препятствовать его связыванию с цитокином.

В нашем исследовании у больных РА не отмечалось существенного повышения концентрации ИЛ1 β по сравнению с контролем. В то же время уровень ИЛ1Р α при РА был выше, чем у здоровых лиц, что, видимо, оказывало влияние на содержание ИЛ1 β . Кроме того, отсутствие существенного повышения провоспалительного ИЛ1 β у больных РА в нашем исследовании, возможно, связано с дефицитом каспазы 1, которая, как известно, кроме активации ИЛ1 β , также участвует в процессах апоптоза. Этот факт может свидетельствовать о нарушении апоптоза у больных РА.

Th2-цитокины ИЛ4, ИЛ5 и ИЛ13 вовлечены в процесс фиброобразования при различных системных воспалительных заболеваниях, в том числе при РА [17]. ИЛ5 может способствовать фиброобразованию в легких посредством рекрутирования эозинофилов, вырабатывающих ТрФР β 1, ТФР и ИЛ13 [20, 21]. ИЛ13 обнаруживается в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) больных ИЛФ, при этом фибробласты демонстрируют повышенную чувствительность к ИЛ13. Экспрессия как ИЛ13, так и его рецептора первого типа ИЛ13Р α 1 коррелирует с тяжестью заболевания. В дополнение к экспрессии рецептора ИЛ13 (гетеродимера, состоящего из ИЛ4Р α и ИЛ13Р α субъединиц), фибробласты экспрессируют рецептор ИЛ13Р α 2, который подавляет ИЛ13/ИЛ13Р α 1-индуцируемый ответ, включая ЛФ [21–23].

У больных РА с ИПЛ в нашем исследовании выявлена активация Th2-иммунного ответа. Уровни ИЛ4 и ИЛ5 у больных с ИПЛ оказались выше, чем в других группах, и в то же время концентрация ИЛ13 у больных РА с ИПЛ и без него была ниже, чем у здоровых лиц. Низкие уровни ИЛ13, вероятно, связаны с гиперэк-

прессией рецептора ИЛ13Р α 2. Экспрессию ИЛ13Р α 2 может индуцировать ИФН γ . Наша работа выявила значительное увеличение концентрации ИФН γ у больных РА с ИПЛ. ИФН γ ингибирует фиброз, подавляя синтез коллагена фибробластами [17]. Кроме того, ИФН γ индуцирует экспрессию ангиостатических ELR-СХС хемокинов (ИБ10), тем самым блокируя потенциальные ангиогенные сигналы [24]. У больных РА с ИПЛ мы выявили статистически значимое повышение концентрации ИБ10, по сравнению со здоровыми людьми. Вместе с тем уровень ВЭФР при РА с ИПЛ оказался ниже, чем в других группах.

В ряде работ показана роль ИЛ17А в патогенезе ЛФ. Повышение уровня данного цитокина обнаружено при исследовании ЖБАЛ у больных с ИЛФ [25, 26]. Экспрессия ИЛ17А ассоциируется со стойкой нейтрофилией [27]. ИЛ17А и ИЛ17РА-зависимый сигналинг играют важную роль в развитии ЛФ под влиянием блеомицина или *Saccharopolyspora rectivirgula* [24, 25]. ИЛ12, наряду с ИЛ23, является важным индуктором ИЛ17А-зависимого фиброза [28]. Развитие фиброза, индуцированного ИЛ17А, зависит от профибротической активности ТрФР β 1, что предполагает совместное участие ИЛ17А и ТрФР β 1 в патогенезе ЛФ. В настоящем исследовании у больных РА с ИПЛ мы обнаружили более низкие уровни ИЛ17, чем в других группах. Вероятно, ИЛ17 не играет существенной роли в развитии ИПЛ при РА.

При РА ФНО α продуцируется макрофагами синовиальной ткани, его концентрация достигает максимума в активной стадии заболевания. Одним из основных патогенетических эффектов ФНО α при РА является увеличение продукции фактора дифференцировки остеокластов — лиганда остеопротегерина (RANKL), отвечающего за резорбцию костной ткани, а также индукцию гиперэкспрессии молекул адгезии, металлопротеиназ, коллагеназ, хемокинов и простагландин [29, 30]. ФНО α обладает профибротическим эффектом [14].

Таблица 5 Изменение концентраций цитокинов у больных РА с ИПЛ за время наблюдения, Ме [25-й; 75-й перцентили], пг/мл

Цитокин	Исходно	Динамика через год
ИЛ1β	4,4 [2,04; 11,5]	2,5 [1,3; 8,9]
ИЛ1Pα	372,4 [165,6; 1260,6]	282,5 [84,3; 753,2]
ИЛ2	16,7 [5,5; 47,7]	12,7 [1,1; 28,4]
ИЛ4	4,7 [3,1; 6,6]	3,7 [2,6; 5,7]
ИЛ5	7,5 [2,2; 19,9]	6,9 [0,7; 24,5]
ИЛ6	46,7 [25,9; 83,5]	27,9 [8,7; 55,5]
ИЛ7	43,1 [25,8; 75,9]	47,7 [18,9; 90,6]
ИЛ8	70,7 [29,9; 183,8]	31,5 [25,6; 48,3]
ИЛ9	27,7 [12,2; 39,5]	13,8 [6,4; 49,9]
ИЛ10	1071,6 [786,7; 1610,2]	1126 [799,7; 1550,1]
ИЛ12	38,8 [18,9; 68,1]	41,5 [16,3; 102,7]
ИЛ13	6,7 [5,5; 14,7]	6,9 [4,4; 12,4]
ИЛ15	0,3 [0,3; 5,2]	0,3 [0,3; 3,2]
ИЛ17	9,7 [1,7; 27,6]	0,8 [0,6; 11,1]
Эотаксин	393,5 [240; 650,5]	319,6 [230,5; 615,8]
ФРФ2	22,8 [17,6; 39,7]	21,9 [11,6; 33,2]
ГКСФ	1,3 [1,3; 1,3]	1,3 [1,3; 1,3]
ГМ-КСФ	1,4 [1,4; 1,4]	1,4 [1,4; 1,4]
ИФНγ	5839,9 [3856; 7008,5]	4693,4 [3711,4; 7942,1]
ИБ10	2234,2 [1671,3; 3638,7]	1598,9 [876,9; 2479]
МХБ1	27,5 [17,7; 91,7]	20,7 [12,5; 37]
МБВ1α	13,8 [10; 27]	11,7 [9,3; 16,2]
МБВ1β	170,9 [96,3; 292,8]	119,7 [80,2; 168,9]
ТФР-ВВ	4019,6 [2633,9; 4410,6]	2982,4 [2205,5; 3727,3]
RANTES	24 324,3 [15 443,5; 25 759,3]	22 169,7 [19 902; 24 753,4]
ФНОα	64,2 [39,6; 215,1]	75,8 [35,8; 160,9]
ВЭФР	128,2 [37; 211,9]	75,7 [36,2; 155,7]

Больные РА с ИПЛ имели достоверно более высокую концентрацию ФНОα, чем пациенты с РА без ИПЛ, а также здоровые лица.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. *Терапевт.* 2004;(5):5–7. [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis as all-medical problem. *Terapevt.* 2004;(5):5–7. (In Russ.)]
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331.]
- 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.]
- Ройт А, Бростофф Дж, Мейл Д. Иммунология. Москва: Мир; 2000. 230 с. [Royt A, Brostoff Dzh, Meyl D. *Immunologiya* [Immunology]. Moscow: Mir; 2000. 230 p.]
- Brennan F, McInnes I. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2008;118(11):3537–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI36389>.
- Kingsmore S. Multiplexed protein measurement: technologies and applications of protein and antibody arrays. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(4):310–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd2006>.
- Новиков АА, Александрова ЕН, Попкова ТВ и др. Роль мультиплексного анализа цитокинов в оценке эффективности ритуксимаба при лечении ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2011;(5):51–7. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Popkova TV, et al. Role of multiplex cytokine analysis in the evaluation of the efficacy of rituximab during treatment for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;(5):51–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-1461>.
- Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, et al. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):897–900. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.9.897>.
- Bilgili A, Ulusoy H, Kuru O, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005;25(6):429–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-004-0472-y>.
- Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2005;127(6):2019–27. DOI:

Участие эотаксина, ГКСФ, ГМ-КСФ, ФРФ2, МБВ1β, ТФР-ВВ, RANTES в патогенезе ИПЛ при РА требует дальнейшего изучения.

Проведение ROC-анализа позволило выделить наиболее значимые для развития ИПЛ при РА цитокины. Особенно высокой чувствительностью и специфичностью обладали ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ12, ИБ10, МБВ1β, ИФНγ, RANTES. Из этой группы цитокинов были выделены три продемонстрировавших максимальную степень специфичности и чувствительности у больных с ИПЛ при РА – RANTES (соответственно 95 и 100%), ИФНγ (соответственно 95 и 96%) и ИЛ8 (соответственно 91 и 82%).

Выявленная в нашем исследовании активация регуляторов «гуморального» антигенспецифического иммунного ответа: ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ10, ИФНγ – обосновывает применение анти-В-клеточной терапии у больных ИПЛ при РА.

Таким образом, у больных РА с ИПЛ мы выявили преобладание Th2-иммунного ответа, однако обнаружена и активация Th1-цитокинов. Эти факты свидетельствуют о необходимости более тщательного изучения баланса между Th-типами иммунного ответа при РА с ИПЛ. Прогресс в изучении роли все большего количества цитокинов, включая ИЛ17, ИЛ18, хемокинов, факторов роста, вовлеченных в развитие аутоиммунного воспалительного процесса, создает предпосылки для лучшего понимания патогенетических механизмов и совершенствования терапии ВП РА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

- <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.6.2019>.
11. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(3):340–46. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3282f798ed.
 12. Thannickal VJ, Toews GB, White ES, et al. Mechanisms of pulmonary fibrosis. *Annu Rev Med*. 2004;(55):395–417. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.55.091902.103810>.
 13. Bringardner BD, Baran CP, Eubank TD, Marsh CB. The role of inflammation in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(2):287–301. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2007.1897>.
 14. Thavarajah K, Wu P, Rhew EJ, et al. Pulmonary complications of tumor necrosis factor-targeted therapy. *Respir Med*. 2009;103(5):661–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.01.002. Epub 2009 Feb 7.
 15. Lappalainen U, Whitsett JA, Wert SE, et al. Interleukin-1 β causes pulmonary inflammation, emphysema, and airway remodeling in the adult murine lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;32(4):311–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2004-0309OC>.
 16. Ortiz LA, Dutreil M, Fattman C, et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:11002–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0704421104>.
 17. Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(8):583–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri1412>.
 18. Dinarello CA. Interleukin-1 β , interleukin-18, and the interleukin-1 β converting enzyme. *Ann NY Acad Sci*. 1998;29(856):1–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb08307.x>.
 19. Hom JT, Bendele AM, Carlson DG. In vivo administration with IL-1 accelerates the development of collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol*. 1998;141(3):834–4.
 20. Fulkerson PC, Fischetti CA, Rothenberg ME. Eosinophils and CCR3 regulate interleukin-13 transgene-induced pulmonary remodeling. *Am J Pathol*. 2006;169(6):2117–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2006.060617>.
 21. Ramalingam TR, Pesce JT, Sheikh F, et al. Unique functions of the type II interleukin 4 receptor identified in mice lacking the interleukin 13 receptor α 1 chain. *Nat. Immunol*. 2008;9:25–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni1544>.
 22. Lupardus PJ, Birnbaum ME, Garcia KC. Molecular basis for shared cytokine recognition revealed in the structure of an unusually high affinity complex between IL-13 and IL-13R α 2. *Structure*. 2010;18(3):332–42. DOI: 10.1016/j.str.2010.01.003.
 23. Wilson MS, Elnekave E, Mentink-Kane M, et al. IL-13R α 2 and IL-10 coordinately suppress airway inflammation, airway hyperreactivity, and fibrosis in mice. *J Clin Invest*. 2007;117(10):2941–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI31546>.
 24. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. CXC chemokines in vascular remodeling related to pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;29(3 Suppl):S67–9.
 25. Simonian PL, Roark CL, Wehrmann F, et al. Th17-polarized immune response in a murine model of hypersensitivity pneumonitis and lung fibrosis. *J Immunol*. 2009;182(1):657–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.182.1.657>.
 26. Wilson MS, Madala SK, Ramalingam TR, et al. Bleomycin and IL-1 β -mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent. *J Exp Med*. 2010;207(3):535–52. DOI: 10.1084/jem.20092121. Epub 2010 Feb 22.
 27. Brodlie M, McKean MC, Johnson GE, et al. Raised interleukin-17 is immunolocalised to neutrophils in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1378–85. DOI: 10.1183/09031936.00067110. Epub 2010 Nov 25.
 28. Hariyawasam HH, Nicholson GC, Tan AJ, et al. Effects of Anti-IL-13 (Novartis QAX576) on Inflammatory Responses Following Nasal Allergen Challenge (NAC). *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:A3642.
 29. Dayer J, Beutler B, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med*. 1985;162(6):2163–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.162.6.2163>.
 30. Bazzoni E, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med*. 1996;334(2):1717–25.

Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция

Кудаева Ф.М., Владимиров С.А., Елисеев М.С.,
Волков А.В., Северинова М.В., Барскова В.Г.

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Сергей Александрович Владимиров;
ser_vlad@mail.ru

Contact:
Sergey Vladimirov;
ser_vlad@mail.ru

Поступила 28.04.14

Цель — дать клиническую характеристику поражения суставов у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (ПФК).

Материал и методы. В исследование включено 68 пациентов с кристалл-верифицированным диагнозом болезни депонирования кристаллов ПФК (43 женщины, 25 мужчин). Средний возраст составил $60,2 \pm 11,8$ года, длительность болезни — $7,5 \pm 6,4$ года. При осмотре определялось наличие артрита и артралгий. Для выявления кристаллов в синовиальной жидкости использовали метод поляризационной микроскопии с компенсатором (Olympus CX31-P). Рентгенография коленных суставов проводилась в переднезадней и боковой проекциях, кистей — в прямой проекции. Ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных и лучезапястных суставов было выполнено на аппарате Voluson-I датчиком GE.

Результаты. Сочетание артрита и артралгий отмечалось у 37 (54%) больных; у 24 (36%) больных были только артралгии, у 7 (10%) — только артрит. Артрит коленных суставов отмечался в 53%, лучезапястных в 15%, голеностопных в 12% и I пястно-фаланговых суставов — в 6% случаев. Острый артрит имел место у 18%, хронический — у 39% больных, частота остеоартроза с кристаллами ПФК составила 43%. По данным УЗИ суставов хондрокальциноз был диагностирован у 94% больных в коленных и у 56% — в лучезапястных суставах. УЗИ достоверно чаще, чем рентгенография, позволяло выявить хондрокальциноз в бессимптомных клинически лучезапястных суставах (у 56 и 17% больных соответственно; $p=0,008$). Кроме того, УЗИ позволило визуализировать синовит в коленных суставах у 88% больных с изолированными артралгиями в них и синовит в лучезапястных суставах у 52% пациентов при отсутствии клинических признаков воспаления в них.

Заключение. Самой частой формой болезни депонирования кристаллов ПФК является остеоартроз. Коленные суставы при данном заболевании вовлекаются наиболее часто. УЗИ суставов — более информативный, по сравнению с рентгенографией, метод для обнаружения хондрокальциноза, УЗИ позволяет также выявить синовит в интактных клинически суставах.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; артрит; артралгия; хондрокальциноз.

Для ссылки: Кудаева ФМ, Владимиров СА, Елисеев МС и др. Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):405–409.

THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE

Kudaeva F.M., Vladimirov S.A., Eliseev M.S., Volkov A.V., Severinova M.V., Barskova V.G.

Objective: to provide the clinical characteristics of joint injury in patients with calcium pyrophosphate crystal (CPC) deposition disease.

Subjects and methods. The trial enrolled 68 patients (43 women, 25 men) with a verified diagnosis of CPC deposition disease. Their mean age was 60.2 ± 11.8 years and disease duration was 7.5 ± 6.4 years. Examination revealed the presence of arthritis and arthralgias. Polarizing microscopy with an Olympus CX31-P compensator was used to detect crystals in synovial fluid. X-ray study of the knee joints was performed in the anteroposterior and lateral projections and that of the hand joints was in the frontal projection, Ultrasonography (USG) of the knee and wrist joints was done using a GE Voluson-I transducer.

Results. A concurrence of arthritis and arthralgias was noted in 37 (54%) patients; 24 (36%) patients had arthralgias only; 7 (10%) had arthritis only. Arthritis affecting the knee, wrist, ankle, and first metacarpophalangeal joints was observed in 53, 15, 12, and 6% of cases, respectively. There was acute arthritis in 18% of the patients and chronic arthritis in 39%; the rate of CPC osteoarthritis was 43%. Joint USG diagnosed knee and wrist joint chondrocalcinosis in 94 and 56% of the patients, respectively. USG could reveal asymptomatic wrist joint chondrocalcinosis significantly more often (in 56 and 17% of the patients, respectively; $p = 0.008$). Besides, USG could visualize synovitis in the knee joints in 88% of the patients with isolated arthralgias in them and synovitis in the wrist joints in 52% of the patients without clinical signs of inflammation in them.

Conclusion. Osteoarthritis is the most common form of CPC deposition disease. Knee joints in this disease are most frequently involved. Joint USG is of more informative value in detecting chondrocalcinosis than X-ray study; USG can also identify synovitis in the intact joints.

Key words: calcium pyrophosphate crystal deposition disease, arthritis, arthralgia, chondrocalcinosis.

Reference: Kudaeva FM, Vladimirov SA, Eliseev MS, et al. The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):405–409.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-405-409>

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПФК) является результатом их накопления в суставном хряще и развивающегося в результате воспаления иммунного характера. В соответствии с классификационными критериями заболевания (McCarty, 1961), диагноз БДПФК основывается на сочетании определенных клинических проявлений и/или наличии рентгенологического феномена хондрокальциноза (ХК) в сочетании с выявлением кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в синовиальной жидкости (СЖ) [1]. По разным данным, частота БДПФК может быть сильно недооценена [2, 3]. Это может быть связано с низкой частотой исследования СЖ на кристаллы у больных с острым или недифференцированным артритом, а также с отсутствием типичных клинических признаков, позволяющих заподозрить БДПФК у пациента.

Клинические проявления БДПФК variabelны и зачастую имитируют другие ревматические болезни. Именно отсутствие четко сформулированного представления о том, каковы клинические проявления БДПФК, привело к некорректному использованию приставки «псевдо-» в описании клинических фенотипов болезни [4]. В 2010 г. экспертный совет Европейской антиревматической лиги (EULAR), с целью создания оптимального алгоритма диагностики заболевания, предложил более конкретную терминологию. Она характеризует различные клинические субтипы БДПФК и включает 4 варианта болезни: лантонический, или бессимптомный, острый артрит, хронический артрит и остеоартроз (ОА) с кристаллами ПФК [5]. Однако возможность практического ее применения пока не изучена и данные о фенотипах заболевания, основанных на градации больных по клиническим проявлениям, крайне скудны. Так, по данным С. Saadeh и соавт. [6], хронический артрит имеет место у 10% больных, а ОА с кристаллами ПФК — в 50% случаев БДПФК. По данным В.Г. Барсковой и соавт. [2], субтип ОА с кристаллами ПФК является наиболее частым при БДПФК, при этом у части пациентов наблюдается сочетание разных фенотипов болезни, к примеру острого артрита и ОА с кристаллами ПФК.

Целью данной работы было дать клиническую характеристику поражения суставов у больных с достоверным диагнозом БДПФК.

Материал и методы

В одномоментное когортное исследование было включено 68 пациентов (43 женщины и 25 мужчин) с достоверным диагнозом БДПФК, которые наблюдались в НИИР им. В.А.Насоновой в период с января 2010 г. по январь 2013 г. Средний возраст включенных в исследование больных составил $60,2 \pm 11,8$ года, длительность болезни — $7,5 \pm 6,4$ года. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения были возраст старше 18 лет и достоверный диагноз БДПФК, критерии исключения — сочетание БДПФК с другими воспалительными заболеваниями суставов (подагрой, ревматоидным артритом, серонегативным спондилоартритом), наличие онкологических заболеваний, беременность у женщин.

Диагноз БДПФК выставлялся в соответствии с критериями заболевания (McCarty), т. е. при наличии кристаллов ПФК в СЖ и признаков ХК по данным

рентгенографии и/или ультразвукового исследования (УЗИ) суставов

При осмотре больных оценивалось наличие артрита (припухлость суставов, определяемая пальпаторно) и артралгий (жалобы больного на боли в суставах).

Исследование СЖ на наличие кристаллов осуществлялось методом поляризационной микроскопии с компенсатором (микроскоп Olympus CX31-P).

Уровень мочевой кислоты определялся с помощью калориметрического фотометрического теста на анализаторе Cobas integra 400 plus.

Рентгенография коленных суставов проводилась в переднезадней и боковой проекциях, кистей — в прямой проекции (на аппарате Stephanix).

УЗИ коленных и лучезапястных суставов было выполнено на аппарате Volusion-I с высокочастотным (12 МГц) датчиком (GE). Ультразвуковым (УЗ) критерием ХК считалась линейная кальцификация в толще гиалинового и фиброзного хряща, аналогичная рентгенологическому феномену. УЗ-критерием гипертрофии синовиальной оболочки (синовита) являлась визуализация гипоехогенной внутрисуставной неподвижной, плохо сжимаемой ткани, дающей доплер-сигнал.

В соответствии с рекомендациями EULAR были выделены 4 варианта БДПФК: лантонический (бессимптомный), острый, хронический артрит и ОА с кристаллами ПФК [5].

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

Результаты

Острый артрит встречался у 18%, хронический — у 39% пациентов, частота ОА с кристаллами ПФК составила 43%.

Клиническая картина БДПФК у пациентов характеризовалась сочетанием артрита и артралгий в различных суставах у 37 (54%), только артралгиями — у 24 (36%), изолированным артритом — у 7 (10%) больных.

На рис. 1 представлена локализация артрита и артралгий у обследованных больных.

Таким образом, наиболее часто встречаемым клиническим признаком заболевания при БДПФК были артралгии преимущественно в крупных (КС, плечевых, голеностопных и ЛЗС) суставах (см. рис. 1).

Наиболее частая локализация артралгий — КС (73%). По данным осмотра артрит также преимущественно локализовался в КС (53%). Артрит и/или артралгии КС встречались у подавляющего большинства — 60 из 68 больных (89%).

Реже встречался артрит ЛЗС (15%), голеностопных суставов (12%) и I ПлФС (6%). У четырех из семи больных с изолированным артритом имел место моноартрит, у трех — олигоартрит. У больных с сочетанием артрита и артралгий ($n=37$) преобладал олигоартикулярный вариант поражения суставов, определяемый в 66% случаев, моноартрит встречался у 23% больных, полиартикулярное поражение — у 11%. Следует отметить, что многие пациенты указывали на полиартралгии, т. е. наличие боли в различных суставах, при этом наиболее часто — в КС, плечевых, ЛЗС, локтевых и голеностопных суставах.

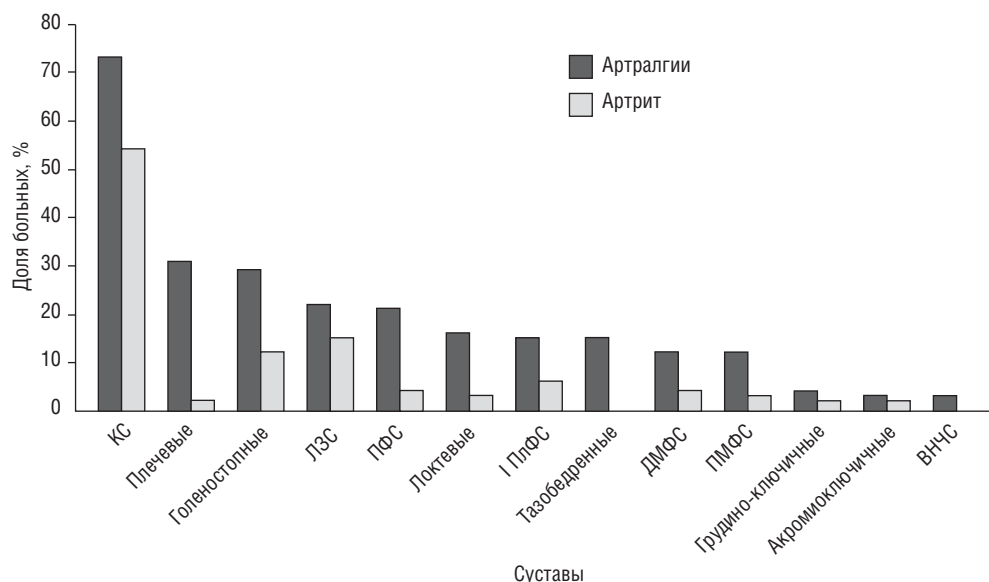


Рис. 1. Локализация артрита/артралгий у больных БДПФК (n=68). КС – коленные суставы, ЛЗС – лумбаляльные суставы, ПФС – проксимальные фаланговые суставы, ПлФС – плюснефаланговые суставы, ДМФС – дистальные межфаланговые суставы, ПМФС – проксимальные межфаланговые суставы, ВНЧС – височно-нижнечелюстные суставы

У 22 из 25 больных (88%) с наличием только артралгий и у четырех из пяти больных без клинических признаков поражения КС в них выявлен синовит при помощи УЗИ. Аналогичным образом, проведение УЗИ ЛЗС позволило выявить синовит более чем в половине случаев у пациентов без клинических признаков воспаления в них (рис. 2).

Информативность рентгенографии суставов для диагностики ХК оказалась сопоставимой как при артрите, так и при артралгиях в КС и ЛЗС.

УЗИ ЛЗС достоверно чаще, чем рентгенография, выявляло ХК у больных без клинических признаков поражения этих суставов (у 56 и 17% больных соответственно; $p=0,008$). Достоверно значимых различий в частоте выявления ХК у больных с клиническими признаками поражения КС и ЛЗС между рентгенографией и УЗИ суставов не наблюдалось.

Обсуждение

В последнее время интерес к кристалл-индуцированным болезням неуклонно растет. Обусловлено это рядом причин, в числе которых не только и не столько рост заболеваемости, сколько повышение уровня осведомленности врачей о данной группе болезней и, соответственно, появление клинической настороженности, совершенствование методов диагностики, разработка новых лекарственных препаратов для их лечения.

На наш взгляд, БДПФК незаслуженно была отнесена на второй план своим «конкурентом» – подагрой, клиническая картина, методы диагностики и принципы терапии которой подробно описаны в литературе. Однако в последние годы ситуация стала меняться. В 2010 г. были предложены новая терминология и 11 ключевых рекомендаций по диагностике БДПФК [5]. По мнению авторов, эти рекомендации позволят улучшить диагностику и понимание болезни. Так, если раньше место БДПФК занимал только выявленный рентгенологически феномен

ХК, зачастую рассматривавшийся как изолированная находка при ОА у пожилых, то по рекомендациям EULAR выявление кристаллов ПФК в СЖ признано «золотым стандартом» диагностики БДПФК. ХК, выявленный при проведении рентгенографии суставов, подтверждает диагноз БДПФК, но отсутствие данного феномена диагноз не исключает [5]. В связи с этим описание клинических симптомов болезни, наряду с визуализацией кристаллов в СЖ, представляется важным для диагностики БДПФК, ведь именно жалобы больного и особенности клинической картины могут позволить заподозрить болезнь и служить отправной точкой для проведения необходимого обследования.

Частота «псевдоподагры», подразумевающей остро возникший моно- или олигоартрит, чаще I ПлФС или КС, способный самостоятельно купироваться, по данным С. Saadeh и соавт. [6], составляет 25%. У наших больных острый артрит I ПлФС или КС встречался с сопоставимой частотой (18%). У 1/3 из них артрит развивался в течение нескольких часов, у остальных – в течение 1–2 дней (при подагре максимальная выраженность клинических признаков артрита развивается, как правило, в течение 12–24 ч) [7] и самостоятельно купировался в период от нескольких дней до 2 нед. Но поскольку клинически острый артрит при подагре и БДПФК, особенно при вовлечении в воспалительный процесс I ПлФС (у 6% обследованных нами больных БДПФК) и в случае нормоурикемии, различить сложно, ключевую роль, на наш взгляд, имеет анализ СЖ на наличие кристаллов моноурата натрия или ПФК методом поляризационной микроскопии.

Хронический артрит, выявленный у 39% наших больных, нередко может напоминать ревматоидный артрит как по клиническим (утренняя скованность, симметричный, иногда эрозивный артрит КС, ПФС, ПМФС), так и по лабораторным проявлениям (повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка). Однако, исходя из классификации

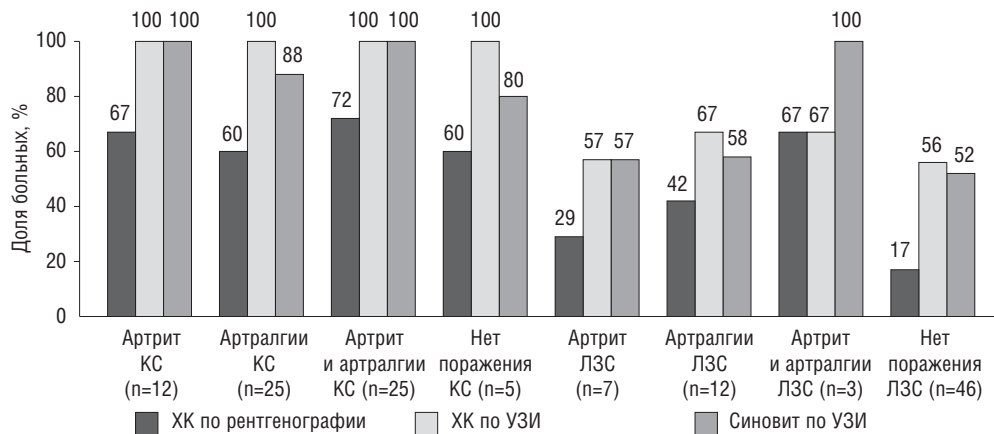


Рис. 2. Частота выявления хондрокальциноза и синовита в КС и ЛЗС лучевыми методами у больных БДПФК (n=68)

McCarty, «псевдоревматоидный» вариант болезни выявляется намного реже — у 5% больных с БДПФК [6]. Отчасти это объясняется тем, что к группе хронического артрита нами были отнесены пациенты не только с «псевдоревматоидной», но и с «псевдонейропатической» и недифференцированной формами, с хроническим артритом при ОА. Объединяющим звеном для группы хронического артрита являлось наличие олиго- или полиартрита длительностью более 3 мес, с вовлечением КС или суставов стоп, рентгенологическими изменениями в виде эрозий и деструкции суставов.

Самой частой формой БДПФК, как по литературным, так и по нашим данным, является ОА с кристаллами ПФК [2, 6]. Клинические симптомы при ОА с кристаллами ПФК и классическом ОА во многом схожи. Роднит эти болезни поражение КС, преимущественно у пожилых женщин, а отличает — выраженность воспалительной реакции в ответ на микрокристаллическое воспаление при БДПФК, а также возможность поражения не совсем характерных для ОА ЛЗС, акромиально-ключичного сустава, среднего и заднего отделов стопы. Этот фенотип наблюдается в 50% случаев БДПФК [6]. У наших пациентов частота ОА с кристаллами ПФК составила 43%, при этом у 75% из них артрит никогда не развивался и артралгии были единственным проявлением болезни.

Одним из важных компонентов нашей работы был анализ возможностей применения УЗИ суставов с целью выявления ХК и воспалительных явлений.

Вопросы лучевой диагностики БДПФК в последние годы активно обсуждаются в литературе. Отмечается, что рентгенография суставов, являясь единственным, по сути, методом визуализации ХК, обладает низкой чувствительностью и специфичностью [7]. Кроме того, частота рентгенологически выявляемого ХК зависит от популяции, исследуемых суставов и локализации депозитов ПФК [8–10]. Важно и то, что именно кристаллы ПФК могут играть доминирующую роль в развитии острого воспаления, и это должно учитываться при диагностике БДПФК, особенно у больных с ОА [11].

Существуют данные о том, что УЗИ обладает высокой чувствительностью и специфичностью для визуализации ХК в суставах [12]. Так, использование УЗ-критериев диагностики ХК, предложенных итальянскими учеными [13], позволило нам выявить этот феномен у 94% наших

пациентов в КС и у 56% — в ЛЗС. При этом рентгенологически ХК был подтвержден лишь у 64 и 24% из них соответственно. Наши данные согласуются с результатами работы G. Filippou и соавт. [14], которые выявили при помощи УЗИ ХК у 98 и 88% пациентов с БДПФК в КС и ЛЗС соответственно.

Поскольку острый и хронический артрит являются основными клиническими признаками БДПФК, диагностическое значение может иметь и наличие воспаления в суставах. УЗИ позволило нам существенно увеличить частоту выявления воспалительных изменений в суставах и обнаруживать синовит даже в клинически интактных суставах. Подобные работы при БДПФК не проводились, однако УЗИ широко и успешно используется у больных ревматоидным артритом, позволяя обнаруживать не только синовит, но и эрозии в «спокойных» суставах [15, 16].

Таким образом, несмотря на многообразие клинических проявлений БДПФК, наиболее часто при данной болезни встречаются признаки поражения КС (артриты и/или артралгии). Острый артрит I ПлФС, или приступ «псевдоподагры», встречается при БДПФК довольно редко, лишь в 6% случаев. В связи с этим роль исследования СЖ на кристаллы сложно переоценить, поскольку именно этот метод является «золотым стандартом» диагностики микрокристаллических артритов. Именно выявление кристаллов ПФК в СЖ у пациентов с ОА может, в ряде случаев, объяснить выраженность и стойкость клинических проявлений и отсутствие эффекта от стандартной терапии. Полученные нами данные доказывают преимущества УЗИ по сравнению с рентгенографией суставов как в отношении диагностики ХК, так и в выявлении «скрытого» синовита — в клинически интактных ЛЗС.

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

- Hollander JL, Jessar RA, McCarty DJ. Synovial analysis: an aid in arthritis diagnosis. *Bull Rheum Dis*. 1961;(12):263–4.
- Кудаева ФМ, Барскова ВГ, Смирнов АВ и др. Сравнение трех методов лучевой диагностики пирофосфатной артропатии. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):55–9. [Kudaeva FM, Barskova VG, Smirnov AV, et al. Comparison of three radiodiagnostic techniques for pyrophosphate arthropathy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):55–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-710>.
- Salaffi F, De Angelis R, Grassi W, et al. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):819–28.
- McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease – 1975. *Arthritis Rheum*. 1976;19(Suppl 3):275–85.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):563–70. DOI: 10.1136/ard.2010.139105.
- Saadah C. Calcium pyrophosphate deposition disease. 2006. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/330936-overview>
- Барскова ВГ, Мукагова МВ, Северинова МВ и др. Диагностика подагры. Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). 2012;5:132–5. [Barskova VG, Mukagova MV, Severinova MV, et al. Gout diagnostics. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (g. Irkutsk)*. 2012;5:132–5. (In Russ.)]
- Utsinger PD, Resnick D, Zvaifler N. Wrist arthropathy in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Arthritis Rheum*. 1975;18(5):485–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780180509>.
- Lothrenoo W, Sukitawut W. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition: a clinical and laboratory analysis of 91 Thai patients. *J Med Assoc Thai*. 1999;82(6):569–76.
- Martinez-Sanchis A, Pascual E. Intracellular and extracellular CPPD crystals are a regular feature in synovial fluid from uninfamed joints of patients with CPPD related arthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2005 Dec;64(12):1769–72. DOI: 10.1136/ard.2005.035386. Epub 2005 Jun 7.
- Liu-Bryan R., Liot F. Monosodium urate and calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystals, inflammation, and cellular signaling. *Joint Bone Spine*. 2005 Jul;72(4):295–302. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.12.010>.
- Filippou G, Frediani B, Gallo A, et al. A «new» technique for the diagnosis of chondrocalcinosis of the knee: sensitivity and specificity of high-frequency ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(8):1126–8. DOI: 10.1136/ard.2007.069344.
- Frediani B, Filippou G, Falsetti P, et al. Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: ultrasonographic criteria proposed. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):638–40. DOI: 10.1136/ard.2004.024109.
- Filippou G, Filippucci E, Tardella M, et al. Extent and distribution of CPP deposits in patients affected by calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease: an ultrasonographic study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov 1;72(11):1836–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202748.
- Осипянц РА, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ и др. Оценка структурных изменений суставов кистей и темпов прогрессирования ревматоидного артрита по данным сонографии. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):132–7. [Osipyants RA, Karateev DE, Panasyuk EYu, et al. Evaluation of the structural changes of the hand joints and the rates of rheumatoid arthritis progression according to ultrasound data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):132–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-639>.
- Wakefield R, Green M, Marzo-Ortega H, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(4):382–5. DOI: 10.1136/ard.2003.007062.

Индекс тяжести у больных системной красной волчанкой

Клюквина Н.Г.¹, Асеева Е.А.², Ломанова Г.В.¹, Ведерникова Е.А.¹

¹Кафедра ревматологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия;
²ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
¹119991, 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, Moscow, Russia
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991
²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Наталья Геннадьевна Клюквина;
kafedrarheum@yandex.ru

Contact:
Natalia Klyukvina;
kafedrarheum@yandex.ru

Поступила 23.04.14

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание с полиорганным поражением и вариабельной симптоматикой. СКВ характеризуется чередованием периодов стабильного состояния (ремиссий) и активных проявлений (обострений). Оценка активности и выявление прогностически неблагоприятных факторов является основной задачей при мониторинге больных СКВ, однако «золотого стандарта» до сих пор не разработано. Существующие методы определяют либо активность СКВ на момент обследования и динамику этого параметра в процессе наблюдения и лечения, либо развитие необратимого повреждения. Оценка индекса тяжести (ИТ) заболевания позволяет совместить в себе все компоненты.

Цель исследования — оценка клинического значения и прогностической информативности ИТ у больных СКВ.

Материал и методы. Проанализировано 146 больных мужского пола с достоверным диагнозом СКВ в возрасте от 15 до 64 лет, наблюдавшихся в течение 15-летнего периода. Больным проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов оценки активности заболевания. Для характеристики течения и исходов СКВ использовались ИТ и индекс повреждения SLICC/ACR Damage Index (SDI). ИТ и индекс повреждения на 1, 5, 10-й годы заболевания анализировались в динамике у 133, 91 и 63 больных соответственно.

Результаты. Выявлены достоверные корреляции между ИТ на момент включения и показателями, отражающими течение и активность СКВ. Анализ динамики ИТ показал, что в течение первых 5 лет болезни максимальное его нарастание наблюдалось у больных с возрастом дебюта СКВ <20 лет. При сочетании СКВ и вторичного антифосфолипидного синдрома отмечалось более выраженное нарастание ИТ по сравнению с больными, которые не имели таких нарушений. Максимально высокие показатели выживаемости отмечены у больных с «ранним» ИТ, равным 0.

Вывод. ИТ является хорошим показателем, отражающим «накопленную» активность заболевания. Он нарастает с увеличением давности заболевания, при этом его увеличение может происходить на любых стадиях болезни. Эта динамика зависит от варианта течения заболевания, сроков установления диагноза, сопутствующей патологии. ИТ хорошо коррелирует с традиционно используемыми при СКВ показателями активности и повреждения, а также частотой обострений заболевания, что свидетельствует о возможности использования ИТ в качестве прогностического маркера.

Ключевые слова: системная красная волчанка; мониторинг больных; оценка активности и повреждения; индекс тяжести; прогноз.

Для ссылки: Клюквина НГ, Асеева ЕА, Ломанова ГВ и др. Индекс тяжести у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):410–416.

SEVERITY INDEX IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Klyukvina N.G.¹, Aseeva E.A.², Lomanova G.V.¹, Vedernikova E.A.¹

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with multiple organ dysfunction and variable symptoms. SLE is characterized by an alternation of the periods of a stable state (remissions) and active manifestations (exacerbations). To assess disease activity and to identify poor predictors are a major task when monitoring patients with SLE; however, its gold standard has not been created so far. The existing methods determine either SLE activity at examination and changes in this indicator during follow-up and treatment or the development of an irreversible damage. Severity index (SI) estimation allows a combination of all components.

Objective: to assess the clinical and prognostic informative values of SI in patients with SLE.

Subjects and methods. One hundred and forty-six male patients aged 15 to 64 years with a valid diagnosis of SLE who had been followed up for 15 years were assessed. The patients underwent conventional clinical, laboratory, and instrumental investigations using the standard methods of disease activity assessment. SI and SLICC/ACR Damage Index (SDI) were used to characterize the course and outcomes of SLE. The SI and SDI were analyzed in 133, 91, and 63 patients over time at 1, 5, and 10 years of the disease, respectively.

Results. Significant correlations were found between the SI on study inclusion and the indices reflecting the course and activity of SLE. Analysis of changes in SLE indicated that its maximum increase during the first 5 years of the disease was observed in patients aged < 20 years at the onset of SLE. The patients who had SLE concurrent with secondary antiphospholipid syndrome showed a more marked SI rise than those without these abnormalities. The highest survival rates were noted in patients with an early SI of 0.

Conclusion. SI is a good indicator reflecting the accumulated activity of the disease. It increases with longer disease duration; moreover, its rise may occur at any disease stages. This trend depends on the form of the disease, the time of diagnosis, and the presence of comorbidity. SI correlates well with the activity and damage indices traditionally used in SLE and with the frequency of exacerbations, suggesting that SI may be used as a prognostic marker.

Key words: systemic lupus erythematosus; patient monitoring; activity and damage assessment; severity index; prognosis.

Reference: Klyukvina NG, Aseeva EA, Lomanova GV, et al. Severity index in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):410–416.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-410-416>

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание с мультиорганным поражением и вариабельным течением [1]. Симптоматика крайне разнообразна, клиническая картина у каждого больного индивидуальна, поэтому СКВ называют «многоликим заболеванием» [2]. Течение СКВ характеризуется у большинства больных чередованием периодов относительно стабильного состояния и рецидивов активности и зачастую непредсказуемо. СКВ ранее считалась фатальным заболеванием, однако в XXI в. на фоне применения современных методов лечения нередко регистрируется развитие полной и стойкой ремиссии. Недавние достижения в лечении значительно увеличили выживаемость больных с наиболее тяжелыми и жизненно опасными проявлениями [3, 4]. В то же время достаточно высок процент необратимого повреждения внутренних органов вследствие как самого заболевания, так и проводимой терапии. Не потеряла своей актуальности проблема снижения продолжительности и качества жизни — у части больных развиваются тяжелые обострения или сопутствующие состояния, приводящие к летальному исходу или стойкой инвалидизации [5]. Краеугольным камнем курации пациентов и разработки новых методов лечения СКВ является мониторинг больных. При этом у ревматологов постоянно возникает необходимость с математической точностью оценивать текущую активность, анализировать течение заболевания и прогнозировать исходы.

За последние 50 лет было разработано более 40 методов оценки активности СКВ. Целесообразность создания таких инструментов была продиктована главным образом необходимостью контролировать эффективность лечения [6]. В настоящее время наиболее часто используются индексы SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) и его модификация SLEDAI-2K; SLAM (Systemic Lupus Activity Measure); ECLAM (European Community Lupus Activity Measure); BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), которые продемонстрировали хорошую корреляцию между собой [7–9]. В России в клинической практике до сих пор с успехом применяется классификация активности СКВ, разработанная академиком В.А. Насоновой [4, 10]. Однако ни одна из существующих систем не является общепринятой. Отсутствие «золотого стандарта» объясняется неоднородностью подходов к оценке активного органного поражения, возможностью существования скрытых изменений

со стороны отдельных органов (что не всегда учитывается при подсчете баллов), «весом» каждого критерия в баллах (в одних шкалах оценивается наличие или отсутствие симптома, а в других — его выраженность) и других факторов (например, технические сложности при обработке шкалы BILAG) [11]. Индексы активности СКВ являются неотъемлемым компонентом при проведении клинических исследований и позволяют оценить эффективность лечения в течение определенного временного промежутка, однако при сравнении различных когорт и проведении долгосрочных наблюдений не всегда оказываются полезны. Достаточно сложно оценить активность заболевания на протяжении всего периода болезни ввиду частых и иногда непродолжительных колебаний активности.

Однако необходимость такой оценки очевидна: в последние годы было показано, что стойкая активность СКВ является значимым предиктором и смертности, и органного повреждения [12, 13]. Важно понимание «бремени активности» на протяжении болезни: оно определяется вовлечением отдельных органов, тяжестью их поражения и продолжительностью активного воспалительного процесса [14, 15].

Заслуживающей внимания попыткой исправить ситуацию представляется предложение использовать «корректируемый» SLEDAI и индекс тяжести (ИТ) СКВ.

D. Ibanez и соавт. [16] первыми предложили оценивать активность заболевания не одномоментно, а на протяжении длительного периода, чтобы тем самым охарактеризовать «тяжесть» течения СКВ. Для этого был проведен анализ течения и исходов заболевания у 575 больных СКВ, период наблюдения которых составил 4594 пациенто-года. Активность СКВ оценивали у каждого больного в среднем во время 23 визитов на протяжении 8 лет. Условиями включения в исследование были наличие как минимум трех визитов к ревматологу и отсутствие перерыва в наблюдении в течение 18 мес. При каждом визите определялся «корректируемый» индекс SLEDAI (AMS — Adjusted Mean SLEDAI) на основании площади под кривой, отражающей динамику активности заболевания с течением времени. Регрессионный анализ выявил, что AMS в данной группе оказался предиктором органного повреждения и поражения коронарных артерий. Несомненно, такой подход позволяет более точно охарактеризовать тяжесть заболевания, но требует как регулярных визитов пациентов, так и наличия достаточного количества свободного времени и определенных математических навыков у исследователей, что не всегда осуществимо в реальной клинической практике.

Более простым методом представляется вычисление ИТ, предложенного J.D. Katz и соавт. [17] около 20 лет назад. При подсчете ИТ учитываются наличие определенных клинических и лабораторных признаков и степень их выраженности за период болезни (табл. 1).

ИТ отличается от индексов активности. Последние представляют собой оценку состояния больного на момент обследования, тогда как ИТ отражает кумулятивную активность заболевания и факт поражения жизненно важных органов и систем, таких как почки и ЦНС. По мнению авторов индекса, он также может оказаться полезным при изучении влияния демографических и социально-экономических факторов на течение СКВ и при сравнении особенностей заболевания в различных груп-

Таблица 1 Определение ИТ СКВ

1 балл	- Самый низкий гематокрит за период болезни — от 30 до 37% - Протеинурия $\geq 2+$ - Самый высокий креатинин за период болезни от 1,3 до 3 ммоль/л - Наличие 4–6 критериев ACR
2 балла	- Наличие поражения ЦНС (эпилепсия или органические мозговые синдромы) - Поражение легких (волчаночный пневмонит, легочные геморрагии, легочная гипертензия) - Снижение гематокрита в течение болезни $< 30\%$ - Повышение креатинина > 3 ммоль/л когда-либо - Диффузный пролиферативный волчаночный нефрит по данным биопсии ≥ 7 критериев ACR

Примечание. ACR — Американская коллегия ревматологов, ЦНС — центральная нервная система.

пах. Нам удалось найти единственную работу, в которой была проведена оценка ИТ СКВ у мужчин и женщин [18]. При сравнении 18 мужчин и 36 женщин, не различавшихся по возрасту, продолжительности заболевания и этнической принадлежности, ИТ у мужчин оказался выше такового у женщин. Больные мужского пола имели более высокую, по сравнению с женщинами, частоту некоторых параметров, входящих в ИТ: протеинурии (78 и 53%), повышения креатинина (50 и 31%), поражения ЦНС (28 и 3%) и легких (11 и 3%). Более 7 критериев ACR за период болезни отмечено у 39% мужчин и 19% женщин. Антитела к кардиолипину и венозные тромбозы у больных СКВ мужского пола регистрировались чаще, чем у женщин (56 и 28%; 31 и 6% соответственно). Сами авторы отмечали, что ввиду небольшого количества больных и ретроспективного анализа группы окончательные выводы делать рано, и идеальным для изучения вопросов полового диморфизма СКВ (в том числе и вариантов заболевания) может считаться только проспективное исследование достаточного числа пациентов, включенных в дебюте заболевания.

Вышеупомянутое исследование не затронуло ряд вопросов. Как соотносился ИТ с традиционно используемыми индексами активности заболевания? Какое прогностическое значение может иметь данный индекс? Позволяет ли ИТ решить вопрос о необходимости изменения или интенсификации терапии?

Располагая достаточно большой группой больных СКВ, прослеженных в течение длительного периода, мы подсчитали ИТ на различных сроках болезни, определили его корреляцию с параметрами активности СКВ и проследили его динамику в течение заболевания.

Материал и методы

Включено 146 больных мужского пола в возрасте от 15 до 64 лет, наблюдавшихся в НИИР им. В.А. Насоновой в течение 15-летнего периода. Все больные соответствовали диагностическим критериям ACR [19, 20]. Длительность заболевания (с момента появления первого симптома) варьировала от 2 до 504 мес (в среднем 84 мес).

Больным проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ определялась по классификации В.А. Насоновой и с использованием индексов SLEDAI-2K и SLAM. Для оценки течения и исходов заболевания использовались ИТ и индекс повреждения SLICC/ACR Damage Index (SDI). ИТ и SDI на 1, 5, 10-й годы заболевания анализировались в динамике у 133, 91 и 63 больных соответственно. Выживаемость больных оценивали по методу Каплана–Мейера. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0, результаты представлены в виде $M \pm SD$, статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Корреляция индекса тяжести с особенностями клинической картины системной красной волчанки на момент включения. На момент включения в группу преобладали больные с ИТ 1–4 балла (73,3%), средний ИТ в целом по группе составлял $3,29 \pm 1,85$ балла. Низкие значения ИТ (0–2 балла) были зарегистрированы

у 52 (35,6%), умеренные (3–5 баллов) — у 74 (50,7%), высокие — у 20 (13,7%) больных. Пациенты с высоким ИТ (6–8 баллов) имели более молодой возраст дебюта заболевания, чем больные с низкими и умеренными значениями ИТ.

Выявлена достоверная корреляция между ИТ на момент включения и показателями, отражающими течение и активность СКВ: возрастом дебюта заболевания ($r = -0,24$; $p < 0,01$), длительностью болезни ($r = 0,19$; $p < 0,05$), числом критериев ACR за период болезни ($r = 0,46$; $p < 0,001$), индексами SLAM ($r = 0,42$; $p < 0,001$), SLEDAI ($r = 0,46$; $p < 0,001$), SLICC ($r = 0,43$; $p < 0,001$), а также числом обострений ($4,23 \pm 2,48$; $r = 0,3$; $p < 0,05$; рис. 1).

Ассоциация «раннего» индекса тяжести с параметрами системной красной волчанки. В первый год заболевания у 58 (39,7%) больных ИТ равнялся 0 (1-я группа), у 61 (41,8%) — 1–2 баллам (2-я группа), у 27 (18,5%) — 3 баллам и более (3-я группа; табл. 2).

Больные с наиболее высокими значениями ИТ (≥ 3 баллов) в первые 12 мес заболевания имели меньшую длительность болезни до установления диагноза, высокую частоту острого течения СКВ, меньшую частоту вторичного АФС (что косвенно отражает редкость хронического течения СКВ в данной группе), более высокие значения индекса повреждения в первый год заболевания и более высокие показатели летальности в дальнейшем.

Динамика индекса тяжести. Согласно имеющимся критериям, ИТ со временем может увеличиваться (что происходит при развитии обострений заболевания и в первую очередь при вовлечении новых органов в патологический процесс) или оставаться неизменным (при развитии стойкой ремиссии СКВ). В нашей группе имели место обе ситуации, при этом увеличение ИТ могло наблюдаться на любых сроках заболевания (табл. 3).

Абсолютное большинство больных в группе получали иммуносупрессивную терапию, направленную на подавление активности заболевания и достижение ремиссии. Это объясняет достаточно большой процент пациентов, у которых в процессе наблюдения ИТ не менялся. Однако в ряде случаев даже на фоне проводимой терапии отмечались обострения и регистрировалось нарастание ИТ, что хорошо согласуется с характерной для СКВ непредсказуемостью течения и возможностью вовлечения новых органов в патологический процесс на любом этапе заболевания. Также следует отметить, что в течение первых 5 лет болезни максимальное нарастание ИТ отмечалось у молодых больных с возрастом дебюта СКВ < 20 лет. При сочетании СКВ и вторичного АФС также отмечалось более выраженное нарастание ИТ за десятилетний период по сравнению с больными СКВ без АФС.

Связь динамики индекса тяжести с параметрами, характеризующими активность и течение заболевания. Мы разделили больных на несколько групп в зависимости от счета ИТ на 1, 5, 10-м годах заболевания и проанализировали ассоциацию динамики ИТ за 5 и 10 лет с некоторыми параметрами, характеризующими СКВ и проводимое лечение (табл. 4 и 5).

У 91 больного проведен анализ на 1-м и 5-м годах заболевания. За этот период ИТ оставался без изменения у 40 (1-я группа), увеличивался на 1–2 балла у 36 (2-я группа) и на 3 балла и более — у 15 больных (3-я группа; см. табл. 4).

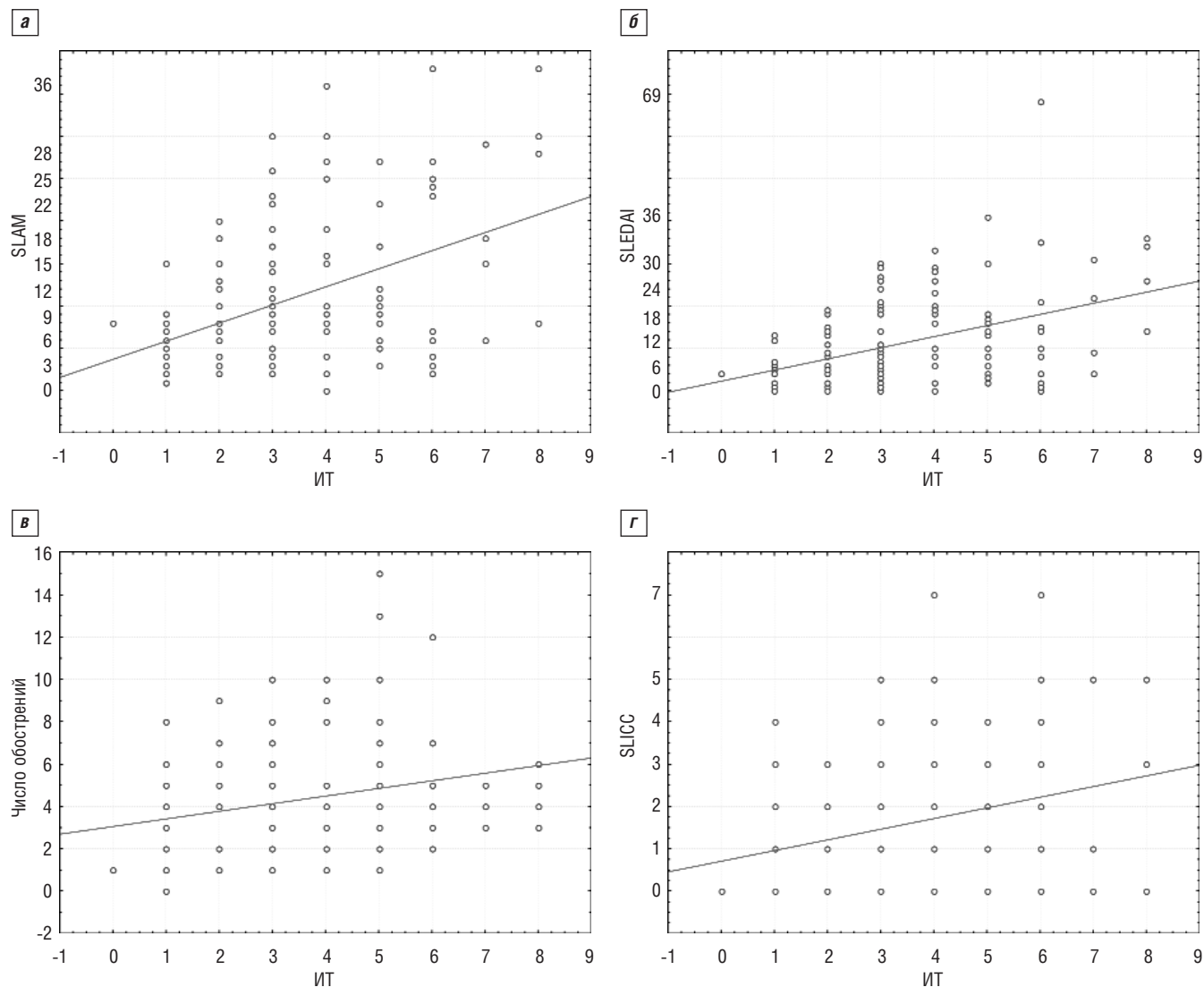


Рис. 1. Корреляция ИТ с показателями активности и особенностями течения СКВ: а – SLAM, б – SLEDAI, в – число обострений, г – SLICC

В среднем по группе за 5 лет ИТ увеличивался на $1,16 \pm 1,36$ балла. Максимальное нарастание ИТ отмечено у более молодых больных. Также у больных 3-й группы (увеличение ИТ на 3 балла и более) отмечены достоверно более высокие показатели летальности и необратимого ор-

ганного повреждения. Кроме того, нарастание ИТ в первые 5 лет заболевания коррелировало с увеличением индекса повреждения за 5 ($r=0,29$) и 10 ($r=0,39$) лет заболевания.

Аналогичный анализ был проведен у 63 больных за 10 лет наблюдения (см. табл. 5).

Таблица 2 Сравнение больных с различными значениями ИТ на ранних сроках СКВ

Показатель	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=61)	3-я группа (n=27)
Возраст, годы, $M \pm SD$	$34,4 \pm 11,3$	$32,0 \pm 11,6$	$32,7 \pm 15,4$
Длительность болезни до установления диагноза, мес, $M \pm SD$	$82,8 \pm 69,6^*$	$15,9 \pm 30,8^*$	$4,6 \pm 3,7^*$
Течение СКВ, n (%):			
острое	3 (5,2)	31 (50,8)	23 (85,2)
подострое	9 (15,5)	10 (16,4)	4 (14,8)
хроническое	46 (79,3)	20 (32,8%)	0
Частота АФС, n (%)	24 (41)*	10 (16,3)	7 (25,9)
Летальность, n (%)	8 (13,8)	10 (16,3)	7 (25,9)
SDI 1-й год, $M \pm SD$	$0,16 \pm 0,4$ (n=57)*	$0,03 \pm 0,18$ (n=56)	$0,55 \pm 0,9$ (n=20)*
SDI 5-й год, $M \pm SD$	$0,6 \pm 0,8$ (n=50)	$0,7 \pm 1,1$ (n=34)	$0,71 \pm 0,75$ (n=7)
SDI 10-й год, $M \pm SD$	$1,19 \pm 1,41$ (n=36)	$1,04 \pm 1,26$ (n=23)	$1,25 \pm 1,25$ (n=4)

Примечание. * – $p < 0,05$; SDI – индекс повреждения, АФС – антифосфолипидный синдром.

Таблица 3 Динамика ИТ у больных СКВ в разные периоды болезни, число больных, n (%)

Временные интервалы	ИТ без изменения	Увеличение ИТ на 1–2 балла	Увеличение ИТ на 3 балла и более
1–5 лет (n=91)	40 (43,9)	39 (39,6)	15 (16,5)
5–10 лет (n=63)	34 (53,9)	19 (30,2)	10 (15,9)
1–10 лет (n=63)	20 (57,1)	9 (25,7)	6 (17,2)

Таблица 4 Характеристика больных с различной динамикой ИТ за первые 5 лет болезни

Признак	1-я группа (ИТ без изменений, n=40)	2-я группа (увеличение ИТ на 1–2 балла, n=36)	3-я группа (увеличение ИТ на 3 балла и более, n=15)
Возраст больных, годы, M±SD	37,8±11,0*	34,4±11,5	30,8±8,6*
Кумулятивная доза ГК, г, M±SD	35,7±28,3	38,0±22,2	31,4±24,9
Использование цитотоксиков, n (%)	19 (47,5)	11 (30,5)	7 (46,6)
Применение аминохинолиновых препаратов, n (%)	15 (37,5)	14 (38,9)	5 (33,3)
Применение ГК внутривенно, n (%)	27 (67,5)	15 (41,6)	11 (73,3)
Сопутствующий АФС, n (%)	13 (32,5)	12 (33,3)	6 (40)
Летальность, n (%)	4 (10)*	3 (8,3)*	6 (40)*
SDI-5, M±SD	0,4±0,59*	0,75±1,02*	1,14±1,17*

Примечание. * – $p < 0,05$, SDI- 5 – индекс повреждения на 5-й год, ГК – глюкокортикоиды.

Таблица 5 Характеристика больных с различной динамикой ИТ за 10 лет

Признак	1-я группа (ИТ без изменений, n=19)	2-я группа (увеличение ИТ на 1–2 балла, n=25)	3-я группа (увеличение ИТ на 3 балла и более, n=19)
Возраст больных, годы, M±SD	38,7±11,7*	41,3±11,4*	34,7±7,06*
Кумулятивная доза ГК, г, M±SD	39,6±28,5	46,5±27,9	39,4±23,4
Использование цитотоксиков, n (%)	7 (36,8)	9 (36)	8 (42,1)
Применение аминохинолиновых препаратов, n (%)	7 (36,8)	9 (36)	7 (36,8)
Применение ГК внутривенно, n (%)	11 (57,8)	14 (56)	13 (68,4)
Сопутствующий АФС, n (%)	4 (21)	11 (44)	10 (52,6)
Летальность, n (%)	1 (5,6)*	0 *	6 (31,6)*
SDI-10, M±SD	0,68±0,88*	1,0±0,86*	1,8±1,58*

Примечание. SDI-10 – значения индекса повреждения через 10 лет.

Наблюдались практически аналогичные ассоциации: при максимальном нарастании ИТ больные были моложе, у них достоверно чаще отмечались летальные исходы и они имели более высокие значения индекса необратимого повреждения. Как уже отмечалось, больные с вторичным АФС при 10-летнем наблюдении демонстрировали более выраженную динамику ИТ. В среднем за 10 лет ИТ у 63 больных увеличился на $1,96 \pm 1,9$ балла, и данное увеличение прямо коррелировало с нарастанием индекса повреждения к 10-му году заболевания (среднее увеличение SDI – $0,98 \pm 1,08$; $r = 0,40$).

Анализ выживаемости больных в зависимости от исходного индекса тяжести. Мы проанализировали выживаемость больных в зависимости от ИТ в первый год заболевания (рис. 2). Максимально высокие показатели выживаемости отмечены у больных с «ранним» ИТ, равным 0 (1-я группа). С наибольшей частотой летальные исходы к 5-му году заболевания встречались в группе больных с исходным ИТ >3 баллов. Таким образом, высокие значения ИТ на первом году болезни можно отнести к прогностически неблагоприятным факторам СКВ. Хорошо известно, что «ранняя летальность» при СКВ (в первые 5 лет от начала болезни) обусловлена в первую очередь активностью заболевания. Составляющие ИТ относятся главным образом к клиническим и лабораторным проявлениям СКВ, поэто-

му полученные нами результаты согласуются с данными других исследований относительно причин летальности больных СКВ.

Обсуждение

Важными параметрами оценки исходов СКВ являются уровень выживаемости, топика и степень необратимого повреждения органов, частота, скорость развития и длительность ремиссии, а также качество жизни [21–24].

В рандомизированных клинических исследованиях, научных работах и при описании клинических ситуаций активность СКВ оценивается главным образом при помощи различных индексов. Наиболее распространенными и широко используемыми являются шкалы SLAM, SLEDAI, ECLAM и BILAG. Наряду с хорошей воспроизводимостью и сопоставимостью, простотой использования этих методов, в них имеется ряд недостатков, лимитирующих их применение для описания течения заболевания. Во-первых, это «вес» показателей, отражающих поражение органов и систем, в различных индексах варьирует, и поэтому, например, активный волчаночный нефрит может оцениваться разным количеством баллов при использовании различных методов. Во-вторых, в пределах одной системы подсчета те же больные с активным волчаночным нефритом могут иметь меньшее число баллов, чем пациен-

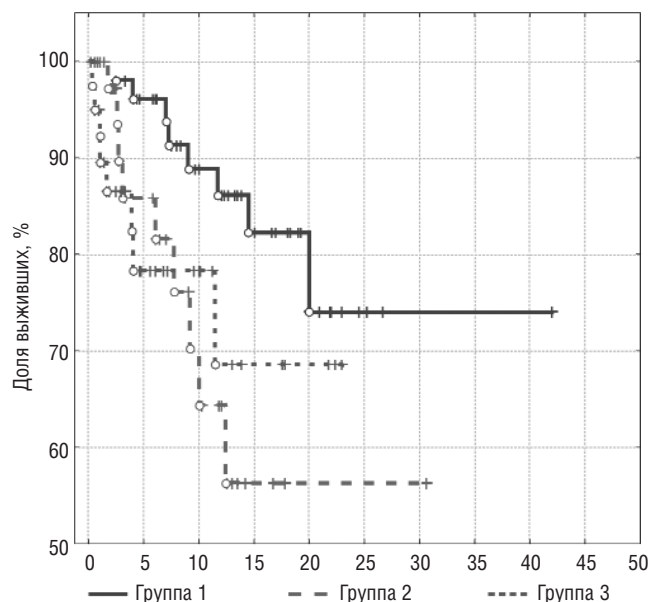


Рис. 2. Выживаемость больных в зависимости от ИТ в первый год заболевания

ты с менее неблагоприятными поражениями кожи и суставов. В-третьих, индексы наиболее чувствительны к изменению активности заболевания рамках когортных исследований эффективности лекарственных препаратов или за короткие периоды наблюдения, плохо характеризуют болезнь в целом при длительных исследованиях [25–27]. Данные недостатки ни в коей мере не умаляют достоинств современных методик подсчета активности СКВ, однако индексы активности не всегда могут быть применимы для характеристики заболевания. Невозможно и неправильно оценивать связь тех или иных состояний, возникновение которых связано с длительностью СКВ (например, атеросклеротическое поражение сосудов или остеопороз) с результатом одномоментного определения активности СКВ при помощи индексов, поскольку исходные показатели для их вычисления, как уже отмечалось, различны по своей значимости и могут снижаться или повышаться за короткий период времени [28–31].

Более адекватным инструментом для описания течения СКВ, на наш взгляд, следует считать ИТ, который представляет собой характеристику «накопленной активности» СКВ за период заболевания и тем самым отражает характер течения болезни. Фактически ИТ представляет собой анализ поражения органов, оценку выраженности симптомов и учитывает развитие обострений с вовлечением новых органов в процессе болезни. В зарубежной лите-

ратуре данный индекс используется крайне редко, упоминаний о таком показателе в отечественной литературе нам не встречалось.

В нашем исследовании ИТ хорошо отражал «накопленную» активность заболевания. Проведенный анализ показал, что ИТ нарастал с увеличением давности СКВ, при этом его рост мог происходить на любых стадиях болезни и зависел от варианта ее течения, сроков установления диагноза, сопутствующей патологии. ИТ хорошо коррелировал с традиционно используемыми при СКВ показателями активности и повреждения, а также с частотой обострений заболевания. В многочисленных работах было показано, что активность СКВ и факт рецидивирования являются хорошими предикторами развития необратимого органного повреждения и неблагоприятных исходов СКВ. Корреляция ИТ с показателями активности и повреждения свидетельствует о возможности использования ИТ в качестве прогностического маркера.

Без сомнения, проведенное исследование ответило не на все вопросы. Во-первых, оно носило частично ретроспективный характер, хотя и следует отметить, что ретроспективный подсчет ИТ достаточно легко осуществить за счет простоты метода оценки и четких дефиниций. Во-вторых, ретроспективный характер исследования не позволил нам провести детальный анализ иммуносупрессивной терапии, хотя мы и учитывали применение ГК, цитотоксиков и аминохинолиновых производных. В-третьих, нами регистрировался только сам факт развития рецидивов заболевания, без разделения на умеренные и тяжелые обострения. Кроме того, группа из 60 больных (даже при анализе 10-летней динамики) представляется недостаточной для корректной оценки прогностической значимости ИТ.

Полученные результаты в первую очередь отражают целесообразность использования ИТ для характеристики течения СКВ. Возможно, изучение ИТ в длительном проспективном исследовании позволит определить его место и значимость как маркера исхода СКВ, а также обеспечить подходы к изучению эффективности терапевтических схем.

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 статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации по ревматологии. 2-е издание, исправленное и дополненное. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429–81. [Nasonov EL, editor. *Klinicheskie rekomendatsii po revmatologii* [Clinical recommendations about rheumatology]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429–81.]
2. Mosca M, Bombardieri S. Disease-specific quality indicators, guidelines, and outcome measures in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(6 Suppl 47):107–13.
3. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012;50(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: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1174>.
4. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки. Современная ревматология. 2013;(3):33–40. [Aseeva EA, Solovyev SK, Nasonov EL. Genetically engineered biological agents in therapy for systemic lupus erythematosus.

- Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*. 2013;(3):33–40. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-11>.
5. Асеева ЕА, Амирджанова ВН, Лисицына ТА, Завальская МВ. Качество жизни у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):324–31. [Aseeva EA, Amirdzhanova VN, Lisitsyna TA, Zavalskaya MV. Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):324–31]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1508>.
 6. Hag I, Isenberg DA. How does one assess and monitor patients with systemic lupus erythematosus in daily clinical practice? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(2):181–94. DOI: [10.1053/berh.2001.0220](http://dx.doi.org/10.1053/berh.2001.0220).
 7. Gladman D, Ibanez D, Urowitz M. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288–91.
 8. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum*. 1988;31(7):817–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310701>.
 9. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1989;32(9):1107–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anr.1780320909>.
 10. Насонова ВА, Фоломеева ОМ. Системная красная волчанка у подростков. Клиническая медицина. 1986;64(1):30–8. [Nasonova VA, Folomeeva OM. Systemic lupus erythematosus at teenagers. *Klinicheskaya meditsina*. 1986;64(1):30–8. (In Russ.)]
 11. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. *Clin Exp Rheumatol*. 1992;10(5):541–7.
 12. Nossent JC. Course and prognostic value of systemic lupus erythematosus disease activity index in black Caribbean patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;23(1):16–21. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172\(05\)80023-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172(05)80023-X).
 13. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(12):2682–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199912\)42:12%3C2682::AID-ANR26%3E3.0.CO;2-6](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199912)42:12%3C2682::AID-ANR26%3E3.0.CO;2-6).
 14. Drencard C, Villa AR, Garcia-Padilla C, et al. Remission of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(2):88–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199603000-00005>.
 15. Bonakdar ZS, Mohtasham N, Karimifar M. Evaluation of damage index and its association with risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. *Res Med Sci*. 2011;16 Suppl 1:S427–32.
 16. Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. Adjusted mean Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K is a predictor of outcome in SLE. *J Rheumatol*. 2005;32(5):824–7.
 17. Katz JD, Senecal JL, Rivest C, et al. A simple severity of disease index for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1993;2(2):119–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120339300200210>.
 18. Aranow C, Guidice J, Barland P, Weinstein A. Systemic lupus erythematosus disease severity in men and women: a case-control study. *J Rheumatol*. 2002;29(8):1674–7.
 19. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780251101>.
 20. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780400928>.
 21. Иванова ММ. Эволюция методов лечения системной красной волчанки. В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. Насоновой В.А., Бунчука Н.В. Москва: Медицина; 2001. С. 79–83. [Ivanova MM. Evolution of methods of treatment of a systemic lupus erythematosus. In: *Izbrannye lektsii po klinicheskoi revmatologii* [Chosen lectures on clinical rheumatology]. Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. Moscow: Meditsina; 2001. P. 79–83.]
 22. Bertsias G, Salmon J, Boumpas D. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1603–11. DOI: [10.1136/ard.2010.135186](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.135186).
 23. Sutcliffe N, Clarke AE, Gordon C. The association of socioeconomic status, race, psychosocial factors and outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(11):1130–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/38.11.1130>.
 24. Попкова ТВ, Лисицына ТА. Рекомендации по ведению больных системной красной волчанкой в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги – EULAR). Современная ревматология. 2011;(1):4–12. [Popkova TV, Lisitsyna TA. Recommendations about maintaining patients by a systemic lupus erythematosus in clinical practice (on materials of recommendations of the European anti-rheumatic league – EULAR). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*. 2011;(1):4–12. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2011-645>.
 25. FitzGerald JD, Grossman JM. Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. *Lupus*. 1999;8(8):638–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/096120399680411443>.
 26. Corzillius M, Fortin P, Stucki G. Responsiveness and sensitivity to change of SLE disease activity measures. *Lupus*. 1999;8(8):655–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/096120399680411416>.
 27. 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(8):2677–86. DOI: [10.1002/art.34473](http://dx.doi.org/10.1002/art.34473).
 28. Campbell RJr, Cooper GS, Gilkeson GS. Two aspects of the clinical and humanistic burden of systemic lupus erythematosus: mortality risk and quality of life early in the course of disease. *Arthritis Rheum*. 2008;59(4):458–4. DOI: [10.1002/art.23539](http://dx.doi.org/10.1002/art.23539).
 29. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(3):147–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000224709.70133.f7>.
 30. 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(2):195–205. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.070367>. Epub 2007 May 15.
 31. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1269–74. DOI: [10.1136/ard.2009.117200](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.117200).

Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования

Подряднова М.В., Балабанова Р.М., Урумова М.М., Эрдес Ш.Ф.

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

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

Контакты: Мария Владимировна Подряднова; podryadnovam@mail.ru

Contact: Maria Podryadnova; podryadnovam@mail.ru

Поступила 02.04.14

Одной из наиболее частых локализаций поражения опорно-двигательного аппарата, влияющего на функциональное состояние больных анкилозирующим спондилитом (АС), являются тазобедренные суставы (ТБС). Однако в отечественной литературе этому вопросу уделено относительно мало внимания.

Целью нашего исследования являлось сопоставление клинических проявлений коксита с данными ультразвукового исследования (УЗИ) ТБС на стационарной выборке больных.

Материал и методы. В одномоментное исследование включено 220 больных АС (соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.), последовательно госпитализированных в клинику НИИР им. В.А. Насоновой в 2012–2013 гг. На каждого больного заполнялась специально разработанная тематическая карта. Активность заболевания определяли по индексам BASDAI и ASDAS, а функциональный статус оценивался с помощью индекса BASFI. Диагноз коксита устанавливался на основании клинических признаков — наличия боли в области ТБС и/или ограничения движений в ТБС на момент поступления пациента в клинику. Всем пациентам проводилось УЗИ ТБС.

Результаты. Клинические признаки коксита были обнаружены у 162 (73,6%) пациентов. У 107 (66%) из них интенсивность боли по числовой рейтинговой шкале была хотя бы в одном суставе 4 и выше. Пациенты с клиническими признаками коксита и без них были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Однако при наличии коксита высокая активность выявлялась достоверно чаще и значение BASFI также было достоверно выше. Выпот в полость сустава по данным УЗИ имели 119 (54%) больных. Среди 162 пациентов с клинически манифестным кокситом выпот в ТБС обнаружили у 104 (63%), а среди пациентов с кокситом, подтвержденным при УЗИ (n=119), клинические признаки поражения сустава имелись у 87%, одновременно и клинические, и ультразвуковые признаки поражения ТБС при УЗИ не было обнаружено признаков синовита.

Выводы. Среди больных АС частота коксита достигает 51%. Больные с кокситом имеют более высокую активность болезни и более выраженные функциональные нарушения, чем пациенты без поражения ТБС. Коксит вызывает значительное снижение трудоспособности. УЗИ позволяет в ряде случаев провести дифференциальную диагностику при сходных клинических проявлениях между синовитом и энтезитом, локализованным в данной области. Необходимо провести дополнительные исследования для уточнения верхней границы нормы шеечно-капсулярного расстояния, которое учитывается при проведении диагностики коксита с помощью УЗИ.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; коксит; ультразвуковое исследование.

Для ссылки: Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417–422.

COXITIS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS: COMPARISON OF CLINICAL MANIFESTATIONS WITH ULTRASOUND STUDY DATA Podryadnova M.V., Balabanova R.M., Urumova M.M., Erdes Sh.F.

Hip joints (HJ) are one of the most common sites of locomotor apparatus injury that affects the functional status of patients with ankylosing spondylitis (AS). However, the Russian literature pays relatively little attention to this issue.

Objective: to compare the clinical manifestations of coxitis with the data of HJ ultrasound study (USS) on inpatient samples.

Subjects and methods. This cross-sectional study enrolled 220 AS patients meeting the modified 1984 New York criteria who had been consecutively admitted to the clinic of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2012–2013. A specially designed schedule was filled out for each patient. Disease activity was measured by the BASDAI and ASDAS and functional status was assessed by the BASFI. Coxitis was diagnosed on the basis of clinical signs, such as HJ pain and/or movement limitations on patient admission to the clinic. All the patients underwent HJ USS.

Results. The clinical signs of coxitis were found in 162 (73.6%) patients. In 107 (66%) of them, pain intensity recorded by the digital rating scale if only in one joint was 4 scores or higher. The patients with and without the clinical signs of coxitis were matched for age and disease duration. However, in coxitis, high disease activity was detected significantly more frequently and BASFI scores were also significantly higher. USS indicated that 119 (54%) patients had joint effusion. HJ effusion was found in 104 (63%) of the 162 patients with clinically manifest coxitis; and among the 119 patients with USS verified coxitis, 87% were seen to have clinical signs of joint injury and 104 (47%) patients had both clinical and ultrasound signs of HJ injury simultaneously. USS revealed no signs of synovitis in 58 patients with the clinical signs of HJ lesion.

Conclusion. Among the patients with AS, the rate of coxitis runs to 51%. The patients with coxitis have higher disease activity and more pronounced functional impairments than those without HJ injury. Coxitis causes considerably diminished working ability. In a number of cases, USS allows, when the clinical manifestations are similar, a differential diagnosis between synovitis and enthesitis located in this area. It is necessary to conduct additional studies to specify the upper limit of the normal range for the neck-capsular distance that is to be kept in mind when diagnosing coxitis by USS.

Key words: ankylosing spondylitis; coxitis; ultrasound study.

Reference: Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Coxitis in ankylosing spondylitis: Comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):417–422.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-417-422>

Анкилозирующий спондилит (АС) — это системное хроническое воспалительное заболевание аксиального скелета с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов, а также других органов и систем [1]. АС часто сопровождается поражением относящегося к аксиальному скелету тазобедренного сустава (ТБС). Его воспаление — коксит, особенности клинической картины которого описаны более 30 лет назад [2], при АС является фактором неблагоприятного прогноза, ухудшает функциональный статус больных и часто приводит к инвалидизации в молодом возрасте [3–5]. Общепринятого определения для этого патологического состояния пока нет. Так, иногда под кокситом понимают наличие боли в области ТБС и ограничение его функции [6], в других случаях коксит диагностируется на основании выявления жидкости в полости сустава при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Кокситом называют и сужение рентгенологической щели с формированием или без формирования остеофитов. Его также регистрируют при наличии отека костного мозга в головке бедренной кости или в области вертлужной впадины по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [7, 8].

По данным B. van der Cruyssen и соавт. [6], которые анализировали материалы регистров больных АС, частота коксита составляет от 24 до 36% в зависимости от длительности АС, а потребность в эндопротезировании — 8%. В то же время, по данным многоцентрового одномоментного исследования, проведенного в России [9], клинические признаки поражения ТБС наблюдались в 56% случаев, и в 7% случаев требовалось эндопротезирование сустава. Возникает вопрос: почему при такой высокой частоте клинически выявляемого поражения данного сустава только меньшая часть больных нуждается в хирургической помощи? Этому явлению, по нашему мнению, можно дать несколько объяснений. Во-первых, возможно, что в части случаев речь идет о гипердиагностике, а имеющиеся у больного симптомы не связаны с самим суставом. ТБС имеет довольно сложное строение (см. рисунок), и болевая импульсация может быть связана с анатомическими образованиями, которые окружают сустав, такими, например, как связки, мышцы и места их прикрепления (энтезисы). С другой стороны, воспалительное поражение сустава, вероятно, не всегда приводит к прогрессирующим деструктивным изменениям, требующим эндопротезирования. Наконец, нельзя исключить, что у части больных либо самопроизвольно, либо под действием проводимой терапии прогрессирование заболевания прекращается и деструкция сустава, требующая вмешательства хирурга, не развивается.

Следует отметить, что коксит чаще выявлялся у мужчин, чем у женщин (81 и 40% соответственно), чаще встречается при ювенильном начале АС, чем у взрослых.

Рентгенологический метод обследования позволяет определить костные деструктивные или пролиферативные явления, в то время как наличие воспаления ТБС можно выявить методами УЗИ и МРТ. УЗИ можно использовать в качестве скринингового метода не только для обнаружения воспалительного выпота в полость сустава, но и для количественной его оценки. В настоящее время считается, что при нормальном количестве жидкости в ТБС шеечно-капсулярный размер (ШКР) по данным УЗИ не превышает 7 мм [2, 3, 7–9]. В то же время

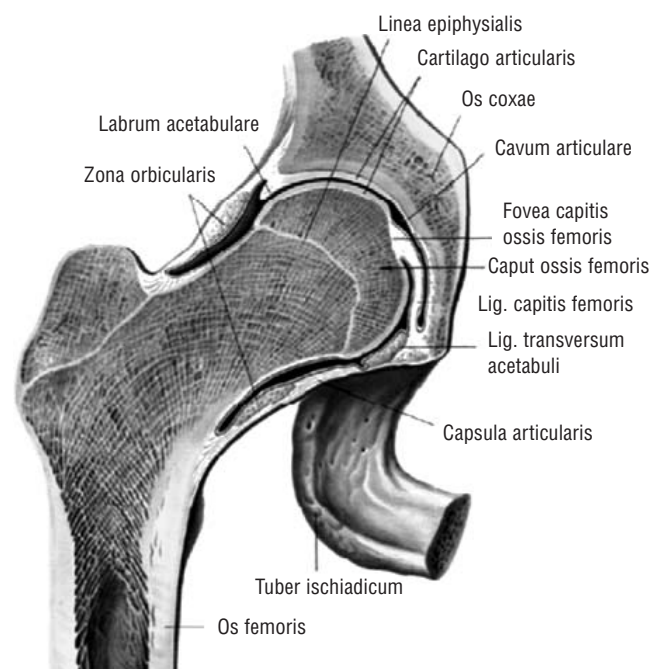
следует отметить, что выпот при УЗИ (ШКР $\geq$ 7) обнаруживался и у больных без клинических признаков коксита (23%), а также в контрольной группе здоровых лиц (25%). Отсутствие корреляции между клиническими проявлениями коксита и данными УЗИ наблюдалось чаще в случае небольшого увеличения количества жидкости [3]. По данным Е.В. Волнухина и соавт. [10], при УЗИ ТБС 67 больных АС у 35 из них обнаружили выпот в полость сустава, который в 30 случаях сопровождался клиническими симптомами поражения ТБС; с другой стороны, у 17 (27%) больных с клиническими проявлениями коксита выпот по данным УЗИ не выявлялся.

Целью нашего исследования являлось сопоставление клинических проявлений коксита с данными УЗИ ТБС на стационарной выборке больных.

Материал и методы

В одномоментное исследование включено 220 больных АС (соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.), последовательно госпитализированных в клинику НИИР им. В.А.Насоновой в 2012–2013 гг.

В ходе исследования на каждого больного заполнялась специально разработанная тематическая карта, включавшая демографические данные, анамнез заболевания, оценку клинических проявлений АС (поражения аксиального скелета, периферических суставов и энтезисов), данные о внескелетной патологии. Для изучения влияния коксита на трудоспособность оценивался рабочий статус больных, в том числе наличие инвалидности. Кроме того, план обследования включал результаты лабораторных методов оценки активности процесса — уровня С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, а также УЗИ ТБС. Активность заболевания определяли с помощью индексов BASDAI [11] и ASDAS [11], при расчете последнего в качестве лабораторного показателя использовали СРБ.



ТБС (articulation coxae), правый (фронтальный разрез, вскрыта полость ТБС)

Оценку функционального статуса проводили с помощью индекса BASFI [11]; выполнялась общая оценка самочувствия пациентом.

Диагноз коксита устанавливался на основании клинических признаков — наличия боли в области ТБС в покое, при активных и пассивных движениях, и/или ограничения движений в ТБС на момент поступления пациента в клинику. Для клинической характеристики коксита использовали выраженность боли в каждом ТБС по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ от 0 до 10). Учитывалась боль любой интенсивности, в том числе самая минимальная (по ЧРШ от 1 до 10). Боль, обусловленная энтезопатиями в области сустава (большие вертеты, седалищные бугры, передневерхние и нижние ости подвздошных костей), если их можно было четко дифференцировать, а также иррадиирующая боль из крестцово-подвздошных суставов и поясничного отдела позвоночника во внимание не принималась.

УЗИ ТБС проводилось на аппарате Sono Diagnost 360 (Philips) с использованием линейного (7,5 МГц) и конвексного (5,0 МГц) датчиков. Наличие выпота в полости сустава устанавливалось в том случае, если расстояние между сигналами от капсулы сустава и внутренней части шейки бедренной кости (ШКР) составляло >7 мм [9].

Среди включенных в исследование 220 больных АС 162 были мужского пола, соотношение мужчины : женщины = 2,8:1 (табл. 1). Средний возраст составил 35 лет, средний возраст начала заболевания — 30 лет, медиана длительности болезни к моменту обследования — 73 (5–396) мес. HLA-B27-антиген имелся у подавляющего числа больных. Активность заболевания по ASDAS (СРБ) и BASDAI была высокой; индекс BASFI в среднем составил >4 баллов.

Следует отметить, что из 220 больных работали только 60%, а инвалидность имели 56%.

На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета.

Статистический анализ проводился непараметрическими методами с помощью компьютерной программы

Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для описания данных и их вариабельности при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение, а при ненормальном распределении признака или малой выборке — медиану (Me) и минимальное и максимальное значения, а также межквартильный диапазон [25-й; 75-й перцентили]. Для оценки значимости различий применялся U-критерий Манна–Уитни. Для проверки гипотезы о различии частот признаков использовался критерий χ^2 (если частота признака составляла ≤ 5 , использовали двусторонний точный тест Фишера). При анализе корреляции между выраженностью боли в ТБС и ШКР использовали корреляционный тест Спирмена. Для проведения мультивариантного анализа использовали кластерный алгоритм с построением объединенного древа решений, использующий меру различия (дистанции — евклидово расстояние) между признаками, формирующими кластер.

Результаты

Среди 220 обследованных больных АС клинические признаки коксита были обнаружены у 162 (73,6%) пациентов (табл. 2), т. е. у них имелись хотя бы минимальные боли (1 по ЧРШ). Среди них у 107 (66%) интенсивность боли по ЧРШ хотя бы в одном суставе была ≥ 4 (у 58 больных в обоих ТБС, у 28 в левом ТБС, у 21 в правом ТБС).

Все пациенты были разделены на две группы. У всех больных 1-й группы ($n=162$) имелись боли в области ТБС. Во 2-й группе ($n=58$) боль (даже минимальная) в области ТБС отсутствовала. Пациенты были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания (см. табл. 2). Однако в 1-й группе высокая активность по индексу BASDAI выявлялась достоверно чаще, BASFI был достоверно выше, чем во 2-й. Воспалительное поражение глаз встречалось более чем в два раза чаще при наличии у пациента клинических признаков коксита. В этой группе была максимальная частота неработающих больных АС.

Среди 220 анализируемых больных 119 (54%) имели выпот в полость сустава по данным УЗИ ТБС (ШКР ≥ 7). Медианы возраста на момент включения в исследование и возраста начала болезни у пациентов с выпотом и без него практически не различались. В то же время длительность заболевания была значительно больше у больных с сонографическими признаками коксита ($p=0,00004$). Они также имели более высокую активность болезни и более выраженные функциональные нарушения по BASFI. Среди пациентов, которые болеют <5 лет, выпот в ТБС обнаружили в 47% случаев (58 человек), при длительности болезни от 5 до 10 лет — в 59% ($n=33$), а при длительности более 10 лет — в 70% ($n=28$).

Учитывая, что численность пациентов с клиническими признаками коксита явно не совпадала с числом больных, имеющих синовит ТБС, был проведен анализ их взаимоотношения. Оказалось, что выпот в ТБС был обнаружен у 104 (63%) из 162 пациентов с клиническими проявлениями коксита, в свою очередь клинические признаки поражения сустава имелись у 87% больных с сонографическими признаками коксита. Соответственно, одновременно и клинические, и ультразвуковые признаки поражения ТБС имелись у 104 (47%) больных АС. У 58 больных с клинической симптоматикой коксита не было обнаружено ультразвуковых признаков синовита, но у 49 (84%) из них при УЗИ был выявлен энтезит. У 15 больных, имевших си-

Таблица 1 Клиническая характеристика больных ($n=220$)

Параметры	Значение
Пол (мужчины/женщины), n	162/58
Возраст, годы, $M \pm \delta$	35,1 $\pm$ 9,5
Возраст начала АС, годы, $M \pm \delta$	30,0 $\pm$ 9,7
Длительность АС, мес, Me (min–max)	73 (5–396)
HLA-B27, n (%)	202 (92)
Увеит, n (%)	52 (24)
Стойкий артрит периферических суставов, n (%)	136 (62)
BASDAI, $M \pm \delta$	4,6 $\pm$ 2,1
BASFI, $M \pm \delta$	4,1 $\pm$ 2,6
ASDAS (СРБ), $M \pm \delta$	3,3 $\pm$ 1,3
Общая оценка самочувствия пациентом, $M \pm \delta$	5,0 $\pm$ 2,0
СОЭ, мм/ч, Me (min–max)	20 (2–65)
СРБ, мг/л, Me (min–max)	34 (0,2–218)
Неработающие, n (%)	87 (40)
Инвалидность, n (%):	
всего	124 (56)
I группа	5 (2)
II группа	53 (24)
III группа	66 (30)

новит по данным УЗИ, жалоб со стороны ТБС не было. При отсутствии клинических проявлений коксита ШКР ни разу не превышало 8 мм. Выпот в ТБС при УЗИ был обнаружен у 15 (26%) пациентов без клинических признаков поражения ТБС.

Клинические и инструментальные признаки коксита у мужчин и женщин не различались. Так, частота клинически выявляемого коксита среди мужчин составила 71,6% (116 из 162), синовита по УЗИ – 56,2% (91 из 162), а их сочетания – 48,8% (79 из 162). Примерно такие же показатели были и среди женщин: 79,3% (46 из 58), 48,3% (28 из 58) и 43,1% (25 из 58) соответственно.

В соответствии с приведенными выше данными из общей когорты пациентов были сформированы 4 подгруппы в зависимости от сочетания наличия клинических и ультразвуковых признаков коксита или их отсутствия (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что распределение по полу сходно во всех подгруппах, кроме 3-й, где соотношение мужчин и женщин составляет 1,8:1. Обращает на себя внимание, что пациенты без сонографических признаков синовита (подгруппы 3 и 4) имели значительно меньшую длительность болезни ($p<0,05$), причем минимальной она была в последней подгруппе, где не было ни клинических, ни инструментальных признаков коксита. В то же время неработающих больных было несколько больше среди пациентов, имевших клинические проявления поражения ТБС (подгруппы 1 и 3).

В первых двух подгруппах чаще встречался периферический артрит. Наиболее высокая активность болезни по BASDAI имела в подгруппе 1, в то время как в подгруппе 4 этот показатель был значительно ниже ($p<0,05$), как и BASFI ($p<0,005$). СОЭ и уровень СРБ в подгруппе 1 имели максимальные значения, а в подгруппе 4 – минимальные. Остальные две подгруппы заняли промежуточ-

ное положение. Такая же закономерность наблюдалась и по частоте инвалидности.

Для изучения разных взаимозависимых факторов нами был проведен кластерный анализ с построением дерева отношений. Наиболее тесно связанными с клиническим проявлением коксита (с болью) оказались инвалидность и рабочий статус пациентов (евклидово расстояние <20), и несколько слабее с ними была связана группа признаков, описывающих активность и функциональный статус (BASDAI, общая оценка состояния пациентом и BASFI), отражающих субъективную самооценку пациентом своего состояния.

Обсуждение

В нашем исследовании зафиксирована очень высокая частота коксита. Так, по данным клинической картины она составляет 74%, по данным УЗИ – 54%, а при их сочетании – 47%, причем эти цифры значительно превосходят опубликованные другими исследователями показатели [7]. Объяснений этому факту можно дать несколько. Во-первых, в настоящее исследование включались только пациенты, находившиеся на стационарном лечении, а значит, имеющие наиболее тяжелый вариант болезни. С другой стороны, мы учитывали даже минимальные клинические проявления коксита, а не только сильную боль с интенсивностью 4 балла и выше по ЧРШ. Также следует учесть, что жалобы со стороны ТБС не всегда связаны с поражением самого сустава. Так, по нашим данным, из 162 пациентов с болями в области ТБС у 49 (30%) при УЗИ обнаружены энтезиты, с которыми, по-видимому, эти боли были связаны, поскольку признаков синовита у них не было. Соответственно, можно сказать, что частота клинически выявляемого коксита составляет не 74, а 51%, хотя это все равно больше, чем отмечается в зарубежной литературе. В то же время наши данные в опреде-

Таблица 2 Характеристика больных АС с признаками коксита и без них

Параметры	Боль+ (n=162)	Боль- (n=58)	p	УЗИ+ (n=119)	УЗИ- (n=101)	p
Пол (мужчины/женщины), n	116/46	46/12	0,3	91/28	71/30	0,4
Возраст, годы, М±δ	35,5±9,7	34,2±9,0	0,4	35,4±9,5	34,7±9,2	0,6
Возраст начала АС, годы, М±δ	30,0±10,0	29,7±8,6	0,8	28,9±10,0	31,2±9,1	0,08
Длительность АС, мес, Ме (min–max)	77 (5–396)	62 (5–325)	0,01	81 (5–396)	63 (5–384)	0,001
BASDAI, М±δ	5,1±1,9	3,3±1,9	0,0001	5,0±1,6	4,2±2,1	0,0016
ASDAS (СРБ), М±δ	3,6±1,3	2,7±1,3	<0,0001	3,7±1,4	2,9±1,2	<0,0001
СОЭ, мм/ч, Ме (min–max)	21 (2–65)	17 (2–62)	0,2	22 (2–65)	17 (2–62)	0,4
СОЭ>15 мм/ч, n (%)	77 (48)	22 (38)	0,2	59 (50)	40 (40)	0,1
СРБ, мг/л, Ме (min–max)	37 (0,2–218)	27 (0,2–199)	0,3	43 (0,2–218)	24 (0,2–199)	0,03
СРБ>5 мг/л, n (%)	124 (77)	43 (74)	0,3	99 (77)	75 (75)	0,7
Общая оценка самочувствия пациентом, М±δ	5±2	4±2	0,0006	5±2	4±2	0,001
BASFI, М±δ	4,7±2,4	2,5±1,2	<0,0001	4,7±2,5	3,4±2,6	0,002
HLA-B27, n (%)	47 (91)	55 (95)	0,4	112 (94)	90 (89)	0,2
Увеит, n (%)	45 (28)	7 (12)	0,008	33 (28)	19 (19)	0,1
Неработающие, n (%)	71 (44)	16 (28)	0,03	48 (40)	39 (39)	0,8
Инвалидность, n (%):						
всего	99 (61)	25 (43)		74 (62)	50 (50)	
I группа	4 (2)	1 (2)	0,2	3 (3)	2 (2)	0,6
II группа	43 (27)	10 (17)	0,1	33 (28)	20 (20)	0,2
III группа	52 (32)	14 (24)	0,3	38 (31)	28 (28)	0,6

Примечание. «Боль+» – наличие клинических признаков поражения ТБС (боль и ограничение функции), «Боль-» – отсутствие клинических признаков поражения ТБС, «УЗИ+» – наличие, «УЗИ-» – отсутствие признаков синовита ТБС по данным УЗИ.

ленной мере согласуются с результатами эпидемиологического исследования, которое было проведено несколько лет назад. Тогда было показано, что каждый второй больной АС имеет клинические признаки поражения ТБС (56%) [10].

Неудивительным оказался факт более высокой активности болезни среди больных с наличием клинических проявлений коксита по индексам BASDAI и ASDAS, а также по общей оценке самочувствия. Известно, что второй вопрос BASDAI («Как бы Вы охарактеризовали выраженность боли в шее, спине или тазобедренных суставах в целом за последнюю неделю?»), помимо боли в области позвоночника, учитывает и негативные ощущения в области ТБС. Соответственно, их наличие увеличивает результат оценки этого вопроса. Связь этих показателей отмечали и другие авторы [6, 12], хотя в их исследованиях различия были не столь разительными. Группы больных, имевших и не имевших клинические проявления коксита, существенно различались между собой по результатам оценки статуса с помощью индексов, в которых основное (BASDAI и общая оценка активности) или значительное место (ASDAS) занимали вопросы для самозаполнения, в то время как по уровням острофазовых показателей значительных различий между ними не отмечалось.

Более частое поражение ТБС у больных АС мужского пола, по сравнению с женщинами, о котором сообщали другие авторы [2, 5, 7 и др.], в нашем исследовании не отмечалось. Среди мужчин и женщин практически с одинаковой частотой встречались не только клинические симптомы поражения суставов, но и сонографические признаки воспаления.

Увеличение ШКР по данным УЗИ, являющееся показателем воспаления ТБС [9], имелось практически у каждого второго нашего пациента. И этот признак, так же как и клиническая симптоматика коксита, в первую оче-

редь был значимо связан с индексами активности болезни, хотя и уровень СРБ был выше при наличии коксита, подтвержденного с помощью УЗИ.

Коксит оказывал также значительное влияние на трудоспособность. Пациенты с болями в области ТБС не работают значительно чаще, чем те, у кого данной симптоматики не имеется. Это, по-видимому, связано со значительным влиянием на функциональное состояние пациента ТБС – сустава, который очень важен для пространственного перемещения человека. Подтверждает значение поражения ТБС для физического функционирования больного и значительное увеличение индекса BASFI, о котором упоминают практически все исследователи [7, 8, 12]. В то же время синовит, который выявлялся при УЗИ у наших больных, практически не оказывал существенного влияния на общее функционирование и, соответственно, на трудоспособность.

Следует также отметить, что, как это было указано нами и выше, поражение ТБС можно диагностировать разными методами, но каждый из этих методов выявляет разные типы повреждения структур сустава. Не все наши пациенты с болями в области ТБС имели выпот в сустав. У части из них клиническая симптоматика могла быть обусловлена обнаруженными при УЗИ энтезитами. В то же время у некоторых больных выявленный при УЗИ синовит не сопровождался клинической симптоматикой. Это предположительно можно объяснить либо снижением болевой чувствительности, либо тем, что физиологическая норма выпота в сустав у части людей (в нашем случае больных АС) выше диагностического порога, установленного для данного метода (ШКР > 7 мм). Вероятность второго объяснения не столь уж мала, учитывая, что у части здоровых лиц этот показатель также превышает пороговые значения [8, 9]. У больных, не имевших клинических проявлений коксита, определялось небольшое количество выпота в ТБС и ШКР не превышал 8 мм. Возможно, это значение

Таблица 3 Клинические особенности пациентов с АС, имеющих или не имеющих клинические или сонографические признаки коксита

Параметры	Подгруппа 1, Боль+, УЗИ+ (n=104)	Подгруппа 2 Боль-, УЗИ+ (n=15)	Подгруппа 3 Боль+, УЗИ- (n=58)	Подгруппа 4 Боль-, УЗИ- (n=43)
Пол (мужчины/женщины), n	79/25	12/3	37/21	34/9
Возраст, годы, М±δ	35,3±9,6	36,0±9,2	35,8±10,0	33,5±8,9
Возраст начала АС, годы, М±δ	28,7±10,0	30,3±10,2	33,3±9,6	29,6±8,2
Длительность АС, мес, Ме (min–max)	82 (5–396)	81 (6–325)	69 (7–384)	55 (5–240)
BASDAI, М±δ	5,2±1,9	3,9±2,2	4,9±2,1	3,1±1,8
ASDAS (СРБ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,9 (2,7; 4,8)	3,6 (1,1; 3,9)	3,1 (2,3; 4)	3,0 (1,8; 3,6)
СОЭ, мм/ч, Ме (min–max)	23 (2–65)	14 (2–28)	17 (2–55)	10 (2–62)
СРБ, мг/л, Ме (min–max)	45 (0,2–218)	25 (0,2–102)	22 (0,2–181)	7,2 (0,3–199)
Глобальная оценка самочувствия пациентом, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 (4; 7)	4 (2; 7)	5 (4; 6)	3 (2; 5)
BASFI, М±δ	4,9±2,4	2,9±1,2	4,1±2,4	2,4±1,1
HLA-B27, n (%)	97 (93)	15 (100)	50 (86)	40 (93)
Увеит, n (%)	29 (28)	4 (27)	16 (28)	3 (7)
Неработающие, n (%)	43 (41)	5 (33)	28 (48)	11 (26)
Стойкий артрит периферических суставов, n (%)	69 (66)	11 (73)	33 (57)	23 (53)
Инвалидность, n (%)	66 (64)	8 (53)	33 (58)	17 (40)

Примечание. «Боль+, УЗИ+» – наличие клинических признаков поражения ТБС (боль и ограничение функции) и синовита при УЗИ, «Боль+, УЗИ-» – наличие клинических признаков поражения ТБС с отсутствием синовита при УЗИ, «Боль-, УЗИ+» – наличие синовита по УЗИ и отсутствие клинических признаков поражения ТБС, «Боль-, УЗИ-» – отсутствие клинических признаков поражения ТБС и синовита при УЗИ.

следует считать верхней границей нормы. Однако для того, чтобы уточнить прогностическое значение такого диагностического порога, необходимы дальнейшие длительные наблюдения за этими больными, которые помогут решить вопрос, не являются ли подобные изменения более ранним доклиническим признаком коксита у больных АС.

По результатам многих исследований [7, 13], основным фактором, влияющим на трудоспособность при АС, являются функциональные нарушения, определяемые значениями индекса BASFI, и вовлечение в патологический процесс ТБС. В нашей работе частота неработающих среди пациентов с АС была значительно выше при наличии клинически явного коксита, чем без него. По данным Е. Сакаг и соавт. [13], 24% больных АС с поражением ТБС полностью потеряли трудоспособность, хотя влияние коксита не было статистически значимым. В то же время многофакторный анализ показал, что боль в области ТБС в первую очередь влияет на трудоспособность и очень тесно с ней связана, даже теснее, чем с активностью болезни.

Заключение

В госпитальной группе больных АС частота коксита достигает 51%. Больные АС с кокситом имеют более высокую активность болезни и более выраженные функциональные нарушения, чем пациенты без поражения ТБС. Коксит обуславливает значительное снижение трудоспо-

собности. УЗИ позволяет в ряде случаев провести дифференциальную диагностику при сходных клинических проявлениях между синовитом и энтезитом, локализованным в данной области. Необходимы дополнительные исследования для уточнения верхней границы нормы ШКР при УЗИ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследование проводилось в рамках научной темы кандидатской диссертации «Трудоспособность больных анкилозирующим спондилитом», утвержденной ученым советом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» 22 января 2013 г. 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.

Благодарность

Авторы выражают благодарность М.В. Севериновой и М.В. Пушковой за помощь в проведении УЗИ ТБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604–8. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):604–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-604-8>.
2. Dwosh IL, Resnick D, Becker MA. Hip involvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1976;19(4):683–92. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(197607/08\)19:4%3C683::AID-ART1780190405%3E3.0.CO;2-8](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(197607/08)19:4%3C683::AID-ART1780190405%3E3.0.CO;2-8).
3. Бочкова АГ, Левшакова АВ, Тюхова ЕЮ и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике коксита у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2012;54(5):56–63. [Bochkova AG, Levshakova AV, Tyukhova EYu, et al. Magnetic-resonance imaging for early diagnosis of coxitis in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;54(5):56–63. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1183>.
4. Протопопов МС, Лапшина СА, Ахтямов ИФ и др. Коксит, как фактор неблагоприятного прогноза анкилозирующего спондилита. Эффективность артропластики в снижении активности заболевания. Практическая медицина. 2012;8(64):109–12. [Protopopov MS, Lapshina SA, Akhtyamov IF, et al. Coxitis as an unfavourable prognostic factor for ankylosing spondylitis progression. Effects of arthroplasty on decreasing clinical activity of ankylosing spondylitis. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;8(64):109–12. (In Russ.)]
5. Baraliakos X, Braun J. Hip involvement in ankylosing spondylitis. What is the verdict? *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):3–4. DOI: [10.1093/rheumatology/kep298](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep298).
6. Van der Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):73–81. DOI: [10.1093/rheumatology/kep174](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep174).
7. Vander Cruyssen B, Vastesaeger N, Collantes-Estevez E. Hip disease in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(4):448–54. DOI: [10.1097/BOR.0b013e3283620e04](http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283620e04).
8. Бочкова АГ, Румянцева ОА, Северинова МВ и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинкорентгенологические сопоставления. Научно-практическая ревматология. 2005;4(4):8–13. [Bochkova AG, Rumyantseva OA, Severinova M, et al. Coxitis in patients with ankylosing spondylitis: clinicroadologic comparisons. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;4(4):8–13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2005-610>.
9. Koski JM, Antilla PJ, Isomaki HA. Ultrasonography of the adult hip joint. *Scand J Rheumatol*. 1989;18(2):113–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009748909099926>.
10. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44–9. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1272>.
11. 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:i1–44. DOI: [10.1136/ard.2008.104018](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.104018).
12. Илюшина ЛВ, Ильиных ЕИ, Мазуров ВИ. Поражение тазобедренного сустава при анкилозирующем спондилите. Доктор.Ру. 2013;6(84):42–5. [Ilyushina LV, Ilinykh EI, Mazurov VI. Hip involvement in ankylosing spondylitis. *Doktor.Ru*. 2013;6(84):42–5. (In Russ.)]
13. Cakar E, Taskaynatan MA, Dincer U, et al. Work disability in ankylosing spondylitis: differences among working and work-disabled patients. *Clin Rheumatol*. 2009 Nov;28(11):1309–14. DOI: [10.1007/s10067-009-1249-1](http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1249-1).

Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика, профилактика и лечение

Торопцова Н.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: Наталья Владимировна Торопцова;
epid@iramn.ru

Contact:
Natalia Toroptsova;
epid@iramn.ru

Поступила 14.05.14



Н.В. Торопцова –
заведующая лабораторией
остеопороза отдела метаболических
заболеваний костей и суставов
с центром профилактики
остеопороза Минздрава России
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
докт. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Эпидемиология и патогенез глюкокортикоидного остеопороза (ГК-ОП).
2. Диагностика ГК-ОП, особенности использования алгоритма FRAX® для расчета 10-летней вероятности перелома в зависимости от дозы ГК.
3. Показания для назначения антиостеопоротической терапии у пациентов, получающих ГК, в зависимости от возраста.
4. Лечение ГК-ОП: препараты и особенности назначения.

Issues considered in the lecture:

1. The epidemiology and pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis (GCOP).
2. Diagnosis of GCOP, specific features of a FRAX® algorithm for calculation of 10-year fracture risk depending on the dose of GC.
3. Indications for antiosteoporotic therapy in GC-treated patients in relation to age.
4. Treatment for GCOP: medicaments and specific features of their use.

В лекции приведены сведения об эпидемиологии и патогенезе глюкокортикоидного остеопороза (ГК-ОП). Представлены последние критерии диагностики, модифицированный алгоритм FRAX (оценка 10-летней вероятности остеопоротического перелома) в зависимости от принимаемой дозы глюкокортикоидов (ГК), данные последних клинических рекомендаций по лечению и профилактике ГК-ОП, особенностям ведения больных в зависимости от возраста пациента.

Ключевые слова: глюкокортикоидный остеопороз; остеопоротические переломы; бисфосфонаты; алгоритм FRAX; клинические рекомендации.

Для ссылки: Торопцова НВ. Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):423–429.

GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS: DIAGNOSIS, PREVENTION, AND TREATMENT Toroptsova N.V.

The lecture gives information on the epidemiology and pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis (GCOP). It presents the latest diagnostic criteria, a modified FRAX algorithm (assessment of 10-year osteoporotic fracture risk) in relation to the taken dose of glucocorticoids, the data of recent clinical guidelines for the treatment and prevention of GCOP, and the specific features in relation to patient age.

Key words: glucocorticoid-induced osteoporosis; osteoporotic fractures; bisphosphonates; FRAX algorithm; clinical guidelines.

Reference: Toroptsova NV. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Diagnosis, prevention, and treatment. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):423–429.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-423-429>

Глюкокортикоиды (ГК) — это стероидные гормоны, которые синтезируются в организме человека корой надпочечников. Н. Cushing в 1932 г. описал клиническую картину гипоталамо-гипофизарного заболевания, обусловленного повышенным образованием кортикостероидов, в основном ГК, гиперплазированными под влиянием высокой секреции эндокортикотропного гормона надпочечниками, связав его с базофильной аденомой гипофиза, которая была обнаружена у описанных им больных. В своей работе он писал: «...время от времени развиваются переломы грудины, ключицы и ребер. На аутопсии выявляется остеопороз скелета с искривлением позвоночника, кости легко разрезаются ножом» [1].

ГК для лечения больных с ревматическими заболеваниями применяются с 1948 г. Первое назначение сделал доктор Р. Nench больному с ревматоидным артритом, а в 1950 г. он получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине «за открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов».

Глюкокортикоидный остеопороз (ГК-ОП) характеризуется быстрой потерей костной массы и увеличением риска переломов уже в ранние сроки после начала терапии ГК, что обуславливает необходимость первичной профилактики переломов у пациентов группы высокого риска.

Эпидемиология глюкокортикоидного остеопороза

По данным зарубежных исследований, частота применения пероральных и парентеральных ГК не различается у мужчин и женщин, но увеличивается с возрастом. При метаанализе проспективных популяционных исследований, проведенных в разных странах мира, доля лиц, когда-нибудь в жизни принимавших пероральные ГК, составляла 3% в возрасте 30 лет, увеличиваясь до 5,2% в возрасте 80 лет [2]. В многонациональном популяционном проспективном наблюдательном исследовании GLOW, включавшем 60 393 женщины в возрасте 55 лет и старше, пероральные ГК принимали на период проведения исследования в среднем 3,1% (от 2,7 до 4,6%) опрошенных пациенток [3]. Установлено, что лечение ГК уже в течение 3 мес может привести к повышению риска переломов. Метаанализ 7 проспективных когортных исследований продемонстрировал, что прием ГК в анамнезе или в настоящее время ассоциировался со значительным увеличением риска переломов у пациентов в возрасте старше 50 лет и был одинаковым у мужчин и женщин [2]. Переломы возникали у 30–50% больных, принимающих ГК [4]. Проведенное в Великобритании ретроспективное когортное исследование доказало взаимосвязь между суточной дозой пероральных ГК и риском переломов [5]. Это исследование также продемонстрировало, что нет безопасных доз ГК (табл. 1). В другом

исследовании было показано, что у пациентов, принимавших 10 мг преднизолона (или его эквивалента) ежедневно в течение 3 мес, риск перелома бедра увеличился в 7 раз, переломов позвонков — в 17 раз [6]. ГК-индуцированные переломы возникают при более высоких значениях минеральной плотности кости (МПК), чем переломы у пациентов с постменопаузальным или сенильным ОП. При сравнении результатов различных рандомизированных клинических исследований (РКИ) было установлено, что у больных, принимавших ГК, частота возникновения переломов выше, несмотря на более молодой возраст и более высокие показатели МПК (Т-критерий $-1,2$ стандартного отклонения — СО) по сравнению с женщинами с постменопаузальным ОП (Т-критерий от $-2,4$ до $-2,8$ СО), а при одинаковых показателях МПК риск развития переломов у больных ГК-ОП выше, чем при постменопаузальном ОП [7].

Патогенез глюкокортикоидного остеопороза

Развитие ОП связано с прямым действием ГК на клетки костной ткани: они усиливают костную резорбцию и подавляют костеобразование (рис. 1). Так, ГК вызывают повышенную экспрессию лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL) и макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ) остеобластами и подавление экспрессии остеопротегерина, что приводит к увеличению остеокластогенеза, продолжительности жизни и активности остеокластов, ведущему к повышению резорбции кости, наблюдаемому уже в начале курса ГК-терапии [8]. В то же время ГК стимулируют повышенную экспрессию белка активатора пролиферации пероксисом $\gamma 2$ (PPAR $\gamma 2$) и снижение передачи сигналов по Wnt-пути, что способствует уменьшению остеобластогенеза, а активация каспазы 3 приводит к увеличению апоптоза остеобластов и остеоцитов. В результате происходит снижение количества остеобластов и остеоцитов. ГК ослабляют синтез проколлагена I типа — предшественника коллагена I типа, составляющего 90% органического матрикса кости. Вследствие нарушений синтеза коллагена I типа и повышенной продукции ингибиторов минерализации происходит повреждение

Таблица 1 Риск переломов в зависимости от дозы ГК (адаптировано из [5])

Доза ГК, мг/сут	ОР переломов позвонков	ОР перелома шейки бедра
< 2,5	1,55 (95% ДИ 1,2–2,01)	0,99 (95% ДИ 0,82–1,2)
2,5–7,5	2,59 (95% ДИ 2,16–3,10)	1,77 (95% ДИ 1,55–2,02)
> 7,5	5,18 (95% ДИ 4,25–6,31)	2,27 (95% ДИ 1,94–2,66)

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

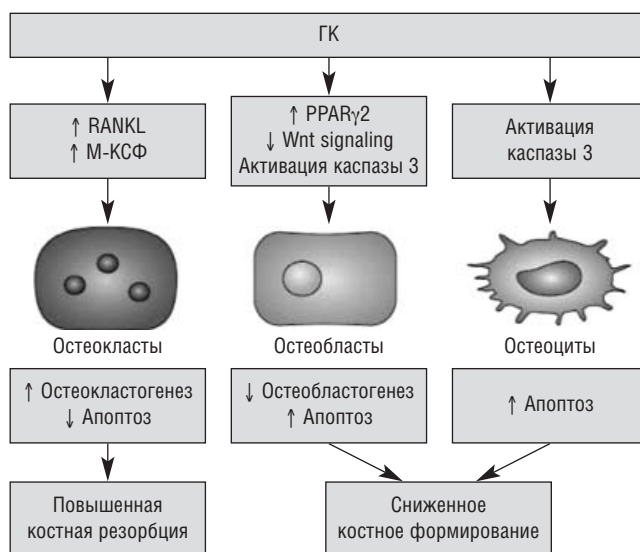


Рис. 1. Влияние ГК на костную ткань

состава костного матрикса. Кроме того, ГК уменьшают выработку простагландинов, местных факторов роста костной ткани, в результате чего подавляется костеобразование [9].

ГК, снижая абсорбцию кальция в кишечнике, способствуют уменьшению тубулярной реабсорбции кальция в почках, возрастанию его экскреции с мочой, что ведет к развитию вторичного гиперпаратиреоза, который активирует процессы резорбции в костной ткани.

Еще одним фактором в развитии ГК-ОП является подавление ГК секреции половых гормонов, играющих ключевую роль в костном обмене. Например, у мужчин, получающих ГК, происходит дозозависимое снижение уровня тестостерона в сыворотке крови по сравнению с контролем, что, возможно, связано с подавлением секреции гипоталамусом гонадотропин-рилизинг гормона и прямым негативным влиянием ГК на продукцию тестостерона в яичках. У женщин также происходит снижение секреции эстрогенов яичниками. Все это ведет к усилению костной резорбции.

Немаловажное значение придается действию ГК на клетки мышечной ткани и нервно-мышечную проводимость, обуславливающему высокий риск развития у данной категории больных мышечной слабости и увеличение риска падений и переломов.

Диагностика глюкокортикоидного остеопороза

У всех пациентов, принимающих ГК, должны быть оценены факторы риска ОП и переломов, а также склонность к падениям. Особенно следует остановиться на анамнезе перенесенных переломов при низком уровне травмы, так как наличие такого перелома может служить основанием для назначения лечения даже без определения МПК.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра является основным методом изме-

рения МПК у больных, принимающих ГК. По возможности ДРА должна проводиться всем больным, которым планируется или уже проводится длительная терапия ГК. В интерпретации МПК у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше, принимающих ГК, используется Т-критерий, при этом показанием для назначения противоостеопоретических препаратов являются более высокие показатели МПК: Т-критерий не более -1,5 СО, а не -2,5 СО и менее, как, например, при постменопаузальном ОП. У женщин до наступления менопаузы и мужчин моложе 50 лет МПК оценивается по Z-критерию, при этом заключение о снижении костной массы по сравнению с возрастной нормой может быть сделано на основании Z-критерия -2,0 СО и ниже [10].

При отсутствии возможности проведения денситометрии у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше для решения вопроса о назначении терапии необходимо оценить 10-летнюю вероятность перелома с помощью метода FRAX® – компьютеризованного алгоритма, позволяющего прогнозировать абсолютный риск переломов у конкретного человека. Для России разработана российская модель. FRAX® – компьютерная программа, находящаяся в открытом бесплатном доступе в интернете (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=13>). Особенностью данного алгоритма является то, что FRAX® можно подсчитывать как без учета данных ДРА-денситометрии, так и введя в соответствующую графу значение МПК шейки бедра (г/см² или Т-критерий). Результаты денситометрии позвоночника не должны вноситься в модель FRAX® (рис. 2). Результатом подсчета являются два числа, показывающие 10-летнюю вероятность основных остеопоретических переломов (клинически манифестного перелома позвонка, переломов дистального отдела предплечья, проксимального отдела бедра или плечевой кости) и отдельно перелома проксимального отдела бедра. По данным популяционных исследований, проведенных в Великобритании, определены поправочные коэф-

FRAX® Инструмент оценки риска перелома ВОЗ

Дома Инструмент расчета Бумага Графики Вопросы и ответы Ссылки Русский

Инструмент для расчета

Для подсчета 10-летней вероятности перелома с использованием МПК ответьте на следующие вопросы.

страна: Россия Имя / ID: О факторах риска

анкета:

1. Возраст (от 40 до 90 лет) или дата рождения
Возраст: 60 год: 154 день: 154
2. Пол ☐ Мужской ☒ Женский
3. Вес (кг) 68
4. Рост (см) 154
5. Предшествующий перелом ☐ нет ☒ да
6. Перелом бедра у родителей ☐ нет ☒ да
7. Курение в настоящее время ☐ нет ☒ да
8. Глюкокортикоиды ☐ нет ☒ да
9. Ревматоидный артрит ☐ нет ☒ да
10. Вторичный остеопороз ☐ нет ☒ да
11. Алкоголь от 3 единиц и более в день ☐ нет ☒ да
12. Минеральная плотность кости (МПК)

BMI: 28.7
The ten year probability of fracture (%)

without BMD	
Major osteoporotic	16
Hip fracture	2.0

Конвертация веса
Pounds → kg

Height Conversion
Inches → cm

00085675
Количество людей, у которых с 1 января 2012 г. произведен подсчет FRAX

Рис. 2. Алгоритм FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=13>)

фициенты, которые могут быть использованы в расчете 10-летней вероятности остеопоротических переломов в зависимости от суточной дозы ГК [11]. При этом для суточной дозы от 2,5 мг до 7,5 мг абсолютный риск переломов соответствует рассчитанному по FRAX®. Для дозы <2,5 мг/сут необходимо полученное значение абсолютно-го риска умножить на коэффициент 0,8 для основных остеопоротических переломов и на 0,65 — для перелома проксимального отдела бедра, в то время как для дозы 7,5 мг и более — соответственно на 1,15 и 1,2. Если 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов в зависимости от возраста пациента приходится на «красную» (темную) зону графика, представленного на рис. 3, то пациенту показано лечение антиостеопоротическими препаратами, если на «зеленую» (светлую) зону — лечение можно не проводить и оценку риска перелома повторить через 1 год. Например, женщина 60 лет (рост 154 см, масса тела 68 кг), страдающая ревматоидным артритом и получающая ГК, в отсутствие других факторов риска по алгоритму FRAX® имеет 10-летний риск основных остеопоротических переломов 16%, а риск перелома проксимального отдела бедра — 2% (см. рис. 2). Если данная пациентка получает в сутки ГК от 2,5 до 7,5 мг в преднизолоновом эквиваленте, то ее абсолютный 10-летний риск будет соответствовать рассчитанному. В таком случае она находится в «зеленой» (светлой) зоне графика на рис. 3 и ей можно антиостеопоротического лечения не назначать, а рекомендовать общие профилактические мероприятия, включающие адекватный прием кальция и витамина D. Если же она получает дозу ГК 7,5 мг и более в преднизолоновом эквиваленте, то риск основных переломов у нее более высокий и с учетом поправочного коэффициента он равен $16 \cdot 1,15 = 18,4\%$, что соответствует «красной» зоне и требует от врача назначения патогенетической терапии.

При наличии у пациента болей в спине, снижения роста на 2 см и более за последние 1–3 года или на 4 см и более по сравнению с ростом в возрасте в 25 лет, выраженного грудного кифоза больным, получающим ГК, показано проведение рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции или морфометрии позвонков методом ДРА для выявления возможных переломов.

Лабораторное обследование у больных, принимающих пероральные ГК, должно включать клинический анализ крови, определение уровней кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы и креатинина в сыворотке крови. Дополнительные тесты применяются в случаях необходимости дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и состояниями, которые также могут привести к развитию вторичного ОП (табл. 2).

Лечение глюкокортикоидного остеопороза

Назначение терапии лицам, получающим ГК, или тем, кому планируется ГК-терапия в течение 3 мес и более, зависит от дозы ГК и показателей МПК. Кроме того, большое значение при определении тактики ведения больных придается возрасту у мужчин и фертильности у женщин. Лечение антиостеопоротическими препаратами назначается всем лицам, перенесшим в анамнезе переломы при низком уровне травмы (падение с высоты собственного роста или спонтанные). В этих случаях диагноз ОП выставляется клинически, при этом показатели денси-

тометрии методом ДРА не влияют на постановку диагноза и принятие решения о назначении лечения.

Показаниями для назначения антиостеопоротических препаратов женщинам в постменопаузе и мужчинам 50 лет и старше может быть любой из следующих критериев: возраст 70 лет и старше, высокие дозы ГК ($\geq 7,5$ мг/сут), показатели МПК по Т-критерию $-1,5$ СО и ниже. При отсутствии вышеперечисленных критериев назначения терапии, а также при недоступности остеоденситометрии проводится расчет 10-летней вероятности переломов по FRAX® с учетом поправочного коэффициента, описанного выше.

У женщин в пременопаузе и мужчин моложе 50 лет, которым проводится или планируется длительная (3 мес

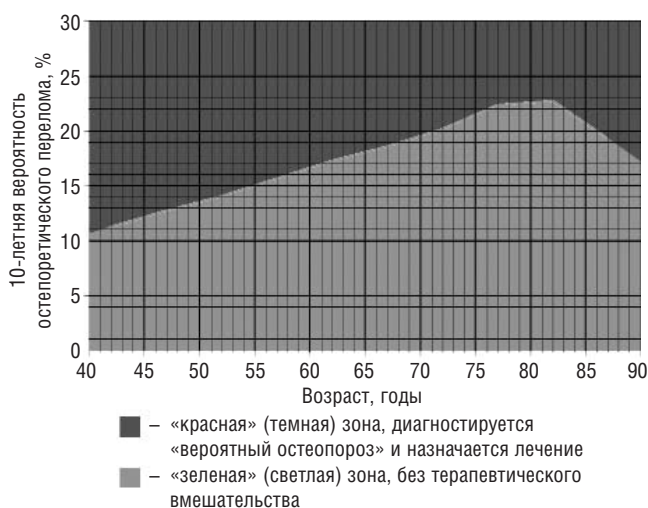


Рис. 3. Порог вмешательства на основании определения 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов

Таблица 2 Лабораторные исследования для исключения других причин вторичного ОП

Исследование	Исключаемые заболевания
Клинический анализ крови	Анемия, высокая СОЭ могут указывать на онкологическое заболевание
Креатинин, мочевина	Хронические заболевания почек
Кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, альбумин	Первичный гиперпаратиреоз, злокачественная опухоль, остеомалиция, болезнь Педжета
Печеночные пробы	Хронические заболевания печени, злоупотребление алкоголем
Эстрогены, тестостерон, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон	Гипогонадизм*
Антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgA или антиэндомизальные антитела класса IgA	Хронические воспалительные заболевания кишечника
Общий белок и белковые фракции сыворотки крови, белок Бенс-Джонса в моче	Миеломная болезнь
25(OH)D ₃ сыворотки	Дефицит витамина D, гиперпаратиреоз, почечная остеодистрофия
Тиреотропный гормон	Тиреотоксикоз

Примечание. * — не требуется женщинам в постменопаузе.

и более) терапия ГК и у которых отсутствуют в анамнезе низкоэнергетические переломы, решение о назначении лечения должно приниматься индивидуально, доказательной базы о необходимости назначения терапии в этих случаях в настоящее время нет. При отсутствии низкоэнергетических переломов, но наличии низкой МПК (Z-критерий -2 СО и менее), решение о назначении лечения ОП принимается только при учете всех факторов риска и на основе тщательного рассмотрения всей клинической ситуации.

Общие рекомендации по ведению больных, принимающих пероральные ГК, включают применение минимальных эффективных доз, а при возможности их снижение вплоть до полной отмены. Большое значение придается рациональному питанию с достаточным содержанием белка, увеличению потребления продуктов, богатых кальцием и витамином D, поддержанию нормальной массы тела, регулярным физическим упражнениям в соответствии с общим состоянием, прекращению курения и ограничению употребления алкоголя.

Следует поддерживать нормальный уровень витамина D в сыворотке крови, используя при необходимости лекарственные препараты. Уровень $25(\text{ОН})\text{D}_3$ в сыворотке крови не должен быть <20 нг/мл (50 нмоль/л), а оптимальный уровень составляет 30 нг/мл (75 нмоль/л).

Необходимо оценить риск падений и при необходимости принимать меры для его уменьшения, что включает коррекцию зрения, оценку и изменение домашней обстановки, учет и лечение сопутствующих заболеваний, обучение правильному стереотипу движений, пользование тростью, ношение устойчивой обуви (предпочтительно на низком каблуке), физические упражнения на координацию и тренировку равновесия.

У больных, принимающих пероральные ГК, лечение антиостеопоретическими препаратами проводится как с целью профилактики развития, так и с целью лечения уже имеющегося ОП. Оно должно начинаться одновременно с назначением ГК, которые планируется принимать длительно — 3 мес и более. При отмене ГК возможно прекращение приема антиостеопоретических препаратов, в то же время если терапия ГК продолжается, то лечение ОП тоже должно быть продолжено.

Адекватное количество кальция (1200–1500 мг/сут) по возможности надо получать из продуктов питания, при необходимости дополняя недостающее его количество приемом лекарственных препаратов. Для поддержки нормального уровня витамина D в сыворотке крови

у большинства пациентов доза витамина D должна быть не менее 800–1000 МЕ/сут. Препараты витамина D и кальция должны быть обязательным компонентом любой схемы лечения ГК-ОП, однако не могут быть использованы в качестве монотерапии.

Для лечения ГК-ОП во всем мире применяются бисфосфонаты (алендронат, ризедронат, золедроновая кислота), терипаратид и активные метаболиты витамина D, эффективность которых была оценена при проведении РКИ (табл. 3). Так, в РКИ (плацебоконтролируемых или сравнительных) получены доказательства высокого уровня по увеличению МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра для алендроната [12, 13], ризедроната [14, 15], золедроновой кислоты [16] и терипаратида [17, 18]. Однако уровень доказательности этих исследований ниже, чем при постменопаузальном ОП, поскольку в качестве основного критерия эффективности в них изучалось не снижение риска переломов на фоне приема препаратов, а их влияние на МПК. В то же время данные по переломам в этих работах оценивались как дополнительный показатель эффективности или при анализе неблагоприятных реакций. Это связано с тем, что при расширении спектра показаний по препаратам, доказавшим свою эффективность по снижению риска переломов при постменопаузальном ОП, регламентирующие органы допускают проведение исследований, в которых оценка лечебного действия проводилась только по влиянию на МПК [19]. Кроме того, имеются данные по сравнительной оценке эффективности различных бисфосфонатов и терипаратида при лечении ГК-ОП. Так, по данным прямых сравнительных исследований было показано преимущество по влиянию на МПК золедроновой кислоты над ризедронатом [16], терипаратида над алендронатом [17, 18], а алендроната над активными метаболитами витамина D (альфакальцидолом и кальцитриолом) [20, 21]. Активные метаболиты витамина D показали большую эффективность в предотвращении потери МПК и уменьшении риска переломов позвонков по сравнению с нативным витамином D, монотерапией кальцием, плацебо или отсутствием лечения [21].

Для женщин в пременопаузе, получающих ГК, была также продемонстрирована эффективность терапии алендронатом, ризедронатом в сравнении с плацебо в предупреждении потери костной массы в позвоночнике. В сравнительном РКИ при дополнительном анализе, проведенном после завершения основного исследования, у женщин в пременопаузе, принимавших золедроновую кислоту, вы-

Таблица 3 Препараты, используемые для лечения ГК-ОП, и уровни доказательности их эффективности

Препарат	МПК		Переломы	
	поясничного отдела позвоночника	проксимального отдела бедра	позвонков	периферические
Алендронат	A	A	B ^c	Нд
Ризедронат	A	A	A ^c	Нд
Золедроновая кислота	A ^a	A ^a	Нд	Нд
Терипаратид	A ^a	A ^a	A ^{a, c}	Нд
Альфакальцидол	A	A ^b	Нд	Нд
Кальцитриол	A	A ^b	Нд	Нд

Примечание. ^a – сравнительное исследование, ^b – данные противоречивые, ^c – не основной критерий оценки, Нд – нет полных данных.

явлено более значимое повышение МПК бедра, но не МПК поясничного отдела позвоночника, по сравнению с леченными ризедронатом [22]. В исследованиях, включивших женщин в пременопаузе, определено большее увеличение МПК на фоне терапии терипаратидом, чем алендронатом [23], а алендронат был более эффективен в поддержании МПК по сравнению с кальцитриолом и альфа-кальцитриолом [24].

Таким образом, препаратами выбора для профилактики и лечения ГК-ОП у мужчин и женщин являются алендронат, ризедронат, золедроновая кислота. Терипаратид является препаратом выбора для лечения ГК-ОП у мужчин и женщин с высоким риском переломов (низкоэнергетические переломы в анамнезе или высокий 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов по FRAX). Терипаратид также может быть назначен при неэффективности предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения, и/или продолжающееся снижение МПК), а также при непереносимости других препаратов для лечения ОП или при наличии противопоказаний для их назначения. В комплексной терапии используются также активные метаболиты витамина D (альфакальцитриол и кальцитриол).

Поскольку быстрое снижение костной плотности и увеличение риска переломов наблюдаются вскоре после начала терапии ГК, у пациентов с высоким риском переломов антиостеопоротическая терапия должна быть начата одновременно с их назначением. При отмене ГК возможно прекращение лечения противоостеопоротическими препаратами.

Проведенные исследования при ГК-ОП были всегда меньше по объему и короче по длительности, чем при постменопаузальном ОП, поэтому неблагоприятные реакции, особенно наблюдаемые при длительном лечении, встречались относительно редко. В то же время доказательств значимых различий профиля безопасности бисфосфонатов и других препаратов при ГК-ОП

по сравнению с лечением по поводу постменопаузального ОП нет.

Бисфосфонаты проникают через плаценту и могут оказывать нежелательное воздействие на кости развивающегося плода, поэтому их следует с осторожностью использовать у пациенток детородного возраста. Пациентка должна быть предупреждена о возможном нежелательном влиянии на плод и информирована о необходимости длительного приема контрацептивных препаратов.

Терипаратид назначают на период максимум 24 мес в течение жизни. Влияние терипаратида на развитие плода у человека не изучалось, поэтому применение препарата у беременных женщин противопоказано. Клинических исследований, направленных на выяснение, проникает ли терипаратид в грудное молоко, не проводилось. Применение препарата в период грудного вскармливания также противопоказано.

Наблюдение за больными ГК-ОП, принимающими антиостеопоротическую терапию, включает: коррекцию суточной дозы ГК, а при возможности — ее снижение до минимально терапевтически эффективной и вплоть до полной отмены; при доступности ДРА необходимо ежегодное измерение МПК; ежегодное измерение роста для контроля его снижения и проведение рентгенографии позвоночника в боковой проекции при подозрении на переломы позвонков. Большое значение придается оценке приверженности терапии у пациентов, получающих антиостеопоротическое лечение, кальций и витамин D.

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. Cushing H. The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1932;(1):137–92.
2. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19(6):893–9. Epub 2004 Jan 27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.040134>.
3. Diez-Perez A, Hooven FH, Adachi JD, et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone.* 2011;49(3):493–8. DOI: 10.1016/j.bone.2011.05.007. Epub 2011 May 14.
4. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone.* 2006;39(2):253–9. Epub 2006 Mar 30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2006.02.005>.
5. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(12):1383–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.12.1383>.
6. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int.* 2004;15(4):323–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-003-1548-3>. Epub 2004 Feb 5.
7. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48(11):3224–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11283>.
8. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoids-induced osteoporosis. *Endocrinology.* 1999;140(10):4382–9.
9. Gulko PS, Mulloy AL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14(2):199–206.
10. Лесняк ОМ, Баранова ИА, Торопцова НВ. Клинические рекомендации: диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше. Ярославль: Литера; 2013. 48 с. [Lesnyak OM, Baranova IA, Toroptsova NV. Klinicheskie rekomendatsii: diagnostika, profilaktika i lechenie glyukokortikoidnogo osteoporoza u muzhchin i zhenshchin 18 let i starshe [Clinical recommendations: diagnostics, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis at men and women of 18 years also is more senior]. Yaroslavl: Litera; 2013. 48 p.]
11. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey E. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):809–16. DOI: 10.1007/s00198-010-

- 1524-7. Epub 2011 Jan 13.
12. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):202–11. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200101\)44:1%3C202::AID-ANR27%3E3.0.CO;2-W](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200101)44:1%3C202::AID-ANR27%3E3.0.CO;2-W).
13. De Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al.; STOP Investigators. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2006;355(7):675–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa053569>.
14. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res.* 2000;15(6):1006–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.6.1006>.
15. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000;67(4):277–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s002230001146>.
16. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al.; HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9671):1253–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60250-6.
17. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2028–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>.
18. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3346–55. DOI: 10.1002/art.24879.
19. Compston J, Reid DM, Boisdron J, et al.; Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science. Recommendations for the registration of agents for prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update from the Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science. *Osteoporos Int.* 2008;19(9):1247–50. DOI: 10.1007/s00198-008-0670-7. Epub 2008 Jul 5.
20. De Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al.; Investigators STOP. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2006;355(20):675–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa053569>.
21. De Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with metaanalysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int.* 2004 Aug;15(8):589–602. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-004-1614-5>.
22. Roux C, Reid DM, Devogelaer JP, et al. Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011;23(3):1083–90. DOI: 10.1007/s00198-00011-01800-00191.
23. Langdahl BL, Marin F, Shane E, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int.* 2009;20(12):2095–104. DOI: 10.1007/s00198-009-0917-y. Epub 2009 Apr 7.
24. Yeap SS, Fauzi AR, Kong NC, et al. A comparison of calcium, calcitriol, and alendronate in corticosteroid-treated premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008;35(12):2344–7. DOI: 10.3899/jrheum.080634. Epub 2008 Nov 1.

Вопросы для самоконтроля (допускается несколько вариантов ответа)

1. Какой критерий используется для постановки диагноза ОП у женщин в фертильном периоде и молодых мужчин до 50 лет?
 - А. Т-критерий
 - Б. Z-критерий
2. При каком значении Т-критерия при измерении с помощью ДРА ставится диагноз ОП у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет, получающих ГК?
 - А. -1,0 СО
 - Б. -1,5 СО
 - В. -2,0 СО
 - Г. -2,5 СО
3. Что является абсолютным показанием для назначения антиостеопоротического лечения у всех пациентов, длительно получающих ГК, независимо от возраста?
 - А. Низкая МПК
 - Б. Высокие дозы ГК
 - В. Высокий 10-летний риск переломов, рассчитанный по FRAX®
 - Г. Низкоэнергетические переломы в анамнезе
4. Какие препараты показаны при ГК-ОП?
 - А. Стронция ранелат
 - Б. Алендронат
 - В. Терипаратид
 - Г. Активные метаболиты витамина D
 - Д. Деносумаб
5. Какие препараты являются лекарственными средствами второго ряда при лечении ГК-ОП?
 - А. Алендронат
 - Б. Активные метаболиты витамина D
 - В. Золедоновая кислота
 - Г. Терипаратид
6. На какой препарат следует перевести пациента при неэффективности антирезорбтивной терапии?
 - А. Активные метаболиты витамина D
 - Б. Бисфосфонаты
 - В. Терипаратид
 - Г. Кальций и витамин D

Ответы — на с. 450

Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите

Насонов Е.Л.¹, Александрова Е.Н.¹, Авдеева А.С.¹, Рубцов Ю.П.²

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;
²ГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, Ленинские горы, 1

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²M.V. Lomonosov
Moscow State University, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522
²1, Leninskie Gory, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов;
sokrat@iramn.ru

Contact:
Evgeny Nasonov;
nasonov@iramn.ru

Поступила 25.07.14



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



Е.Н. Александрова –
заведующая лабораторией
иммунологии и молекулярной
биологии ревматических
заболеваний ФГБНУ НИИР
им. В.А. Насоновой,
докт. мед. наук



А.С. Авдеева –
научный сотрудник лаборатории
иммунологии и молекулярной
биологии ревматических
заболеваний ФГБНУ НИИР
им. В.А. Насоновой,
канд. мед. наук

Аутоиммунные (иммуновоспалительные) ревматические болезни определяются как клинические синдромы, развитие которых связано с «патологической» активацией Т-клеток, В-клеток и других клеток иммунной системы, приводящей к прогрессирующему воспалению и деструкции внутренних органов. Несмотря на высокую эффективность комбинированной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и стандартными базисными противовоспалительными препаратами, в первую очередь метотрексатом, менее чем у половины пациентов с ревматоидным артритом (РА) удается достигнуть значимого клинического эффекта и крайне редко – стойкой ремиссии. Комбинированное действие генетических и внешнесредовых факторов может приводить к потере иммунной толерантности, в основе которой лежит нарушение баланса между эффекторными и регуляторными компонентами иммунной системы. Восстановление толерантности без хронической неспецифической иммуносупрессии, наблюдаемой на фоне приема большинства современных противовоспалительных препаратов (включая ГИБП), рассматривается как важнейшая задача фармакотерапии РА. Целью обзора является, во-первых, обсуждение роли так называемых Т-регуляторных клеток (T_{reg}) как одного из критических компонентов поддержания толерантности и, во-вторых, перспективы фармакотерапии РА, связанных с коррекцией функциональной активности T_{reg} .

Ключевые слова: ревматоидный артрит; цитокины; толерантность; Т-регуляторные клетки.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430–437.

T REGULATORY CELLS IN RHEUMATOID ARTHRITIS Nasonov E.L.¹, Aleksandrova E.N.¹, Avdeeva A.S.¹, Rubtsov Yu.P.²

Autoimmune (immunoinflammatory) rheumatic diseases are defined as clinical syndromes whose development is associated with the abnormal activation of T cells, B cells, and many other cells of the immune system, which gives rise to the progressive inflammation and destruction of the viscera. In spite of the high efficiency of combined therapy with biologic agents and standard disease-modifying antirheumatic drugs, primarily methotrexate, less than half of patients with rheumatoid arthritis (RA) could achieve a significant clinical effect and, very rarely, sustained remission. The combined influence of genetic and environmental factors may lead to loss of immunological tolerance, the basis for which is an imbalance between the effector and regulatory components of the immune system. To restore tolerance without chronic nonspecific immunosuppression observed in the use of majority of current anti-inflammatory drugs (including GEBAs) is regarded as the most important task of pharmacotherapy for RA. The aim of the review is to discuss firstly the role of the so-called T regulatory (T_{reg}) cells as one of the critical components for the maintenance of tolerance and secondly promises for the pharmacotherapy of RA associated with the correction of the functional activity of T_{reg} cells.

Key words: rheumatoid arthritis; cytokines; tolerance; T regulatory cells.

Reference: Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T regulatory cells in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):430–437.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-430-437>

Бурный прогресс биологии и медицины в конце XX в. нашел яркое отражение в расширении возможностей фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний [1]. Были созданы принципиально новые противовоспалительные средства, объединяющиеся общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП), применение которых, благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания, теоретически хорошо обосновано и позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии. Изучение клинических и иммунологических эффектов ГИБП позволяет получить принципиально новые данные о патогенезе РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний человека. Однако несмотря на высокую эффективность комбинированной терапии ГИБП и стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), менее чем у половины пациентов с РА удается достигнуть значимого клинического эффекта и крайне редко — стойкой ремиссии [2, 3]. Данные клинических исследований свидетельствуют о более низкой эффективности ГИБП в реальной клинической практике по сравнению с результатами рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ). Это послужило мощным стимулом для разработки новых подходов к лечению РА [4].

По современным представлениям, аутоиммунные (иммуновоспалительные) ревматические болезни определяются как клинические синдромы, развитие которых связано с «патологической» активацией Т-клеток, В-клеток и многих других клеток иммунной системы, приводящей к прогрессирующему воспалению и деструкции внутренних органов [5, 6]. В норме иммунная система осуществляет элиминацию патогенных субстанций посредством чрезвычайно обширного репертуара специфических иммунных рецепторов. Рецепторы, обладающие способностью распознавать компоненты собственных тканей, элиминируются (или «супрессируются») в тимусе в рамках процесса, получившего название «иммунная толерантность». Таким образом, важнейшая задача иммунной системы — отличить потенциально патогенные субстанции от нормальных компонентов собственных тканей и тем самым предотвратить развитие аутоиммунной патологии. Комбинированное действие генетических и внешнесредовых факторов может приводить к потере иммунной толерантности, в основе которой лежит нарушение баланса между эффекторными и регуляторными компонентами иммунной системы [7]. Очевидно, что восстановление толерантности без хронической неспецифической иммуносупрессии, наблюдаемой на фоне приема большинства современных противовоспалительных препаратов (включая ГИБП), рассматривается как важнейшая задача фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний, в первую очередь РА [8, 9]. Механизмы толерантности детально рассмотрены в недавно опубликованных обзорах [7]. Целью данного обзора является, во-первых, обсуждение роли так называемых Т-регуляторных клеток (T_{reg}) как одного из критических компонентов поддержания толерантности и, во-вторых, перспективы фармакотерапии РА, связанные с коррекцией функциональной активности T_{reg} .

Доказательства важнейшей роли Т-клеток в поддержании иммунной толерантности были получены еще в 1970 г. [10]. Однако только в середине 90-х годов XX в. было установлено, что подавление «патологического» иммун-

ного ответа зависит от субпопуляции периферических $CD4^+$, которые также экспрессируют $CD25$ (α -цепь рецептора интерлейкина 2 — ИЛ2) [11]. В дальнейшем было установлено, что $CD4^+CD25^+T_{reg}$ обладают способностью подавлять активацию, пролиферацию и эффекторные функции различных клеток ($CD4^+$ и $CD8^+$ клетки, В-клетки, естественные киллерные клетки, антигенпрезентирующие клетки — АПК, — дендритные клетки, макрофаги, остеокласты и др.), участвующих в развитии врожденного и приобретенного иммунитета (иммунологический гомеостаз). Выделяют две популяции T_{reg} естественные (natural), образующиеся в тимусе, и периферические (индуцированные) T_{reg} , которые тесно взаимодействуют между собой в отношении предотвращения развития аутоиммунной патологии. Характерной особенностью T_{reg} является экспрессия широкого спектра мембранных маркеров (см. таблицу), которые определяют их функциональную активность и позволяют идентифицировать эти клетки в кровяном русле и тканях. В первую очередь к ним относится ядерный фактор транскрипции FoxP3 (forkhead box protein 3), который имеет фундаментальное значение в развитии T_{reg} и их ингибиторной функции [14–16]. У мышей деpleция T_{reg} ассоциируется с развитием аутоиммунной патологии, включая гастрит, тиреоидит, сиаденит, артрит (напоминает РА), оофорит и диабет, волчаночноподобное заболевание [17]. Мутация FoxP3 у мышей вызывает смертельное аутоиммунное и воспалительное заболевание (болезнь Scurfy), а у человека — развитие синдрома IPEX (Immunedisregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked), который проявляется в раннем детском возрасте сахарным диабетом 1-го типа, тиреоидитом, тяжелой аллергией и воспалительным заболеванием кишечника [18, 19]. Эти данные свидетельствуют о том, что важнейшая физиологическая функция T_{reg} заключается в подавлении гипериммунного ответа в отношении аутоантигенов, а также кишечных условнопатогенных микробов. В последние годы получены данные о способности T_{reg} подавлять развитие иммуновоспалительных реакций в ответ на широкий спектр патологических и физиологических стимулов, включая микроорганизмы, опухолевые клетки, аллогенные трансплантаты, клетки плода [15], а также при ожирении [20] и атеросклеротическом поражении сосудов [21].

У человека T_{reg} относятся к субпопуляции $CD4^+FoxP3^+$ Т-клеток и отличаются высокой экспрессией $CD25$ ($CD25^{high+}$) и низкой экспрессией (или негативностью) по $CD127$ ($CD127^{low/-}$). В то же время T_{reg} отличаются очень высокой гетерогенностью в отношении как фенотипа, так и функциональной активности (пластичность). В целом в периферической крови T_{reg} условно подразделяются на четыре функционально различные субпопуляции [22–24]: «классические» стабильные терминально дифференцированные T_{reg} с нормальной супрессорной функцией; «пластичные» T_{reg} , экспрессирующие FoxP3, но обладающие низкой супрессорной активностью, которые могут синтезировать «провоспалительные» цитокины, включая ИЛ2, интерферон γ (ИФН γ) и ИЛ17; «нестабильные» T_{reg} , которые теряют FoxP3 и дифференцируются в эффекторные Т-клетки, не обладающие супрессорной активностью; T_{reg} , синтезирующие цитокины, характерные для Th-клеток, но экспрессирующие FoxP3 и обладающие супрессорной активностью.

Обсуждается несколько механизмов, лежащих в основе супрессивной активности T_{reg} (см. рисунок) [25, 26].

Маркеры T_{рег}: рекомендации по номенклатуре [12, 13]

Маркер	Название	Функция	Значение
FoxP3	Forkhead box protein 3	Фактор транскрипции, регулятор функции и развития T _{рег}	Экспрессируется в CD4+T _{рег}
CTLA-4	Цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; CD152)	Передаёт ингибиторный сигнал АПК	Важный механизм супрессорной функции T _{рег}
LAP	Latency-associated peptide	Компонент латентного комплекса ТФР	Идентифицирует T _{рег} подтип с ТФР-опосредованной функцией
GITR	Член суперсемейства рецептора ФНО18 (TNFRS18), активационно-индуцирующий рецептор семейства ФНО (AITR)	Клеточная сигнализация	Важный механизм супрессорной функции T _{рег}
ICOS	Индукцируемый Т-клеточный костимулятор (inducible T cell costimulator, CD278)	Костимулятор Т-клеток	Вовлечение в экспансию T _{рег} и синтез ИЛ10, особенно в процессе Th2-иммунного ответа
LAG-3	Лимфоцитарный активационный ген 3 (lymphocyte activation gen 3, CD223)	Гомолог CD4 со связывающей способностью ГКГ	Экспрессируется на T _{рег}
CD3	Ко-рецепторный комплекс ТКР	Трансдукция сигнала с ТКР	Стимуляция, необходимая для экспансии Т-клеток
CD4		Взаимодействует с молекулой класса II ГКГ на АПК и усиливает сигнализацию с ТКР	Идентифицирует субтип CD4+ лимфоцитов
CD25	α-Цепь рецептора ИЛ2	Компонент рецептора ИЛ2	Экспрессируется на CD4+FoxP3+T _{рег} , но также на других Т-клетках
CD28		Костимулятор, необходимый для активации Т-клеток	Стимуляция, необходимая для экспансии T _{рег}
CD44		Рецептор гиалуроновой кислоты	Маркер активированных T _{рег}
CD45RO	Лейкоцитарный общий антиген (RO-изоформа)	Протеиновая тирозинфосфатаза, рецептор типа С	Основной маркер T _{рег} и Т-клеток памяти
CD45RA	Лейкоцитарный общий антиген (RA-изоформа)	То же	Второстепенный маркер T _{рег} и наивных Т-клеток
CD49b	α-Цепь интегрина VLA-4αβ1	Клеточная адгезия и сигнализация	Экспрессируется на T _{рег}
CD62L	L-селектин	Лимфоцитарная клеточная молекула адгезии	Может быть маркером подтипа T _{рег}
CD69	Трансмембранный лектин С-типа	Клеточная сигнализация	Маркер, активированный T _{рег} , которые супрессируются посредством связанного с мембраной ТФРβ
CD127	α-Цепь рецептора ИЛ7	Рецептор ИЛ7	Негативный маркер T _{рег}

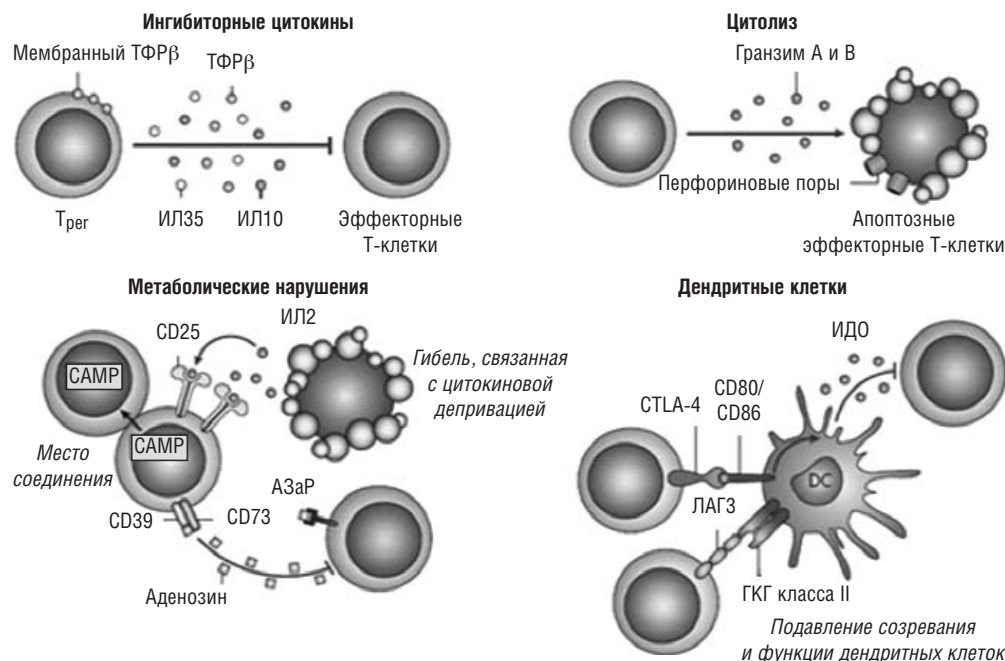
Примечание. ТФР – трансформирующий фактор роста, ФНО – фактор некроза опухоли, ГКГ – главный комплекс гистосовместимости, ТКР – Т-клеточный рецептор.

T_{рег} синтезируют широкий спектр «иммуносупрессивных» цитокинов, включая ИЛ10, ИЛ35 (у мышей) и ТФРβ, а также гранзим А и В и перфорин, обладающие способностью лизировать эффекторные клетки; вызывают депривацию Т-клеток, экспрессирующих высокоаффинные ИЛ2R; экспрессируют молекулу CTLA-4, которая подавляет экспрессию костимуляторных молекул CD80/86, на АПК. Имеются данные о том, что CTLA-4 индуцирует индолмин-2,3-диоксигеназу (ИДО), которая катаболизирует триптофан до его метаболита – кинуренина. Последний обладает свойствами иммунотоксина, вызывающего гибель близлежащих клеток. В недавних исследованиях было показано, что на T_{рег}, выделенных от больных РА, отмечается низкая экспрессия CTLA-4, которую связывают с дефектом метилирования промотерной области CTLA-4 [27]. Примечательно, что нейтрализация CTLA-4 *in vitro* отменяет супрессорную активность T_{рег}, выделенных от здоровых доноров, и приводит к снижению синтеза кинуренина. Нормализация функциональной активности T_{рег}, вероятно, является важным механизмом действия препарата абатацепт, представляющего собой молекулу CTLA-4, конъюгированную с Fc-фрагментом IgG человека [1]. Таким образом, существуют цитокин-зависимые и АПК-зависимые механизмы супрессии, которые, взаимодействуя друг

с другом, вносят различный вклад в регуляцию иммунного ответа. Установлено, что активация T_{рег}, специфических в отношении одного аутоантигена, может приводить к неспецифической (bystander) супрессии иммунного ответа в отношении других аутоантигенов [28].

Функция T_{рег} контролируется факторами транскрипции TBX21, GATA-3 или ROR-гамма. Они подавляют эффекторные функции хелперных (helper – h) Т-клеток: Th1-, Th2- и Th17-клеток соответственно [29]. При этом идентифицированы T_{рег}, экспрессирующие более одного фактора транскрипции и секретирующие «провоспалительные» цитокины, включающие ИФНγ и ИЛ17 [22].

Выживаемость и функциональная активность T_{рег} регулируется цитокинами, в первую очередь ИЛ2. FoxP3+T_{рег} экспрессируют высокоаффинные ИЛ2R, состоящие из CD25 (α-цепь ИЛ2R), CD122 (β-цепь ИЛ2R) и CD132 (общая γ-цепь). Поскольку FoxP3 подавляет экспрессию ИЛ2R на T_{рег}, их выживаемость зависит от экзогенного ИЛ2. Дефицит этих молекул у мышей, ассоциируется с тяжёлым аутовоспалительным заболеванием (напоминает болезнь Scurfy) [30]. Описан семейный дефицит CD25, характеризующийся широким спектром иммунных нарушений, полиэндокринопатией, энтеропатией и дефектом синтеза ИЛ10 [31].



Механизмы супрессивной активности Treg

Данные, касающиеся уровня Treg в периферической крови пациентов с РА, противоречивы. Отмечено как снижение их концентрации [31–37], так и увеличение [38] или отсутствие отличий от нормы [39–41]. Полагают, что количественный дефект Treg (CD4+CD25highFoxP3+CD127low/-) особенно характерен для раннего РА [34] и ассоциируется с риском развития РА у бессимптомных пациентов, позитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [42]. Отмечена негативная корреляция между уровнем Treg и активностью заболевания (DAS28, уровень С-реактивного белка – СРБ и СОЭ) [36]. У пациентов с РА в синовиальной жидкости содержание Treg существенно выше, чем в норме [34, 38–40]. При этом CD4+CD25high Т-клетки теряют способность ингибировать синтез ФНОα, ИФНγ и ИЛ17 эффекторными Т-клетками [43, 44], хотя сохраняют способность ограничивать пролиферацию этих клеток [43]. Имеются данные о том, что при РА эффекторные Т-клетки более резистентны к супрессии Treg, чем нормальные эффекторные Т-клетки. Установлено, что Treg, выделенные из синовиальной жидкости пациентов с РА, не контролируют развитие воспаления, индуцированного ИЛ6 и ФНОα [45]. Известно также о негативном влиянии ФНОα на функциональную активность Treg, которое опосредуется подавлением экспрессии FoxP3 [46]. В связи с этим представляют интерес исследования, касающиеся влияния ингибиторов ФНОα на количество и функциональную активность Treg [43, 46–49], поскольку именно ингибиторы ФНОα относятся к числу наиболее эффективных препаратов для лечения РА [1]. Так по данным X. Valencia и соавт. [46], которые продемонстрировали ФНО-зависимый дефект Treg при РА, лечение инфликсимабом (химерные моноклональные антитела – МАТ – к ФНОα) пациентов с РА (n=15) сопровождается нормализацией функции этих клеток. В исследовании M.R. Ehrenstein и соавт. [43] было установлено, что на фоне лечения инфликсимабом (ИНФ) через 3, 4 и 6 мес у пациентов (n=31), ответивших на терапию, отмечается существенное (в 2–3 раза) увеличение числа CD4+FoxP3+ (а также CD4+CD25highCD62L-) в периферической крови. Приме-

чательно, что у пациентов, не ответивших на терапию, уровень Treg не менялся. Отмечена нормализация функции Treg в отношении подавления синтеза ФНОα и ИФНγ эффекторными CD4+CD25- клетками, что связывают с TFRβ-зависимой генерацией новой популяции Treg в периферической крови [50]. Однако по данным других авторов уровень Treg на фоне лечения другими ингибиторами ФНОα (адалимумаб и этанерцепт) при РА существенно не меняется [47–49]. В исследовании A. Julig и соавт. [51] было показано, что у пациентов, ответивших на терапию ИНФ (n=44), базальный уровень CD4+CD25+Treg был существенно выше, чем у пациентов, у которых лечение ИНФ было неэффективным. Важные данные недавно получены J.L. MacGovern и соавт. [44], которые сравнили эффект адалимумаба (полностью человеческие МАТ к ФНОα) и этанерцепта (рекомбинантный рецептор ФНОα) на функциональную активность Treg при РА. Было установлено, что, несмотря на сходный клинический эффект, лечение адалимумабом сопровождалось увеличением числа Treg, подавляющих синтез не только ИФНγ, но и важнейшего «провоспалительного» цитокина ИЛ17. Это зависело не от индукции синтеза «антивоспалительного» цитокина ИЛ10 или TFRβ, а от модуляции продукции ИЛ6 моноцитами. Другой механизм действия ингибиторов ФНОα при РА установлен H. Nie и соавт. [52]. Ими было показано, что транскрипционная активность FoxP3, а следовательно, и супрессорная активность Treg, регулируется путем фосфорилирования С-терминального участка ДНК-связывающего домена этой молекулы (в положении Ser418). Ослабление функции Treg у пациентов с РА связано с дефосфорилированием Ser418, зависящей от фермента протеинфосфатазы 1 (ПФ1), экспрессия и ферментная активность которой индуцируются ФНОα. При этом ФНО-индуцированная дисфункция Treg коррелирует с увеличением числа CD4+ИЛ17+ клеток и CD4+ИФНγ+ клеток, инфильтрирующих синовиальную оболочку сустава. На фоне лечения ИНФ отмечается нормализация функциональной активности Treg, ассоциирующаяся со снижением активности ПФ1 и увеличением фосфорилирования FoxP3.

В контексте функциональной активности T_{reg} особое значение имеют данные о специфических эффектах цитокинов, которые могут существенно различаться при разных заболеваниях. Как уже отмечалось, при РА ФНО α ослабляет функцию T_{reg} *in vitro* [46], в то время как при системной красной волчанке и сахарном диабете 1-го типа ФНО α необходим для реализации супрессорной функции T_{reg} [53]. Полагают, что развитие волчаночноподобных нарушений, нередко наблюдаемых на фоне терапии ингибиторами ФНО α [54, 55], может быть связано с нарушением супрессорной активности T_{reg} .

В последние годы существенно возрос интерес к изучению взаимосвязи между T_{reg} и Th17-клетками при РА [56]. Данные, касающиеся роли Th17-клеток в патогенезе РА, представлены в наших предыдущих публикациях [57] и обзорах других авторов [58]. В связи с этим привлекают внимание данные о важной роли ИЛ6 в регуляции функциональной активности T_{reg} [59]. Имеются данные о способности ИЛ6 (наряду с другими цитокинами – ИЛ1 и ИЛ23) вызывать поляризацию наивных Т-клеток в направлении образования Th17-клеток, а не T_{reg} [60]. В последние годы в клинической практике широко используется препарат тоцилизумаб (ТЦЗ), представляющий собой гуманизированные мАТ к ИЛ6 рецепторам (Р) и блокирующим ИЛ6-зависимые иммунные реакции [1, 59]. Исходя из этого представляет интерес влияние ТЦЗ на концентрацию и функциональную активность T_{reg} и Th17-клеток при РА. По данным М. Samson и соавт. [61], у пациентов с активным РА до начала терапии ТЦЗ отмечено увеличение концентрации Th17-клеток (CD4+CD17+) и снижение – T_{reg} (CD4+CD25highFoxP3+). Однако супрессорная активность T_{reg} оставалась в пределах нормы. На фоне лечения ТЦЗ отмечено снижение активности РА (DAS28), которое ассоциировалось с уменьшением числа Th17-клеток и увеличением числа T_{reg} . Увеличение числа CD4+CD25highFoxP3 T_{reg} отмечено уже после первой инфузии ТЦЗ и коррелирует со снижением DAS28 [62]. Сходные результаты относительно нормализации числа T_{reg} при РА на фоне лечения ТЦЗ получены другими авторами [63]. В исследовании А. Thiolat и соавт. [64] было показано, что на фоне лечения ТЦЗ наблюдается увеличение числа CD39+ T_{reg} , в отсутствие динамики числа Th17-клеток. При этом CD39+ T_{reg} обладали способностью подавлять пролиферацию эффекторных Т-клеток. Сходные данные получены авторами и при изучении динамики Th17-клеток и T_{reg} при коллагеновом артрите у мышей. При анализе механизмов действия ТЦЗ следует обратить внимание на влияние лечения этим препаратом именно на популяцию T_{reg} , экспрессирующих CD39/ENTPD1 и CD73/экто-5'-нуклеотидазу. Напомним, что мембранный CD39+ обладает способностью катализировать внеклеточный гидролиз аденозинтрифосфата (АТФ) и, наряду с CD73, индуцирует синтез «антивоспалительного» медиатора аденозина [65]. Таким образом, экспрессия CD39 на T_{reg} ассоциируется с их супрессорной активностью, в частности в отношении Th17-клеток [66]. У мышей с коллагеновым артритом подавление воспаления ассоциируется с нормализацией числа этих клеток [67].

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что у мышей с артритом, индуцированным протеогликаном, деpleция В-клеток с помощью мАТ к CD20 ассоциируется с нарастанием числа CD4+Т-клеток, экспрессирующих FoxP3 и CD25, и увеличением супрессорной активности [68]. Однако динамика T_{reg} на фо-

не лечения ритуксимабом (химерные мАТ к CD20, антигены В-клеток) не выявлено [69].

Как уже отмечалось, при РА наблюдается снижение экспрессии CTLA-4, что может быть важным механизмом нарушения функциональной активности T_{reg} при этом заболевании. Однако данные, касающиеся эффектов терапии абатацептом в отношении количества и функциональной активности T_{reg} , противоречивы. Так, по данным J. Pieper и соавт. [70], на фоне приема абатацепта наблюдается снижение числа CD4+CD25+FoxP3 T_{reg} в отсутствие изменений их функциональной активности. Однако в других исследованиях было отмечено увеличение супрессорной активности T_{reg} , несмотря на снижение числа этих клеток в кровяном русле [71].

Наряду с ГИБП определенное влияние на T_{reg} при РА оказывают другие противовоспалительные препараты, в первую очередь МТ, который рассматривается как важнейший компонент стратегии фармакотерапии РА (лечение до достижения цели) [72]. По данным С. Lina и соавт. [73], у пациентов с активным РА до назначения терапии отмечается увеличение уровня CD4+Th17-клеток и снижение CD4+CD25highFoxP3+ T_{reg} . На фоне монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и этанерцептом наблюдается достоверное снижение соотношения Th17/ T_{reg} . Эти данные имеют важное клиническое значение, так как позволяют объяснить более высокую эффективность комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНО α по сравнению с монотерапией ингибиторами ФНО α [1]. Сходные данные о позитивном влиянии МТ на функциональную активность и содержание T_{reg} получены при экспериментальном РА [74].

Прием высоких доз глюкокортикоидов (ГК) также приводит к увеличению содержания CD4+CD25high лимфоцитов и экспрессии FoxP3 при широком спектре иммуновоспалительных заболеваний человека [75]. Этот факт может служить теоретическим обоснованием применения ГК (в комбинации с МТ) при раннем РА (в качестве «bridge»-терапии).

Интересные результаты недавно получены в отношении механизмов действия внутривенного иммуноглобулина, в структуре которого идентифицирована уникальная пептидная последовательность, локализованная в области Fc-фрагмента молекулы IgG. Он получил название «Tregitope» [76]. Этот эпитоп связывается с высокой аффинностью с молекулой класса II ГКС и индуцирует экспансию CD4+CD25+FoxP3 T_{reg} , эффективно подавляющих антиген-индуцируемый иммунный ответ *in vitro*.

Другой интересный подход к восстановлению функциональной активности T_{reg} связан с использованием мАТ (трегализумаб; ВТ-061), которые, взаимодействуя с уникальным эпитопом CD4+ Т-клеток, локализованным в домене 2 этой молекулы, индуцирует активацию T_{reg} , не влияя на функциональную активность эффекторных Т-клеток [77]. По данным исследований фазы II, у пациентов с РА и псориазом на фоне лечения этими антителами отмечается положительная динамика клинических и лабораторных проявлений, отражающих активность заболеваний при отсутствии тяжелых нежелательных реакций [78].

Продолжаются исследования мАТ к CD28-гомодимеру (TGN1421), обладающих свойствами «суперагониста» данной молекулы. Установлено, что эти антитела вызывают перекрестное связывание CD28-гомодимера, локализуемого на мембране Т-клеток, что приводит к активации

T_{per}. Несмотря на эффективность этих антител при широком круге аутоиммунных заболеваний у лабораторных животных, клиническое их применение у здоровых людей (фаза I) привело к развитию потенциально смертельного синдрома «высвобождения цитокинов» (cytokine-release syndrome) [79]. Тем не менее в недавних исследованиях было показано, что введение низких доз этих антител приводит к системному увеличению концентрации ИЛ10 (биомаркер активации T_{per}) в отсутствие синтеза «провоспалительных» цитокинов [80]. Перспективы применения этих антител при РА не ясны.

Данные исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что в высоких дозах ИЛ2 существенно усиливает антиген-специфическую активацию T_{per} [29]. Недавно было показано, что введение низких доз ИЛ2 (не влияют, в отличие от высоких доз, на эффекторные Т-клетки) ассоциируется с нарастанием количества T_{per} и клиническим эффектом при болезни «трансплантат против хозяина» (поражение кожи), криоглобулинемическом васкулите, ассоциированном с носительством вируса гепатита С (пурпура) [81, 82], а также при сахарном диабете 1-го типа (в комбинации с рапамицином) [83]. Эффективность этой стратегии для лечения РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний не известна. Другой подход к нормализации функции T_{per} связан с выделением этих клеток из периферической крови пациентов и, после соответствующей активации, возвращением их больному. Однако, поскольку

количество T_{per} в периферической крови очень небольшое, реализация этого метода лечения сложна и требует дальнейшего совершенствования [23]. Необходимо принимать во внимание, что хроническое воспаление, с одной стороны, может приводить к трансформации T_{per} в клетки с потенциально «провоспалительными» свойствами и низкой супрессорной активностью (пластичность T_{per}) [84–86], а с другой — к резистентности эффекторных клеток к супрессорному влиянию T_{per} [45]. Можно предположить, что наиболее эффективной стратегией лечения РА будет комбинированное применение МТ и ГИБП на ранней стадии болезни, направленное на блокаду «провоспалительных» медиаторов, а после достижения ремиссии (стратегия «Лечение до достижения цели») — восстановление иммунологической толерантности с использованием аутоантиген-специфических и аутоантиген-неспецифических T_{per}.

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

- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
- Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2.
- Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):266–71. DOI: 10.1136/ard.2010.132134. Epub 2010 Nov 19.
- Burmester G, Feist E, Dornier T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(2):77–88. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.168.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205–19. DOI: 10.1056/NEJMr1004965.
- Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 2001;345(5):340–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200108023450506>.
- Bluestone JA. Mechanisms of tolerance. *Immunol Rev*. 2011;24(1):5–19. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01019.x.
- Nepom GT, St Clair EW, Turka LA. Challenges in the pursuit of immune tolerance. *Immunol Rev*. 2011;241(1):49–62. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01003.x.
- Smiek DE, Ehlers MR, Nepom GT. Restoring the balance: immunotherapeutic combinations for autoimmune diseases. *Dis Model Mech*. 2014;7(5):503–13. DOI: 10.1242/dmm.015099.
- Gershon RK, Kondo K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymus lymphocytes. *Immunology*. 1970;18(5):723–37.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*. 1995;155(3):1151–64.
- Singer BD, King LS, D'Alessio FR. Regulatory T cell as immunotherapy. *Frontiers Immunol*. 2014;(5):1–7. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00046.
- Abbas AK, Benoist C, Bluestone JA, et al. Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature. *Nat Immunol*. 2013;14(4):300–8. DOI: 10.1038/ni.2554.
- Быковская СН, Насонов ЕЛ. Роль дефектов иммуносупрессии в развитии аутоиммунных заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2005;(4):81–4. [Bykovskaya SN, Nasonov EL. Role of immunosuppression defects in the development of autoimmune diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(4):81–4. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2005-623>.
- Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008;133(5):775–87. DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009.
- Rudensky AY. Regulatory T cells and FoxP3. *Immunol Rev*. 2011;241:260–8. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01018.x.
- Lahl K, Lodenkemper C, Drouin C, et al. Selective depletion of Foxp3+ regulatory T cells induces a scurfy-like disease. *J Exp Med*. 2007;204(1):57–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20061852>. Epub 2007 Jan 2.
- Kim JM, Rasmussen JP, Rudensky AY. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice. *Nat Immunol*. 2007;8(2):191–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni1428>. Epub 2006 Nov 30.
- Wildin RS, Freitas A, IPEX and FOXP3: clinical and research perspectives. *J Autoimmun*. 2005;25 Suppl:56–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2005.04.008>.
- Zeng H, Chi H. The interplay between regulatory T cells and metabolism in immune regulation. *Oncotarget*. 2013;2(11):e26586. Epub 2013 Oct 21. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/onci.26586>.
- Tse K, Tse H, Sidney J, et al. T cells in atherosclerosis. *Int*

- Immunol.* 2013;25(11):615–22. DOI: 10.1093/intimm/dxt043.
22. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the Foxp3 transcription factor. *Immunity*. 2009;30(6):899–911. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.03.019. Epub 2009 May 21.
23. Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. T reg-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2014. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.105.
24. Prakken B, Wehrens E, van Wijk F. Quality or Quantity? Unraveling the role of T reg cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):552–4. DOI: 10.1002/art.37831.
25. Shevach EM. Mechanisms of Foxp3⁺ T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity*. 2009;30(5):636–45. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.04.010.
26. Sakaguchi S, Wing K, Onishi Y, et al. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? *Int Immunol.* 2009;21(10):1105–11. DOI: 10.1093/intimm/dxp095. Epub 2009 Sep 7.
27. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Regulatory T cell function in rheumatoid arthritis is compromised by CTLA-4 promoter methylation resulting in a failure to activate the IDO pathway. *Arthritis Rheum.* 2014. DOI: 10.1002/art.38715.
28. Thornton AM, Shevach EM. Suppressor effector function of CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells is antigen nonspecific. *J Immunol.* 2000;164(1):183–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.164.1.183>.
29. Sakaguchi S, Vignali DA, Rudensky AY, et al. The plasticity and stability of regulatory T cells. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(6):461–7. DOI: 10.1038/nri3464. Epub 2013 May 17.
30. Suzuki H, Kundig TM, Furlonger C, et al. Deregulated T cell activation and autoimmunity in mice lacking interleukin-2 receptor β . *Science*. 1995;268(5216):1472–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.7770771>.
31. Caudy AA, Reddy ST, Chatila T, et al. CD25 deficiency causes an immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like syndrome, and defective IL-10 expression from CD4 lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):482–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.10.007>. Epub 2006 Dec 27.
32. Cao D, van Vollenhoven R, Klareskog L, et al. CD25^{bright}CD4⁺ regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(4):R335–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1192>. Epub 2004 Jun 7.
33. Van Amelsfort JMR, Jacobs KMG, Bijlsma JWJ, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 2004;50(9):2775–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20499>.
34. Lawson CA, Brown AK, Bejarano V, et al. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4⁺CD25^{high} regulatory T cell population in peripheral blood. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(10):1210–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei089>. Epub 2006 Mar 29.
35. Jiao Z, Wang W, Jia R, et al. Accumulation of FoxP3-expressing CD4⁺CD25⁺ T cells with distinct chemokine receptors in synovial fluid of patients with active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(6):428–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740701482800>.
36. Kawashiri SY, Kawakami A, Okada A, et al. CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}/– Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(12):2517–21. DOI: 10.3899/jrheum.110283. Epub 2011 Sep 15.
37. Ponchel F, Goeb V, Parmar R, et al. An immunological biomarker to predict MTX response in early RA. *Ann Rheum Dis.* 2013. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203566.
38. Han GM, O'Neil-Andersen NJ, Zurier RB, Lawrence DA. CD4⁺CD25^{high} T cell numbers are enriched in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol.* 2008;253(1–2):92–101. DOI: 10.1016/j.cellimm.2008.05.007. Epub 2008 Jul 22.
39. Cao D, Malmström V, Baecher-Allan C, et al. Isolation and functional characterization of regulatory CD25^{bright}CD4⁺ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2003;33(1):215–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/immu.200390024>.
40. Möttönen M, Heikkinen J, Mustonen L, et al. CD4⁺ CD25⁺ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2005;140(2):360–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02754.x>.
41. Moradi B, Schnatzer P, Hagmann S, et al. CD4⁺CD25⁺highCD127^{low}-regulatory T cell are enriched in rheumatoid arthritis and osteoarthritis joints – analysis of frequency and phenotype in synovial membrane, synovial fluid and peripheral blood. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar4545>.
42. Hensor RMA, Hunt L, Patmar R, et al. Predicting the evaluation of inflammatory arthritis in ACPA-positive individuals: can T-cell subset help? *Ann Rheum Dis.* 2014;73 (Suppl 1):A14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205124.32>.
43. Ehrenstein MR, Evans JG, Singt A, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF α therapy. *J Exp Med.* 2004;200(3):277–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20040165>. Epub 2004 Jul 26.
44. McGovern JL, Nguyen DX, Notley CA, et al. Th17 cells are restrained by T reg cells via the inhibition of interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis responding to anti-tumor necrosis factor antibody therapy. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3129–38. DOI: 10.1002/art.34565.
45. Herrath J, Muller M, Amoudzur P, et al. The inflammatory milieu in the rheumatic joint reduce regulatory T-cell function. *Eur J Immunol.* 2011;41(8):2279–90. DOI: 10.1002/eji.201041004. Epub 2011 Jul 4.
46. Valencia X, Stephens G, Goldbach-Mansky R, et al. TNF down modulate the function of human CD4⁺CG25^{hi}T-regulatory cells. *Blood.* 2006;108(1):253–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-11-4567>. Epub 2006 Mar 14.
47. Blache C, Lequerre T, Roucheux A, et al. Number and phenotype of rheumatoid arthritis patients' CD4⁺CD26^{hi} regulatory T cells are not affected by adalimumab or etanercept. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(10):1814–22. DOI: 10.1093/rheumatology/ker183. Epub 2011 Jul 26.
48. Vigna-Perez M, Abud-Mendoza C, Portillo-Salazar H, et al. Immune effects of therapy with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2005;141(2):372–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02859.x>.
49. Dombrecht EJ, Aerts NE, Schuermegh AJ, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy (adalimumab) on regulatory T cells and dendritic cells in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(1):31–7.
50. Nadkarni S, Mauri C, Ehrenstein MR. Anti-TNF-alpha therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF-beta. *J Exp Med.* 2007;204(1):33–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20061531>. Epub 2007 Jan 2.
51. Julir A, Erra A, Palacio C, et al. An eight-gene blood expression profile predicts the response to infliximab in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2009;4(10):e7556. DOI: 10.1371/journal.pone.0007556.
52. Nie H, Zheng Y, Li R, et al. Phosphorylation of FOXP3 controls regulatory T cell function and is inhibited by TNF α in rheumatoid arthritis. *Nat Med.* 2013;19(3):322–8. DOI: 10.1038/nm.3085. Epub 2013 Feb 10.
53. Chen X, Oppenheim JJ. Contrasting effects of TNG and anti-TNF on the activation of effector T cells and regulatory T cells in autoimmunity. *FEBS Letters.* 2011;585(23):3611–8. DOI: 10.1016/j.febslet.2011.04.025. Epub 2011 Apr 15.
54. Ali Y, Shah S. Infliximab-induced systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 2002;137(7):625–6.
55. Favalli EG, Sinigaglia L, Varenna M, Arnoldi C. Drug-induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis.

- Lupus*. 2002;11(11):753–5.
56. Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity Rev*. 2014;13(6):668–77. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.12.004. Epub 2014 Jan 11.
57. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):545–52. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):545–52. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1547>.
58. Gaffen SL. Role of IL-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(5):365–70.
59. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):416–27. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EYu. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):416–27. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1254>.
60. Kimura A., Kishimoto T. IL 6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010;40(7):1830–5. DOI: 10.1002/eji.201040391.
61. Samson M, Audia S, Janikashvili N, et al. Inhibition of interleukin 6 function corrects Th17/Treg imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2499–503. DOI: 10.1002/art.34477.
62. Sarantopoulos A, Tselios I, Gkoukourelas I, et al. Tocilizumab leads to a rapid and sustained increase of T regulatory cells in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2014. DOI 10.1002/art.38714.
63. Pesce B, Soto L, Sabugo F, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on the balance between regulatory T cells and T helper type 17 cells in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol*. 2013;171(3):237–42. DOI: 10.1111/cei.12017.
64. Thiolat A, Swmerano L, Pers YM, et al. Interleukin-6 receptor blockade enhances CD39+ regulatory T cell development in rheumatoid arthritis and in experimental arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(2):273–83. DOI: 10.1002/art.38246.
65. Borsellino G, Kleinewietfeld M, Di Mitri D, et al. Expression of ectonucleotidase CD39 by FoxP3+ Treg: hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression. *Blood*. 2007;110(4):1225–32. Epub 2007 Apr 20.
66. Fletcher JM, Lonergan R, Costelloe L, et al. CD39+FoxP3+ regulatory T cells suppress pathogenic Th17 cells and are impaired in multiple sclerosis. *J Immunol*. 2009;183(11):7602–10. DOI: 10.4049/jimmunol.0901881. Epub 2009 Nov 16.
67. Kochetkova I, Thornburg T, Callis G, Pascual DW. Segregated regulatory CD39+CD4+ T cell function: TGF-beta-producing FoxP3- and IL-10-producing Foxp3+ cells are interdependent for protection against collagen-induced arthritis. *J Immunol*. 2011;187(9):4654–66. DOI: 10.4049/jimmunol.1100530. Epub 2011 Oct 3.
68. Hamel KM, Cao Y, Ashaye A, et al. B cell depletion enhance T regulatory cell activity essential in the suppression of arthritis. *J Immunol*. 2011;187(9):4900–6. DOI: 10.4049/jimmunol.1101844. Epub 2011 Sep 23.
69. Feuchtenberger M, Muller S, Roll P, et al. Frequency of regulatory T cells is not affected by transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J*. 2008;2:81–8. DOI: 10.2174/1874312900802010081. Epub 2008 Dec 3.
70. Pieper J, Herrath J, Raghavan S, et al. CTLA4-IgG (abatacept) therapy modulates T cell effector function in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. *BMC Immunology*. 2013;14:34. DOI: 10.1186/1471-2172-14-34.
71. Alvarez-Quiroga C, Abud-Mendoza C, Donuz-Padilla L, et al. CTLA-4-Ig therapy diminishes the frequency but enhances the function of Treg cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol*. 2011;31(4):588–95. DOI: 10.1007/s10875-011-9527-5. Epub 2011 Apr 13.
72. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>.
73. Lina C, Conghua W, Nan L, Ping Z. Combined treatment of etanercept and MTX reserves Th1/Th2, Th17/Treg imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol*. 2011;31(4):596–606. DOI: 10.1007/s10875-011-9542-6. Epub 2011 May 12.
74. Xinqiang S, Fei L, Nan L, et al. Therapeutic efficacy of experimental rheumatoid arthritis with low-doses methotrexate by increasing partially CD4+CD25+ Treg and inducing Th1 to Th2 shift in both cells and cytokines. *Biomed Pharmacother*. 2010;64(7):463–71. DOI: 10.1016/j.biopha.2010.01.007. Epub 2010 Feb 25.
75. Suarez A, Lopez P, Gomez J, Gutierrez C. Enrichment of CD4+CD25high T cell population in patients with systemic lupus erythematosus treated with glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(11):1512–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.049924>. Epub 2006 Apr 10.
76. Cousens LP, Tassone R, Mazer B, et al. Tregitope update: Mechanism of action parallels IVlg. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):436–43. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.08.017. Epub 2012 Aug 28.
77. Czeloth N. Selective activation of naturally occurring regulatory T cells (TREGs) by the monoclonal antibody BT-061 as a novel therapeutic opportunity: pre-clinical and early clinical results [abstract OP0138]. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 (Suppl. 3):99.
78. Uherek C. The novel regulatory T cell (TREG) agonistic monoclonal antibody (mAb) tregalizumab (BT-061): further characterization of mechanism of action, epitope binding, and clinical effects in patients with rheumatoid arthritis. Available from: www.biotest.de [online] (2011).
79. Suntharalingam G, Perry M, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006;355(10):1018–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa063842>.
80. Tabares P, Berr S, Romer PS, et al. Human regulatory T cells are selectively activated by low-dose application of the CD28 superagonist TGN1412/TAB08. *Eur J Immunol*. 2014;44(4):1225–36. DOI: 10.1002/eji.201343967. Epub 2014 Feb 1.
81. Koreth J, Phil D, Matsuoka K et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2055–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1108188.
82. Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2067–77. DOI: 10.1056/NEJMoa1105143.
83. Long SA, Rieck M, Sanda S, et al. Rapamycin/IL-2 combination therapy in patients with type 1 diabetes augments TREGs yet transiently impairs beta-cell function. *Diabetes*. 2012;61(9):2340–8. DOI: 10.2337/db12-0049. Epub 2012 Jun 20.
84. Joller N, Kutchroo VK. Good guys gone bad: exTreg cells promote autoimmune arthritis. *Nat Med*. 2014;20(1):15–7. DOI: 10.1038/nm.3439.
85. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, et al. Pathogenic conversion of Foxp3 T cell into Th17 cells in autoimmune arthritis. *Nat Med*. 2014;20(1):62–8. DOI: 10.1038/nm.3432. Epub 2013 Dec 22.
86. Wang T, Sun X, Zhao J, et al. Regulatory T cell in rheumatoid arthritis showed increased plasticity toward Th17 but retained suppressive function in peripheral blood. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb 12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204228.

Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе

Туровская Е.Ф.^{1,2}, Алексеева Л.И.¹, Филатова Е.Г.²

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

²ГБОУ ВПО «Первый

Московский

медицинский

университет

им. И.М. Сеченова»,

Москва, Россия

¹115522, Москва,

Каширское шоссе, 34А;

²119991, Москва, улица

Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova

Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First

Moscow State Medical

University, Moscow,

Russia

¹34A, Kashirskoe

Shosse, Moscow

115522;

²8, Trubetskaya St.,

Build. 2, Moscow

119991

Контакты: Екатерина Федоровна Туровская; katetur@yandex.ru

Contact:

Ekatерина Turovskaya;

katetur@yandex.ru

Поступила 24.02.14

В обзоре литературы отражены современные представления о механизмах хронической боли. Детально рассмотрены экспериментальные и клинические исследования, посвященные механизмам хронической боли при остеоартрозе (ОА), в которых показано, что наряду с ноцицептивными механизмами, обусловленными хроническим воспалением и дегенеративными изменениями в области сустава, важную роль в хронизации болевого синдрома может играть и дисфункция самих болевых систем (так называемая дисфункциональная боль). Выделение дисфункциональных механизмов хронической боли при ОА позволяет понять имеющиеся диссоциации между интенсивностью боли и степенью структурных изменений в суставе. Также в статье описываются попытки выявить коморбидные заболевания, которые могут дополнительно участвовать в развитии боли. Намечаются эффективные пути лечения ОА.

Ключевые слова: остеоартроз; хроническая боль; дисфункциональная боль; коморбидные заболевания.

Для ссылки: Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ. Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):438–444.

CURRENT IDEAS ABOUT THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF PAIN IN OSTEOARTHRITIS

Turovskaya E.F.^{1,2}, Alekseeva L.I.¹, Filatova E.G.²

The literature review presents the current idea about the mechanisms of chronic pain. Experimental and clinical studies of the mechanism of chronic pain in osteoarthritis (OA), which show that dysfunction of pain systems themselves (the so-called dysfunctional pain) along with the nociceptive mechanisms caused by chronic inflammation and degenerative changes in the joint area plays an important role in the chronization of pain syndrome, are considered in detail. Identification of the dysfunctional mechanisms of chronic pain in OA allows an understanding of the disassociations existing between the intensity of pain and the degree of structural changes in the joint. The paper also attempts to detect comorbidities that may be additionally involved in the development of pain. Effective ways to treat OA are outlined.

Key words: osteoarthritis; chronic pain; dysfunctional pain; comorbidities.

Reference: Turovskaya EF, Alekseeva LI, Filatova EG. Current ideas about the pathogenetic mechanisms of pain in osteoarthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):438–444.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-438-444>

Остеоартроз (ОА) — это хроническое прогрессирующее заболевание синовиальных суставов различной этиологии, характеризующееся болью, деструкцией суставного хряща, структурными изменениями субхондральной кости, явным или скрыто протекающим синовитом, а также частичной тканевой репарацией. Наиболее часто поражаются крупные суставы, несущие нагрузку, такие как тазобедренный и коленный, а также суставы кистей.

ОА представляет собой наиболее распространенное заболевание суставов, поражающее все больше людей пожилого возраста. Заболеваемость составляет 8,2 на 100 тыс. населения. Частота ОА увеличивается с возрастом. ОА страдает около 50% людей старше 65 лет; заболевание встречается также в более молодом возрасте у лиц, перенесших травму сустава. По данным Всемирной организации здравоохранения, ОА болеет около 4% населения земного шара, а в 10% случаев он является причиной инвалидизации [1]. ОА занимает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний в ряду основных причин нетрудоспособности пожилых. До 45 лет ОА наиболее часто встречается

у мужчин, после 55 лет — у женщин. ОА встречается во всех расовых группах.

В России, по данным официальной статистики, распространенность ОА за последние годы возросла на 48%, ежегодная первичная заболеваемость — более чем на 20%. Количество зарегистрированных в стране больных ОА уже превысило 2657 тыс. человек, и каждый год впервые выявляется более 600 тыс случаев заболевания. Однако в реальности больных с различными формами ОА в популяции гораздо больше, чем обращающихся за медицинской помощью в государственные лечебно-профилактические учреждения [2].

Ключевой симптом ОА — боль. Именно она становится решающим фактором обращения больных за медицинской помощью, является основной причиной снижения качества жизни, а также влияет на повседневную деятельность и приводит к формированию болевого поведения [3].

Выраженность боли и нарушения функции значительно различаются у разных пациентов и не всегда коррелирует с тяжестью патологических изменений в области сустава. В частности, рентгенологическая

стадия ОА плохо коррелирует с выраженностью болевого синдрома и нетрудоспособностью. До недавнего времени считалось, что боль при ОА носит исключительно ноцицептивный характер и обусловлена воспалительно-дегенеративными изменениями сустава. Однако такая модель формирования боли не позволяет объяснить несоответствие между интенсивностью боли и выраженностью структурных изменений. Она также не объясняет присутствие вторичной гипералгезии (изменение поверхностной чувствительности в областях, расположенных вне сустава). Подобные наблюдения дают основание полагать, что в формировании боли, помимо выраженности патологического процесса в области пораженного сустава, участвуют другие факторы: возраст, пол, этническая принадлежность, семейное положение, социально-экономический статус, продолжительность заболевания, индекс массы тела (ИМТ), социальная поддержка, психологические особенности, состояние ментального здоровья [4]. Недавно проведенные нейрофизиологические исследования позволяют предположить, что в формировании боли при ОА могут участвовать нейрогенные механизмы, связанные с нейропластическими изменениями в центральной нервной системе (ЦНС) [5].

Согласно существующей классификации принято выделять три вида боли. Ноцицептивная боль возникает при повреждении и/или воспалении тканей, вследствие активации ноцицепторов периферических либо глубоких тканей и имеет защитную функцию. Нейропатическая — обусловлена прямым повреждением или дисфункцией нервной системы. Дисфункциональная — не сопровождается неврологическим дефицитом или тканевыми нарушениями, а ее возникновение связано с различными нейробиологическими изменениями в ЦНС. Исследования последних лет дают основание полагать, что лица, страдающие ОА, могут испытывать боль разного уровня, в основе которой лежат два механизма: ноцицептивный и дисфункциональный [6].

Ноцицептивные механизмы хронической боли при остеоартрозе

Известно, что повреждение хряща является одним из ведущих признаков ОА. Последние работы продемонстрировали, что изменения хряща при ОА, помимо гибель-



Источники боли при ОА

ли хондроцитов и потери внеклеточного матрикса, включают и продукцию новой ткани — волокнистого хряща, формирование которого связано с частичной тканевой регенерацией [7]. Тем не менее имеющиеся изменения хряща никогда не рассматривались в качестве возможного источника боли, поскольку хрящ — это аваскулярная и не иннервируемая ткань. При ОА источники боли представлены нехрящевыми структурами сустава, включающими синовиальную оболочку, кость и периартикулярные ткани (см. рисунок). Связанные с деструкцией сустава изменения кости, включающие образование остеофитов, могут вызвать функциональные нарушения и спровоцировать боль за счет компрессии смежных элементов. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет выявить наличие синовита и повреждения костного мозга (ПКМ), которые могут индуцировать боль [1]. D.T. Felson и соавт. сообщали, что выявленные на МРТ изменения костного мозга значительно ассоциируются с наличием боли при ОА коленного сустава. При исследовании 401 больного с рентгенологически подтвержденным ОА коленных суставов они обнаружили значительное повреждение костного мозга у лиц с болями в коленном суставе (77,5%) и лишь в 30% случаев — при отсутствии боли (цит. по: [8]). В двух исследованиях (J.H. Kellgren, E.P. Samuel, 1950; S.F. Dye, M.H. Chew, 1993), в которых пациентам проводили артротомии или артроскопию, было выявлено, что наиболее чувствительные болевые структуры располагаются в жировой клетчатке надколенника, связках и синовии. В свою очередь хрящ оказался не чувствительным (цит. по: [8]). Считается, что раздражение надкостницы, связанное с ремоделированием кости, обнаженная кость, компрессия мягких тканей остеофитами, микропереломы субхондральной кости, выпот в полость сустава и спазм прилежащих мышц вносят вклад в развитие боли у больных ОА [6].

Хотя основное внимание при МРТ было направлено на выявление ПКМ, у больных ОА наблюдались и другие изменения суставов, включая выпот, повреждения менисков, поражение гиалинового хряща и синовит. Тем не менее до сих пор не ясно, какое повреждение возникает в первую очередь и существует ли какая-либо временная последовательность развития нарушений, которые оказывают воздействие на появление боли при ОА. В многоцентровом исследовании MOST с помощью МРТ изучались ранние изменения коленного сустава, которые могли бы рассматриваться в качестве основных предикторов возникновения боли при ОА. При этом было продемонстрировано, что патология мениска тесным образом связана с наличием и увеличением ПКМ, а ПКМ является предиктором возникновения субхондральных кист в той же области [9, 10]. Аналогичные результаты были получены и в других работах. Считается, что ПКМ, возникая в результате перегрузки, отражает фокальное ремоделирование кости, а прогрессирование ПКМ является предиктором возникновения боли и дегенерации хряща при ОА. Вследствие этого ПКМ может быть потенциальной мишенью в лечении боли при ОА [1].

Однако подсчитано, что до 40% больных с наличием рентгенологических изменений при ОА не испытывают боли [1]. Для понимания этого феномена были рассмотрены механизмы перцепции боли при ОА.

Перцепция боли при ОА представляет собой комплексный механизм, в реализации которого участвуют как

местные (суставные) факторы, так и ЦНС [8]. Недавно функциональная нейровизуализация показала участие нейрональной сети головного мозга в перцепции боли при ОА [1].

Источником боли при ОА является пораженный сустав. Иннервация суставной капсулы, субхондральной кости, периостеума, связок и менисков происходит за счет миелинизированных и немиелинизированных волокон. Эти волокна включают в себя 4 типа: тип 1 ($A\alpha$), тип 2 ($A\beta$), тип 3 ($A\delta$) и тип 4 (С). Афферентные ноцицептивные импульсы передаются по $A\delta$ - и С-волокам. По сравнению с болью, акцептируемой $A\delta$ -волоками, боль, воспринимаемая немиелинизированными С-волоками, имеет склонность к диффузному распространению [8].

Наличие местного воспаления сустава, а также повреждение хряща и изменения кости при ОА приводят к выработке простагландинов (ПГ) и цитокинов, сопровождающих деструкцию ткани, которая возникает в результате действия протеаз [1]. Воспалительные медиаторы вызывают активацию ноцицепторов. Ноцицептор — это рецептор нервной клетки, способный различать повреждающие раздражения. Активация ноцицепторов индуцирует импульсы, которые передаются через ганглий вверх по спиноталамическому тракту на высшие центры коры головного мозга, где сигнал обрабатывается и осознается как боль [8].

Такие молекулы, как ПГ, брадикинин и кальцитонин ген-связанный пептид, могут стимулировать первичные чувствительные нейроны за счет активации рецепторов, связанных с ионными каналами, локализующимися в чувствительных афферентных нейронах [3]. К медиаторам боли дорсального ганглия при ОА относятся фактор роста нервов (ФРН), кальцитонин ген-связанный пептид, вазоактивный интестинальный пептид, ванилоидный рецептор 1 и опиоидные рецепторы. К медиаторам боли головного мозга относятся субстанция Р (которая также может вырабатываться нейронами периферического ганглия в ответ на повторную стимуляцию), серотонин и глутамат.

Одним из ключевых факторов развивающегося при ОА воспалительного процесса является фермент циклооксигеназа (ЦОГ), опосредующий синтез простаноидов, и в частности ПГЕ₂, играющего заметную роль в формировании воспалительной боли. Блокада ЦОГ1 и ЦОГ2 или простаноидных рецепторов может привести к уменьшению боли, связанной с воспалением. ПГЕ₂ реализует свое влияние за счет воздействия на разнообразные простаноидные рецепторы Е, которые присутствуют как в периферических сенсорных нейронах, так и в спинном мозге. Сенситизация ноцицепторов, индуцированная ПГЕ₂, связана с выработкой циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), обусловленной усилением потока натрия при фосфорилировании ионных каналов [11].

Наряду с периферическим ЦОГ могут оказывать и центральное воздействие. Для развития боли большое значение имеет повышение экспрессии ЦОГ1 нейроглией и ЦОГ2 клетками вентральных рогов спинного мозга, вызванной воспалением, повреждением периферического нерва или цитокинами. В связи с этим применение некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) приводит к уменьшению боли не только за счет их противовоспалительного действия в области

сустава, но и в результате уменьшения воспалительной гипералгезии при подавлении активности спинномозговой ЦОГ [11].

Накапливающиеся в суставе медиаторы: брадикинин, гистамин, простагландины, молочная кислота и субстанция Р — уменьшают порог чувствительности ноцицепторов, делая их более восприимчивыми к действию болевых раздражителей. Высвобождение этих медиаторов также усиливается, запуская порочный круг, что приводит к повышению содержания воспалительных факторов. Этот биохимический каскад воздействует на прилежащие нейроны, приводя к расширению сенситизированной области на периферии [8]. Воспалительные стимулы инициируют каскад событий, включая выброс фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкинов (ИЛ), хемокинов, ФРН, симпатических аминов, лейкотриенов и ПГ; накапливающиеся цитокины индуцируют гипералгезию. Так, ИЛ1 β активирует ноцицептор напрямую за счет активации внутриклеточной киназы. Он также может вызвать непрямую ноцицепторную сенситизацию связанную с продукцией кининов и простаноидов. ФНО α активирует сенсорные нейроны напрямую через рецепторы ФНОР1 и ФНОР2 и запускает целый каскад воспалительных реакций, индуцируя выработку ИЛ1, ИЛ6 и ИЛ8. Сопровождающий воспалительные изменения ангиогенез стимулирует прорастание новых сенсорных волокон в ткани поврежденного сустава и может способствовать хронизации боли даже после стихания воспаления [12].

Повреждение тканей сустава приводит к сенситизации ноцицептивных волокон, которые высвобождают воспалительные агенты, вызывая распространение повышенной чувствительности вокруг области поврежденной ткани. Этот феномен носит название первичной гипералгезии. В зоне поражения происходит периферическая ноцицепторная сенситизация.

Дисфункциональные изменения болевой системы при остеоартрозе

Повторная деполяризация основных афферентных волокон ведет к продолжительному высвобождению нейротрансмиттеров вторичными нейронами спинного мозга, что приводит к центральной сенситизации и вторичной гипералгезии. Исследования с внутрисуставной анестезией тазобедренного и коленного суставов при ОА позволяют выявить зависимость периферической составляющей боли от пораженного сустава приблизительно у 60–80% пациентов [13–16]. У отдельных лиц центральные механизмы: дисфункция нисходящего ингибиторного контроля или изменение кортикального процесса — могут играть первостепенную роль [17].

Центральные механизмы боли действуют на уровне ЦНС, способствуя усилению и увеличению распространности болевых ощущений. Нарушения центрального процесса боли подразделяются на изменения нисходящих механизмов боли и центральную сенситизацию. Нисходящие механизмы боли берут свое начало из ствола головного мозга, гипоталамуса и корковых структур и модулируют сенсорный вход импульсов из основных афферентных волокон и нейронов задних рогов спинного мозга. Наиболее хорошо описанными нисходящими анальгетическими путями являются серотонинергический, норадренергический и опиоидергические пути.

При их активации происходит высвобождение серотонина, норадреналина и эндогенных опиоидов, которые ингибируют высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров, таких как глутамат. Эта система активируется в ответ на воздействие болевого стимула, приводя к повсеместному уменьшению болевой чувствительности после воздействия острого болевого раздражителя. При хронической боли активность нисходящих механизмов часто ослаблена или отсутствует, данное явление носит название «потеря нисходящей анальгезии», что приводит к гипералгезии и аллодинии [6]. Вклад нисходящего подавляющего контроля, проявляющийся нисходящим облегчающим влиянием, идущим от стволовых структур головного мозга, впервые был изучен на животных. При тщательном изучении этого механизма было обнаружено воздействие серотонинергических путей ствола головного мозга на 5HT₃-рецепторы нейронов спинного мозга [18].

На молекулярном уровне это проявляется дисбалансом таких нейромедиаторов, как серотонин и норадреналин, вовлеченных в развитие хронической боли, ассоциированной с центральной сенситизацией [19]. Значение имеющегося дисбаланса этих нейромедиаторов можно оценить в исследовании эффективности дулоксетина — селективного ингибитора обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина. Так, было показано, что применение дулоксетина в дозе 60–120 мг/сут в течение 13 нед у пациентов с хронической болью при ОА коленного сустава уменьшало выраженность боли на 30% от исходного уровня. Эта динамика была достоверно более выражена, чем при использовании плацебо [20].

Активация ноцицептивных нейронов может осуществляться за счет воздействия локальных болевых стимулов, связанных с воспалением, но скорее всего структурные и биохимические изменения также имеют место в системе, воспринимающей боль. Эту теорию предложили S.P. Ivanavicius и соавт. [21], которые в эксперименте продемонстрировали непостоянную эффективность НПВП. Она достигала максимума на 14-е сутки после повреждения. Со временем анальгетический эффект становился минимальным. Однако на протяжении всего эксперимента амитриптилин и габапентин оставались эффективными. Данные результаты подтверждают теорию о том, что, хотя воспаление и повреждение сустава представляют собой триггеры боли, постоянное воздействие болевого стимула может стать причиной нейрональной пластичности и последующей аномальной чувствительности к боли, не относящейся к воспалению. Центральная сенситизация возникает как результат повреждения ткани и периферической сенситизации, а также за счет выделения медиаторов из поврежденных нервных волокон. Сенситизированные нейроны спинного мозга часто имеют расширенное рецепторное поле. Кроме того, в результате процесса центральной сенситизации больше нейронов в спинномозговом сегменте начинают отвечать на вредные стимулы [12].

В основном формирование центральной сенситизации происходит в стволе головного мозга, где берет начало система нисходящего контроля боли. Это впервые было продемонстрировано в исследованиях на животных с поврежденной периферической чувствительностью, где изучалось влияние ствола на возбудимость нейронов

дорсального рога. В дальнейшем в исследованиях на больных ОА при помощи функциональной нейровизуализации было доказано участие ствола головного мозга, проявляющееся увеличением реакции на механический стимул, действующий на область вторичной гипералгезии [5]. Наличие центральной сенситизации помогло также продемонстрировать исследование с применением фармакологических веществ, эффективных для лечения нейропатической боли, которые способствовали модуляции активности ствола головного мозга. На основании этих данных была выдвинута гипотеза о том, что у пациентов с ОА, имеющих отдаленную боль и измененную поверхностную чувствительность, возникает повышенная активность сети нейронов ствола головного мозга. Впервые этот процесс был зафиксирован в околоспинальном сером веществе. Проводилась также оценка активности других регионов головного мозга при помощи функциональной МРТ в двух группах (в первую включены больные ОА, во вторую — здоровые люди) в ответ на воздействие холодом и иглой на область сустава. При стимуляции иглой у пациентов с ОА была выявлена значительно более выраженная активность передней поясной зоны, правой дорсолатеральной префронтальной коры, левой средней фронтальной извилины и левой латеральной затылочной области по сравнению со здоровой группой контроля. Влияние игольчатой стимуляции при ОА оценивалось также в группах с наличием и отсутствием признаков нейропатической боли, которые оценивались по шкале PainDETECT. В первой группе отмечалась значительно большая активация околоспинального серого вещества, чем во второй. Функциональная МРТ помогла продемонстрировать механизм формирования нисходящего влияния на нейроны спинного мозга и области головного мозга, участвующие в этом процессе. Это исследование — одно из немногих, которое наглядно показало супраспинальные механизмы, лежащие в основе возникновения областей с отдаленной болью и изменением поверхностной чувствительности у пациентов с ОА [5].

До настоящего времени роль центральной сенситизации в поддержании боли при ОА практически не учитывалась. Тем не менее этот механизм считается одним из ведущих в формировании хронической боли. Центральная сенситизация усиливает возбудимость нейронов ЦНС и увеличивает передачу сигналов боли. Она возникает в основном в результате усиленного высвобождения глутамата и субстанции Р на уровне спинного мозга. Глутамат относится к основным возбуждающим нейротрансмиттерам нервной системы, он активирует NMDA-рецепторы, которые способствуют распространению и усилению болевого ответа. Активация этих рецепторов приводит к стимуляции кальций/кальмодулин-зависимой киназы и внеклеточной сигнал-регулируемой киназы, что в свою очередь обуславливает модуляцию пластичности ЦНС и возникновения гипералгезии и аллодинии, которые характеризуют центральную сенситизацию. У людей с центральной сенситизацией отмечается снижение порогов восприятия на обширных участках, отражая тем самым увеличение рецепторного поля нейронов спинного мозга. Повторные стимуляции приводят к ощущению временной суммации боли, которая становится более интенсивной, чем после нанесения первого стимула, несмотря на равнозначность раздражителя. По-

вышенный приток импульсов от периферических ноцицепторов модулирует болевую трансмиссию спинномозговых нейронов и ведет к увеличению синаптической возбудимости и уменьшению порога возбудимости, который удлинит стимулирующий вход, усиливая ответ, как на «вредный» (касание иглой), так и на «безобидный» (касание кисточкой) раздражитель. Ответ нейрона на «вредный» раздражитель становится преувеличенным (гипералгезия), или нормальный безобидный раздражитель начинает восприниматься как болевой (аллодиния). При этом зона чувствительности расширяется и болевые ощущения появляются за пределами истинного места повреждения ткани. Существует предположение, что изменения в ЦНС, ассоциированные с хронической болью могут способствовать развитию периферического воспаления [11].

Последние экспериментальные и клинические исследования дали основание полагать, что периферические механизмы при острой боли и длительно существующая потенциация нейрональной чувствительности за счет ноцицептивного входа в дорсальный рог спинного мозга могут обуславливать переход острого процесса в хронический. К тому же недавно было доказано, что локальная и распространенная сенситизация коррелируют с интенсивностью боли. Прогрессирование и хроническое существование скелетно-мышечной боли клинически может сопровождаться расширением зоны ее распространения и увеличением сенситизации [12].

Клиническим проявлением центральной сенситизации при ОА являются признаки нейропатической боли, а также снижение порогов боли на давление, увеличение области с отдаленной болью и гипералгезия [5].

Для нейропатической боли характерны наличие жжения, покалывания, зуда, ощущения прохождения электрического тока, тепла или холода, а также онемения, пощипывания и чувствительности к холоду, теплу, прикосновению и давлению. На основании указанных описательных характеристик боли были разработаны специальные опросники, которые позволяют дифференцировать ноцицептивную и нейропатическую боль [22]. Одним из них является PainDETECT, адаптированный и несколько модифицированный для больных ОА. С его помощью признаки нейропатической боли были обнаружены у 28% больных ОА коленных суставов [23].

Было также показано, что 34% пациентов с гонартрозом используют для описания качества боли нейропатические характеристики [22].

При физикальном обследовании у больных ОА выявляются провоцируемые нейропатические ощущения (чувствительность к легкому прикосновению, давлению): гипералгезия (сниженный болевой порог) или аллодиния (появление боли в ответ на неболевой раздражитель) [22].

Интенсивность нейропатической боли ассоциируется с тяжестью ОА, большим числом болезненных суставов, симптомами депрессии и болевой катастрофизацией [23].

Ранее предполагалось, что преклонный возраст ассоциирован с более высокой частотой нейропатической боли, что связывали с длительностью заболевания. Однако пациенты из группы с признаками нейропатической боли оказались моложе остальных больных. Она была представлена в основном женщинами с несколько более

интенсивной болью и тенденцией к более тяжелому течению и большей продолжительности ОА, чем при отсутствии нейропатических признаков, однако эти различия были не достоверны [22].

Начиная с 1983 г. стали появляться сообщения о роли мышечной системы в формировании боли при ОА. Было продемонстрировано, что наряду с известными путями возбуждения нейронов задних рогов спинного мозга, идущими непосредственно от ноцицепторов пораженного сустава и прилежащих к нему мягких тканей, стимуляция нейронов задних и передних рогов происходит за счет стимулов, исходящих от мышц ног, что говорит о наличии мышечной гипералгезии. Для того чтобы оценить влияние ноцицепции от глубоких тканей, было проведено исследование в двух группах с введением гипертонического раствора натрия хлорида в переднюю большеберцовую мышцу и последующим изучением таких параметров, как интенсивность пиковой боли после введения раствора, время возникновения пиковой боли, время исчезновения боли, площадь распространения отдаленной, иррадиирующей боли. В первую группу были включены больные ОА с поражением суставов нижних конечностей, во вторую — здоровые лица, сопоставимые по возрасту, росту и массе тела. У больных ОА боль сохранялась дольше, а пиковая боль возникала позже, чем в контроле (соответственно $11,3 \pm 7,9$ и $6,04 \pm 2,12$ мин, $p=0,025$; $1,4 \pm 0,1$ и $1,1 \pm 0,1$ мин). Время до появления пиковой боли коррелировало с интенсивностью боли. При ОА также отмечалось увеличение распространения отдаленной и иррадиирующей боли через 2 мин после введения гипертонического раствора натрия хлорида, в то время как у здоровых подобных изменений не наблюдалось. Значительное усиление боли в ответ на введение гипертонического раствора доказывает наличие мышечной гипералгезии. Предположительно, развитие отдаленной боли (как одного из признаков мышечной гипералгезии), возникающей при воздействии «вредных» стимулов, связано с наличием анатомических связей между спинальными нейронами и периферией. Возникновению мышечной гипералгезии может также способствовать подавление активности нисходящей антиноцицептивной системы. У пациентов с ОА в ответ на импульсы, идущие от мышечной ткани, возникает центральная сенситизация, которая проявляется клинически в виде повышения интенсивности боли, увеличения распространенности отдаленной и иррадиирующей боли. Наличие мышечной гипералгезии следует учитывать при разработке патогенетического лечения хронической боли при ОА [24].

У значительного числа больных после успешного эндопротезирования сустава отмечается постоянная послеоперационная боль, сохраняющаяся свыше 3 мес, что превышает время, необходимое для нормального заживления. Имеется предположение, что она может быть связана скорее с центральной нервной сенситизацией, нежели с периферическим воспалением и повреждением.

Так, у 44% пациентов после эндопротезирования коленного сустава отмечалась постоянная послеоперационная боль. В большинстве случаев она характеризовалась средней интенсивностью, нерегулярностью, меньшей выраженностью по сравнению с предоперационной болью, в основном описывалась как ноющая. Лишь в 15% случаев боль была интенсивной, и в 13%

случаев она имела нейропатический компонент. Наличие послеоперационной боли у этих больных ассоциировалось с депрессией. Предполагается, что в основе влияния депрессии на развитие послеоперационной боли лежит механизм изменения серотонинергической системы, приводящий к центральной гипервозбудимости и нарушению сна, с повышением болевой чувствительности. Также была выявлена корреляция между сенситизацией, предшествующей оперативному вмешательству, и количеством дополнительных болезненных областей [25].

Наличие центральной сенситизации у пациентов с ОА подтверждается значительно более низким болевым порогом по сравнению со здоровой контрольной группой. Недавно проведенное исследование показало, что у пациентов с утратой трудоспособности, умеренной или выраженной постоянной болью в коленном суставе имелся значительно более низкий порог боли в ответ на давление, чем в здоровой группе контроля. Корреляционный анализ и сложная линейная регрессионная диаграмма позволили установить взаимосвязь между интенсивностью боли по визуальной аналоговой шкале, WOMAC, SF-36 и величиной порога боли в ответ на давление. Была обнаружена корреляция между всеми этими показателями, кроме двух параметров SF-36: эмоций и общего состояния здоровья. Низкий порог боли ассоциировался с высокой интенсивностью боли, утратой трудоспособности и низким качеством жизни [26].

В этой работе у пациентов с ОА коленного сустава также была выявлена генерализованная гипералгезия, как в поверхностных, так и в глубоких структурах. Даже при одностороннем ОА в пораженном и контралатеральном интактном суставе степень выраженности гипералгезии была одинаковой [26].

Эти данные продемонстрировали, что индуцированные центральными структурами нейропластические изменения, проявляющиеся пониженным порогом боли в ответ на давление, могут участвовать в поддержании хронического болевого состояния.

Коморбидные расстройства, ассоциированные с остеоартрозом

Помимо центральной и периферической сенситизации, в поддержании хронической боли могут участвовать нерегионарные факторы, такие как слабость, когнитивные проблемы, а также изменение настроения, которые относятся к системным коморбидным расстройствам.

В последних исследованиях у 1/3 пожилых пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава отмечались выраженные коморбидные нарушения, которые были ассоциированы с повышенной интенсивностью боли. Было показано, что боль при ОА является предиктором нарушений сна. Также была выявлена значительная ассоциация нарушения сна с наличием рентгенологических

признаков ОА [27]. В нескольких исследованиях было показано, что боль ассоциируется с высоким уровнем депрессии и слабостью. Было обнаружено, что слабость может быть предиктором боли. Кроме того, слабость коррелирует как с нарушениями сна, так и с депрессией [28–30].

Эти данные могут отчасти объяснить отсутствие корреляции между интенсивностью боли и структурными изменениями в суставе при ОА. Так, K.W. Kim и соавт. [31] показали, что при незначительных рентгенологических признаках ОА существует ассоциация интенсивности боли с депрессией. В этой работе также оценивались характер и частота коморбидной патологии. У 37% больных наиболее выраженным коморбидным нарушением была депрессия, у 37% — расстройства сна и у 26% — слабость.

Вероятно, наличие интенсивной боли может использоваться в качестве маркера, позволяющего выявить пациентов, которым показано обследование для исключения депрессии, слабости и нарушений сна. К тому же взаимосвязь боли с этими проявлениями следует учитывать при разработке новых методов лечения ОА. E.H. Lin и соавт. [32] обнаружили, что уменьшение депрессии способствует уменьшению боли при ОА.

В современном лечении ОА анальгетическая терапия является основной, поскольку доказательств модифицирующего воздействия препаратов на течение заболевания пока мало. По-видимому, одним из возможных объяснений недостаточной эффективности проводимой терапии является несоответствие между применяемыми медикаментами и механизмами формирования боли, которая является результатом комплексного взаимодействия различных патогенетических факторов. Поскольку в патогенезе хронической боли при ОА наряду с ноцицептивными важную роль играют дисфункциональные механизмы, рациональная терапия должна воздействовать не только на воспалительный процесс, но и на структуру ЦНС.

Не исключено, что применение анальгетических препаратов с отличным от НПВП механизмом действия может обеспечить уменьшение боли и функциональной недостаточности, а также повышение качества жизни больных ОА.

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. Sofat N, Ejindu V, Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2157–65. DOI: 10.1093/rheumatology/ker283. Epub 2011 Sep 27.
2. Галушко ЕА. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Дисс. ... докт. мед. наук. Москва: ФГБУ «НИИР» РАМН; 2011. [Galushko EA. Mediko-sotsial'naya

znachimost' revmaticheskikh zabolevanii. Diss. ... dokt. med. nauk [Medico-social importance of rheumatic diseases: Dr. Diss. (Med. Sci.)]. Moscow: FGBU «NIIR» RAMN; 2011.

3. Lee YC, Nassikas N, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):211. DOI: 10.1186/ar3306.

4. Lim AY, Doherty M. What of guidelines for osteoarthritis? *Int J Rheum Dis.* 2011;14(2):136–44. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01609.x.
5. Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1226–34. DOI: 10.1002/art.24837.
6. Altman RD, Abramson S, Caplan AI. Management of osteoarthritis. Knee pain: The state of the science. Medical Education resources. Ins June 2006.
7. Sofat N. Analysing the role of endogenous matrix molecules in the development of osteoarthritis. *Int J Exp Pathol.* 2009;90(5):463–79. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2009.00676.x.
8. Enohumah KO, Imarengiaye CO. Pain in osteoarthritis. *African J Biomedical Res.* 2008;11:119–28.
9. Crema MD, Roemer FW, Zhu Y, et al. Subchondral cystlike lesions develop longitudinally in areas of bone edema-like lesions in patients with or at risk for knee osteoarthritis: detection with MR imaging the MOST study. *Radiology.* 2010;256(3):855–62. DOI: 10.1148/radiol.10091467. Epub 2010 Jun 8.
10. Englund M, Guermazi A, Roemer FW, et al. Meniscal pathology on MRI increases the risk for both incident and enlarging subchondral bone marrow lesions of the knee: the MOST study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1796–802. DOI: 10.1136/ard.2009.121681. Epub 2010 Apr 26.
11. Dray A, Read SJ. Arthritis and pain. Future targets to control osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(3):212.
12. Im HJ, Kim JS, Li X, et al. Alteration of sensory neurons and spinal response to an experimental osteoarthritis pain model. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):2995–3005. DOI: 10.1002/art.27608.
13. Kirwan JR, Currey HL, Freeman MA, et al. Overall long-term impact of total hip and knee joint replacement surgery on patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1994;33(4):357–60.
14. Creamer P, Hunt M, Dieppe P. Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee: effect of intraarticular anesthetic. *J Rheumatol.* 1996;23(6):1031–6.
15. Crawford RW, Gie GA, Ling RS, Murray DW. Diagnostic value of intra-articular anaesthetic in primary osteoarthritis of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80(2):279–81.
16. Ethgen O, Bruyere O, Richy F, et al. Health related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86-A(5):963–74.
17. Dray A, Read SJ. Future targets to control osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(3):212. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2178>.
18. Rahman W, Bauer CS, Bannister K, et al. Descending serotonergic facilitation and the antinociceptive effects of pregabalin in a rat model of osteoarthritic pain. *Mol Pain.* 2009;5:45. DOI: 10.1186/1744-8069-5-45.
19. Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci.* 1991;14:219–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ne.14.030191.001251>.
20. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H. 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. Epub 2009 Jul 21.
21. Ivanavicius SP, Ball AD, Heapy CG, et al. Structural pathology in a rodent model of osteoarthritis is associated with neuropathic pain: increased expression of ATF-3 and pharmacological characterisation. *Pain.* 2007;128(3):272–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.12.022>.
22. Hochman JR, French MR, Bermingham SL. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(7):1019–23. DOI: 10.1002/acr.20142.
23. Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(6):647–54. DOI: 10.1016/j.joca.2011.03.007. Epub 2011 Apr 8.
24. Bajaj P, Bajaj P, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. *Pain.* 2001;93(2):107–14. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00300-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00300-1).
25. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain.* 2011;152:566–72. DOI: 10.1016/j.pain.2010.11.023. Epub 2011 Jan 15.
26. Imamura M, Imamura ST, Kaziya HH, et al. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(10):1424–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24120>.
27. Allen KD, Renner JB, Devellis B, et al. Osteoarthritis and sleep: the Johnston County osteoarthritis project. *J Rheumatol.* 2008;35(6):1102–7. Epub 2008 May 15.
28. Hawker GA, French MR, Waugh EJ, et al. The multidimensionality of sleep quality and its relationship to fatigue in older adults with painful osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(11):1365–71. DOI: 10.1016/j.joca.2010.08.002. Epub 2010 Aug 10.
29. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol.* 1996;23(8):1407–17.
30. Stebbings S, Herbison P, Doyle TC, et al. A comparison of fatigue correlates in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: disparity in associations with disability, anxiety and sleep disturbance. *Rheumatology (Oxford).* 2009;49(2):361–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kep367. Epub 2009 Dec 10.
31. Kim KW, Han JW, Cho HJ, et al. Association between comorbid depression and osteoarthritis symptom severity in patients with knee osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(6):556–63. DOI: 10.2106/JBJS.I.01344.
32. Lin EH, Katon W, Von Korff M, et al. Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(18):2428–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.18.2428>.

Вопросы качества жизни в комплексном обследовании пациентов с системной красной волчанкой

Абишева С.Т., Сарманова А.А.

АО «Медицинский
университет Астана»,
Астана, Казахстан
010000, Казахстан,
Астана,
ул. Бейбитшилик, 49А

Medical University of
Astana, Astana,
Kazakhstan
49A, Beibitshilik St.,
Astana 010000,
Kazakhstan

Контакты: Сауле
Тлеубаевна Абишева;
saule_tabisheva@mail.ru

Contact:
Saule Abisheva;
saule_tabisheva@mail.ru

Поступила 24.02.14

Системная красная волчанка (СКВ) находится в центре внимания современных исследователей в течение многих лет ввиду хронического прогрессирующего течения болезни с зачастую необратимым поражением различных органов и систем, высокого уровня смертности. Несмотря на значительные успехи в диагностике и терапии СКВ, обеспечившие увеличение продолжительности жизни, качество жизни больных остается ниже популяционного уровня. В настоящее время качество жизни наряду с другими параметрами рекомендуется учитывать при проведении комплексного обследования больных СКВ.

Ключевые слова: ревматология; системная красная волчанка; качество жизни; SF-36.

Для ссылки: Абишева С.Т., Сарманова А.А. Вопросы качества жизни в комплексном обследовании пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):445–450.

QUALITY-OF-LIFE ISSUES IN THE COMPREHENSIVE EXAMINATION OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Abisheva S.T., Sarmanova A.A.

Systemic lupus erythematosus (SLE) has been a central preoccupation of modern-day investigators for many years due to the chronic progressive course of the disease with frequently irreversible involvement of different organs and systems and to high death rates. Despite the notable advance made in the diagnosis and therapy of SLE, which has ensured longer survival, the quality of life in patients remains worse than the population level. At the moment, quality of life along with other parameters should be taken into account when comprehensively examining the patients with SLE.

Key words: rheumatology; systemic lupus erythematosus; quality of life; SF-36.

Reference: Abisheva S.T., Sarmanova A.A. Quality-of-life issues in the comprehensive examination of patients with systemic lupus. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):445–450.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-445-450>

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием широкого спектра органоспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммунное воспалительное повреждение внутренних органов [1]. Преимущественное развитие СКВ у лиц трудоспособного возраста, прогрессирующее течение, нередко приводящее к ранней инвалидизации и смерти больных, определяют актуальность изучения проблемы СКВ.

В последние десятилетия отмечается отчетливая тенденция нарастания заболеваемости и распространенности СКВ, что обусловлено как улучшением методов ранней диагностики, так и совершенствованием терапевтических подходов и, соответственно, продлением жизни пациентов [2]. С увеличением выживаемости внимание исследователей привлекла проблема качества жизни (КЖ) пациентов, являющегося одним из критериев эффективности лечебно-восстановительных мероприятий.

КЖ, согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), — это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и систем ценностей, в которых они живут, в соответствии с их целями, ожиданиями, стандартами

и заботами [3]. Метод оценки КЖ применяют при СКВ с целью мониторинга состояния больных, оценки эффективности терапии и реабилитационных программ, а также при проведении фармакоэкономических расчетов. В 1998 г. на IV Международной конференции OMERACT оценка КЖ включена в качестве обязательного компонента в рандомизированные клинические испытания и другие проспективные исследования [4].

Многочисленные исследования по всему миру подтвердили низкое КЖ у пациентов с СКВ. Только 15% из них удовлетворены своим здоровьем и их показатели КЖ сопоставимы с популяционными по опроснику EQ-5D и суммарному психическому компоненту Medical Outcomes Survey Short Form-36 (SF-36), при этом значения физического компонента SF-36 все же находятся ниже популяционного уровня [5]. Следует отметить, что низкий уровень КЖ при СКВ зафиксирован при использовании разных инструментов: SF-20, SF-36, Sickness Impact Profile/Arthritis Impact Measurement Scale (SIP/AIMS) и Шкалы качества жизни (QOLS) [6].

В ходе изучения КЖ пациентов с СКВ обнаружены значительные противоречия по влиянию различных факторов, в первую очередь активности заболевания, на показатели КЖ.

Так, результаты первых исследований выявили обратную зависимость между активностью СКВ и КЖ. Например, по сообщению Т. Stoll и соавт. [7], активность заболевания по индексу British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) влияла на КЖ (опросник SF-36) более значительно, чем возраст, длительность заболевания и индекс накопленного повреждения (ИП, SLICC/ACR Damage Index). Ассоциация высокой активности СКВ по BILAG и наличия необратимого повреждения органов и систем с низкими показателями физического функционирования по опроснику SF-36 также доказана в исследовании швейцарских ученых С. Maх и соавт. [8].

Взаимосвязь между активностью заболевания и КЖ также выявлялась при оценке по индексу Systemic Lupus Activity Measure (SLAM). В работе N. Sutcliffe и соавт. [9] активность по SLAM ассоциировалась с низкими показателями большинства шкал опросника SF-36, кроме шкал ролевого эмоционального функционирования и психологического здоровья. P.L. Dobkin и соавт. [10] подтвердили отрицательное влияние высокой активности заболевания на все шкалы SF-36, кроме социального функционирования. Обратная корреляция всех шкал SF-36 с индексом SLAM также была доказана другими авторами [11, 12]. В работе P. Fortin и соавт. [13] показана взаимосвязь между большинством шкал SF-36 и индексом активности SLAM-R, тогда как при оценке по Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) подобной связи с КЖ не выявлено.

Исследования, подтверждающие наличие связи между индексом активности SLEDAI и КЖ, встречаются реже. Значительные различия КЖ по шкалам ролевого функционирования и общего здоровья опросника SF-36, а также опросникам SF-6D, EQ-VAS у пациентов с высокой (SLEDAI>6) и низкой активностью наблюдались в работе С. Wilke и соавт. [14]. При использовании опросника КЖ ВОЗ (World Health Organization Quality of Life—Bref (WHOQOL-Bref)) и мексиканской версии опросника SLEDAI подтверждена взаимосвязь КЖ по шкалам физического и психического функционирования с активностью СКВ [15]. R. Benitha и соавт. [16] выявили

умеренную корреляцию между индексом SLEDAI и шкалой общего здоровья опросника SF-36.

Исследования российских ученых в данной области немногочисленны. В работе Ю.Ю. Карпенко [17] наблюдалась обратная корреляция КЖ по опроснику SF-36 с активностью СКВ. Т.А. Лисицына и соавт. [18] подтвердили зависимость низких показателей КЖ по опроснику EQ-5D от активности заболевания по SLEDAI.

Несмотря на то что многие исследования выявили негативное влияние активности СКВ на показатели КЖ, некоторые авторы не смогли обнаружить связи между активностью заболевания, ИП и КЖ пациентов с СКВ. Отсутствие взаимосвязи между показателями активности и ИП подтверждено результатами крупных исследований (PATROL, LUMINA) [19, 20], а также в целом ряде работ, проводившихся с 1996 по 2012 г. (см. таблицу).

Примечательно, что в большинстве проведенных исследований применялся общий неспецифический опросник SF-36, рекомендованный SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group) к использованию у пациентов с СКВ в 1996 г. [34]. Также существуют специфические опросники для оценки КЖ, учитывающие особенности клинического течения заболевания и жизнедеятельности пациентов с СКВ, такие как Lupus Quality of Life (LupusQoL), SLE-specific Quality of Life questionnaire (SLEQoL) и SLE Quality of Life Questionnaire (L-QoL) [35]. Применение общего опросника имеет свои преимущества, такие как возможность сравнения с популяционными нормами КЖ, а также с КЖ при других заболеваниях. При сравнительном анализе общих и специфических опросников показана их сопоставимость в оценке КЖ при длительном наблюдении пациентов с СКВ [36], хотя, по мнению некоторых авторов, общие опросники имеют меньшую чувствительность и валидность [37, 38].

Одним из первых специфических опросников для изучения КЖ при СКВ является SLEQoL, разработанный в Сингапуре в 2004 г., показавший в исследованиях большую содержательную валидность, чем SF-36,

Исследования, подтверждающие отсутствие взаимосвязи между показателями активности заболевания, ИП и КЖ пациентов с СКВ

Исследователи, страна [источник]	Год	Число пациентов с СКВ	Оценка активности	Методика оценки КЖ
Gladman D.D. и соавт., Канада [21]	1996	125	SLEDAI, SLICC/ACR-DI	SF-20
Thumboo J. и соавт., Сингапур [22]	1996	118	BILAG, SLICC/ACR	SF-36
Gladman D.D. и соавт., Канада [23]	1997	119	SLEDAI	SF-36
Hanly J.G., Канада [24] 1997	96	SLEDAI, SLICC/ACR-DI	SF-20	
Gilboe I.M. и соавт., Норвегия [25]	1999	82	SLEDAI	SF-36
Friedman A.W. и соавт., США [26]	1999	224	SLICC/ACR-DI	SF-36
Thumboo J. и соавт., Сингапур [27]	2000	69	BILAG, SLICC/ACR DI	SF-36
Doria A. и соавт., Италия [28]	2004	126	ECLAM, SLICC/ACR	SF-36
Alarcon G.S. и соавт., США [20]	2004	346	SLAM, SLEDAI, SLICC/ACR	SF-36
Freire E.A. и соавт., Бразилия [29]	2006	63	SLEDAI	SF-36
Kuriya B. и соавт., Канада [30]	2008	146	SLEDAI, SLICC/ACR-DI	SF-36
Mok C.C. и соавт., Китай [31]	2009	155	SELENA-SLEDAI, SLICC/ACR-DI	SF-36
Aggarwal R. и соавт., США [32]	2009	167	SLICC/ACR-DI	EQ-5D, SF-6D
Duarte C. и соавт., Португалия [33]	2010	133	SLEDAI2000, SLICC/ACR-DI	SF-36
Moldovan I. и соавт., США [19]	2012	125	SLEDAI	SF-36

но также плохую корреляцию с активностью заболевания и ИП [38].

В течение последних 5 лет проведено довольно много исследований КЖ при СКВ в разных странах с использованием LupusQoL, разработанного в Великобритании в 2007 г. Согласно результатам исследования, проведенного F. Conti и соавт. [39], низкое КЖ по LupusQoL ассоциировалось с высокой активностью (SLEDAI-2K ≥ 4). В работе K. McElhone и соавт. [40] корреляционная связь КЖ (LupusQoL) с активностью СКВ по BILAG и ИП была статистически значимой, но слабой. Подобные данные о взаимосвязи КЖ по опросникам LupusQoL и SF-36 с активностью (Mex-SLEDAI) и ИП (SDI) были получены M. Garcia-Carrasco и соавт. [41].

Итак, ввиду использования различных инструментов оценки КЖ прямое сравнение между результатами исследований не может быть проведено, что объясняет полученные противоречивые выводы. Анализируя накопленную информацию по проблеме КЖ при СКВ, эксперты в этой области рекомендуют комплексный подход к оценке КЖ с использованием как общих, так и специальных инструментов [42].

Выбор инструмента для оценки активности СКВ тоже является важным фактором; так, по мнению K. McElhone и соавт. [6], индекс SLEDAI более объективен в оценке активности СКВ, чем BILAG и SLAM, поэтому он в меньшей степени имеет взаимосвязь с КЖ. К числу других факторов, способных повлиять на результат исследования, относят временной промежуток опросника, дизайн исследования и объем выборки.

При изучении ИП использовалась только одна методика оценки, поэтому полученные результаты были более однородны. Из 15 работ, в которых оценивалась взаимосвязь КЖ по опросникам SF-20 и SF-36 с ИП, только в одном была выявлена положительная корреляция между суммарным ментальным компонентом и ИП [6]. Зависимость результата оценки по шкале физического функционирования от наличия необратимого повреждения органов и систем была доказана в некоторых исследованиях [43].

Таким образом, изучение КЖ при СКВ показало негативное влияние болезни как на физические, так и на психологические аспекты жизнедеятельности больных, при этом слабая корреляционная связь активности заболевания и ИП с КЖ пациентов с СКВ позволяет считать определение КЖ самостоятельным методом оценки состояния больного.

В последние годы активно изучается вопрос о влиянии поражения отдельных органов и систем на КЖ пациентов с СКВ. Аутоиммунное поражение почек и центральной нервной системы ассоциировано с тяжелым течением, повышенным риском неблагоприятного исхода, а также с низкими показателями КЖ [44–46]. По данным С.М. Чугунной [47], наличие легочной гипертензии также приводило к снижению КЖ. В ряде исследований было показано отрицательное влияние на КЖ фибромиалгического синдрома [20], усталости [48], синдрома генерализованной слабости [49], депрессии [19, 50], психологических особенностей, таких как тревожность, подверженность стрессу и самовнушение стресса [51]. Интерес исследователей также вызывает изучение ассоциации лабораторных показателей и КЖ пациентов с СКВ, напри-

мер взаимосвязь уровня фактора некроза опухоли α с низкими показателями КЖ и симптомами депрессии [52], негативное влияние низкого уровня С4 на КЖ и симптомы усталости [53].

Итак, результаты проведенных исследований показали отрицательное влияние отдельных симптомов, поражения внутренних органов, а также лабораторных маркеров на показатели КЖ у пациентов с СКВ.

Остается неясной взаимосвязь длительности заболевания и КЖ [6]. В работе Ю.Ю. Карпенко [17] вне зависимости от возраста в первые 2 года болезни пациенты с СКВ достигали популяционного уровня КЖ лиц возраста 40–50 лет, затем КЖ прогрессивно снижалось до минимальных показателей через 10–15 лет от дебюта заболевания. По данным С.С. Mok и соавт. [31], снижение КЖ в динамике через 2 года было обусловлено только наличием новых повреждений органов и систем. M. Urowitz и соавт. [54], изучая изменения КЖ в динамике на протяжении 5 лет, показали, что КЖ пациентов с поздней стадией СКВ оставалось стабильным на протяжении этого периода, тогда как у пациентов на ранней стадии заболевания КЖ по всем шкалам SF-36 улучшилось в течение первых 2 лет лечения. В исследовании LUMINA исходный низкий уровень КЖ в начале заболевания оказался предиктором низкого КЖ в последующем [20].

В литературе также широко обсуждается влияние на КЖ таких факторов, как этническая принадлежность, возраст пациента, социально-экономическое положение. Доказательств прямого или опосредованного влияния этнической принадлежности на КЖ не выявлено [6]. Снижение КЖ, особенно физического функционирования, с увеличением возраста доказано как в общей популяции, так и у пациентов с СКВ [6, 19]. В ряде исследований доказано негативное влияние бедности и плохой социальной поддержки на КЖ пациентов с СКВ [20].

Различные терапевтические вмешательства, включая лечение цитостатиками и генно-инженерными биологическими препаратами, оказывают положительное влияние на КЖ пациентов [55], хотя, например, использование гидроксихлорохина, несмотря на доказанный клинический эффект и снижение ИП, не сопровождалось повышением КЖ [56].

Доказано улучшение КЖ пациентов с СКВ на фоне терапии циклофосфамидом (ЦФ), который является одним из основных препаратов, используемых в лечении волчаночного нефрита. В исследовании M. Gabrielle и соавт. [57] пациенты, получающие низкие дозы ЦФ, имели лучшие показатели КЖ по 4 из 7 шкал опросника SF-36 в сравнении с получавшими высокие дозы ЦФ. K. B. Dussan и соавт. [58] сравнивали КЖ пациентов с волчаночным нефритом на фоне терапии сверхвысокими и стандартными дозами ЦФ, при этом к 6-му и 18-му месяцам первый вариант лечения обеспечивал более благоприятную динамику КЖ, однако к 30-му месяцу повышение показателей по 6 из 8 шкал опросника SF-36 было достигнуто в обеих группах.

Наряду с положительным эффектом ЦФ может вызывать целый ряд неблагоприятных реакций, что привело к внедрению в клиническую практику новых препаратов, таких как мофетила микофенолат (ММФ) и азатиоприн, имеющих сходную эффективность, но реже

вызывающих неблагоприятные реакции, чем ЦФ. С. Grootscholten и соавт. [59] выявили худшие показатели суммарного психологического компонента у пациентов, которым проводилась пульс-терапия ЦФ, в сравнении с теми, кто получал глюкокортикоиды и азатиоприн. Однако в исследовании М.М. Medeiros и соавт. [60] пульс-терапия ЦФ не оказывала влияния на КЖ пациентов с СКВ.

Метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) препаратов для лечения СКВ показал, что ММФ так же эффективен в индукции ремиссии волчаночного нефрита, как и ЦФ, но более безопасен; при этом пациенты, получающие ММФ, имели более высокие значения по всем областям функционирования опросников SF-36 и WHOQOL [61]. Результаты проведенного Е. Wilson и соавт. [62] фармакоэкономического анализа терапии волчаночного нефрита показали не только улучшение КЖ пациентов, принимавших ММФ, в сравнении с внутривенным введением ЦФ, но и экономическую эффективность данного режима терапии.

Лечение белимумабом в сочетании со стандартной терапией в сравнении с использованием только стандартной терапии показало его преимущество не только в снижении активности заболевания, но и в улучшении КЖ пациентов с СКВ в двух РКИ (BLISS-52; BLISS-76) [55].

Положительное влияние психокоррекционных и обучающих программ на КЖ пациентов с СКВ доказано многими авторами [55]. При этом динамика КЖ связана с улучшением не только психологических параметров, но и шкалы физического ролевого функционирования,

жизнедеятельности и общего здоровья вне зависимости от активности заболевания [63].

Итак, хронический характер течения болезни, полиорганность поражения с необратимыми функциональными нарушениями определяют необходимость комплексного подхода к пациентам с СКВ с обязательным исследованием КЖ. Многочисленные работы последних 15 лет доказали низкий уровень КЖ пациентов с СКВ в сравнении с популяционным. При этом вопрос о наличии взаимосвязи КЖ пациентов с СКВ с активностью заболевания и ИП изучен пока недостаточно. Результаты целого ряда исследований показывают, что КЖ является самостоятельным показателем, характеризующим состояние пациентов, позволяет расширить представления врача о пациенте в целом, привлечь внимание к психологической и социальной области его функционирования и должно оцениваться у каждого пациента в рутинной клинической практике наряду с оценкой активности заболевания и ИП.

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, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 752 с. [Nasonov EL, editor. Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii [Rheumatology: Clinical recommendations]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 752 p.]
2. Бадюкин ВВ, редактор. Ревматология. Клинические лекции. Москва: Литтерра; 2012. 592 с. [Badukin VV, editor. Revmatologiya. Klinicheskie lekcii [Rheumatology. Clinical lectures]. Moscow: Litterra; 2012. 592 p.]
3. Kind P, Williams A. Measuring success in health care — the time has come to do it properly. *Health Policy Matter*. 2004;(9):1–8.
4. Strand V, Gladman D, Isenberg D, et al. Endpoints: consensus recommendations from OMERACT IV. Outcome Measures in Rheumatology. *Lupus*. 2000;9(5):322–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/096120300678828424>.
5. Wolfe F, Michaud K, Li T, Katz RS. EQ-5D and SF-36 quality of life measures in systemic lupus erythematosus: comparisons with rheumatoid arthritis, noninflammatory rheumatic disorders, and fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2010;37(2):296–304. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090778>.
6. McElhone K, Abbott J, Teh LS. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(10):633–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203306071710>.
7. Stoll T, Gordon C, Seifert B, et al. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24(8):1608–14.
8. Marx C, Mörgeli HP, Büchi S, Stoll T. Are there associations of health status, disease activity and damage in SLE patients? Results of a study of a cohort of a Swiss specialized outpatient clinic. *Praxis (Bern 1994)*. 2007; 96(22):895–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1024/1661-8157.96.22.895>.
9. Sutcliffe N, Clarke AE, Levinton C, et al. Associates of health status in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999;26(11):2352–6.
10. Dobkin PL, DaCosta D, Dritsa M, et al. Quality of life in systemic lupus erythematosus patients during more or less active disease states: differential contributors to mental and physical health. *Arthritis Care Res*. 1999;12(6):401–10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199912\)12:6%3C401::AID-ART8%3E3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199912)12:6%3C401::AID-ART8%3E3.0.CO;2-F).
11. Saba J, Quinet RJ, Davis WE, et al. Inverse correlation of each functional status scale of the SF-36 with degree of disease activity in systemic lupus erythematosus (m-SLAM). *Joint Bone Spine*. 2003;70(5):348–51. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1297-319X\(03\)00065-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1297-319X(03)00065-4).
12. Kulczycka L, Sysa-Jedrzejowska A, Robak E. Quality of life and satisfaction with life in SLE patients—the importance of clinical manifestations. *Clin Rheumatol*. 2010;29(9):991–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1509-0>.
13. Fortin PR, Abrahamowicz M, Neville C, et al. Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients. *Lupus*. 1998;7(2):101–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/096120398678919813>.
14. Wilke CT, Jolly M, Block JA, et al. Ability of SF-36 and EQ-5D to discriminate among disease activity levels in lupus. *Value in Health*. 2007;10(3):15. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015\(10\)68578-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015(10)68578-6).
15. Khanna S, Pal H, Pandey RM, Handa R. The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(12):1536–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh376>. Epub 2004 Sep 1.
16. Benitha R, Tikly M. Functional disability and health-related quality of life in South Africans with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2007;26(1):24–9. DOI:

- <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-006-0215-4>.
17. Карпенко ЮЮ. Патология внутренних органов при поздней стадии системной красной волчанки (по данным регионарного регистра). Дисс. канд. мед. наук. Воронеж; 2008. [Karpenko YuYu. Patologiya vnutrennikh organov pri pozdnei stadii sistemoi krasnoi volchanki (po dannym regionalnogo registra). Diss. kand. med. nauk [Pathology of an internal at a late stage of a systemic lupus erythematosus (according to the regional register); Dr. Diss. (Med. Sci.)]. Voronezh; 2008.
 18. Асеева ЕА, Амирджанова ВН, Лисицына ТА, Завальская МВ. Качество жизни у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):324–31. [Aseeva EA, Amirdzhanova VN, Lisitsyna TA, Zaval'skaya MV. Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):324–31. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1508>.
 19. Moldovan I, Katsaros E, Carr FN, et al. The Patient Reported Outcomes in Lupus (PATROL) study: role of depression in health-related quality of life in a Southern California lupus cohort. *Lupus*. 2011;20(12):1285–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203311412097>.
 20. Alarcon GS, McGwin G Jr, Uribe A, et al. Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic Lupus Cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course. *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):465–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20409>.
 21. Gladman DD, Urowitz MB, Ong A, et al. Lack of correlation among 3 outcomes describing SLE: disease activity, damage and quality of life. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14(3):305–8.
 22. Thumboo J, Fong KY, Ng T-P, et al. Validation of the MOS SF-36 for quality of life assessment of patients with systemic lupus erythematosus in Singapore. *J Rheumatol*. 1999;26(1):97–102.
 23. Gladman DD, Urowitz MB, Gough J, MacKinnon A. Fibromyalgia is a major contributor to quality of life in lupus. *J Rheumatol*. 1997;24(11):2145–8.
 24. Hanly JG. Disease activity, cumulative damage and quality of life in systemic lupus erythematosus: results of a cross-sectional study. *Lupus*. 1997;6(3):243–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120339700600305>.
 25. Gilboe IM, Kvien TK, Husby G. Health status in systemic lupus erythematosus compared to rheumatoid arthritis and healthy controls. *J Rheumatol*. 1999;26(8):1694–700.
 26. Friedman AW, Alarcon GS, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IV. Factors associated with self-reported functional outcome in a large cohort study. LUMINA Study Group. Lupus in Minority Populations, Nature versus Nurture. *Arthritis Care Res*. 1999;12(4):256–66. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199908\)12:4%3C256::AID-ART4%3E3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199908)12:4%3C256::AID-ART4%3E3.0.CO;2-G).
 27. Thumboo J, Feng PH, Soh CH, et al. Validation of a Chinese version of the medical outcomes study family and marital functioning measures in patients with SLE. *Lupus*. 2000;9(9):702–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/096120300666529212>.
 28. Doria A, Rinaldi S, Ermani M, et al. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. Role of clinical, immunological and psychological determinants. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(12):1580–6. Epub 2004 Sep 14.
 29. Freire EA, Maia IO, Nepomuceno JC, Ciconelli RM. Damage index assessment and quality of life in systemic lupus erythematosus patients (with long-term disease) in Northeastern Brazil. *Clin Rheumatol*. 2007;26(3):423–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-006-0517-6>.
 30. Kuriya B, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Quality of life over time in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2008;59(2):181–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23339>.
 31. Mok CC, Ho LY, Cheung MY, et al. Effect of disease activity and damage on quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: a 2-year prospective study. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(2):121–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740802415527>.
 32. Aggarwal R, Wilke CT, Pickard AS, et al. Psychometric properties of the EuroQol-5D and Short Form-6D in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1209–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.081022>.
 33. Duarte C, Abreu P, Couto M, et al. Health-related quality of life in portuguese SLE patients: an outcome measure independent of disease activity and cumulative damage. *Acta Reumatol Port*. 2010;35(1):30–5.
 34. Gladman D, Urowitz M, Fortin P, et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics conference on assessment of lupus flare and quality of life measures in SLE. Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group. *J Rheumatol*. 1996;23(11):1953–5.
 35. Strand V, Chu AD. Generic versus Disease-specific Measures of Health-related Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2011;38(9):1821–3. DOI: 10.3899/jrheum.110766.
 36. Touma Z, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Is there an advantage over SF-36 with a quality of life measure that is specific to systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol*. 2011;38(9):1898–905. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110007>.
 37. Yazdany J. Health-related quality of life measurement in systemic lupus erythematosus: The LupusQoL, SLEQoL, and L-QoL. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S413–9. DOI: 10.1002/acr.20636.
 38. Leong KP, Kong KO, Thong BY, et al. Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life instrument (SLEQOL). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(10):1267–76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh605>.
 39. Conti F, Perricone C, Reboldi G, et al. Validation of a disease-specific health-related quality of life measure in adult Italian patients with systemic lupus erythematosus: LupusQoL-IT. *Lupus*. 2014;23(8):743–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203314524466>.
 40. McElhone K, Castelino M, Abbott J, et al. The LupusQoL and associations with demographics and clinical measurements in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37(11):2273–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.091277>.
 41. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Cardiel MH, et al. Health related quality of life in Mexican women with systemic lupus erythematosus: a descriptive study using SF-36 and LupusQoL. *Lupus*. 2012;21(11):1219–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203312456749>.
 42. Castelino M, Abbott J, McElhone K, Teh LS. Comparison of the psychometric properties of health-related quality of life measures used in adults with systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(4):684–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes370>.
 43. Stoll T, Stucki G, Malik J, et al. Association of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index with measures of disease activity and health status in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24(2):309–13.
 44. Medeiros MM, Menezes AP, Silveira VA, et al. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and its relationship with cyclophosphamide pulse therapy. *Eur J Intern Med*. 2008;19(2):122–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2007.06.012>.
 45. Hanly JG, Urowitz MB, Jackson D, et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). SF-36 summary and subscale scores are reliable outcomes of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):961–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.138792>.
 46. Appenzeller S, Clarke AE, Panopalis P, et al. The relationship

- between renal activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009;36(5):947–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.080822>.
47. Чугунная СМ. Патология легких у больных системной красной волчанкой (клинические, инструментальные и биохимические аспекты). Дисс. ... канд. мед. наук, Москва; 2005. [Chugunnaya SM. Patologiya legkikh u bol'nykh sistemoi krasnoi volchankoi (klinicheskie, instrumental'nye i biokhimicheskie aspekty). Diss. ... kand. med. nauk [Pathology of lungs at patients with a systemic lupus erythematosus (clinical, tool and biochemical aspects): Dr. Diss. (Med. Sci.)]. Moscow; 2005.]
 48. Pettersson S, Lovgren M, Eriksson LE, et al. An exploration of patient-reported symptoms in systemic lupus erythematosus and the relationship to health-related quality of life. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(5):383–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2012.677857>.
 49. Федоренко ДА. Синдром генерализованной слабости и его влияние на параметры качества жизни у больных некоторыми системными заболеваниями соединительной ткани. Дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2004. [Fedorenko DA. Sindrom generalizovannoi slabosti i ego vliyaniye na parametry kachestva zhizni u bol'nykh nekotorymi sistemnymi zabolnavaniyami soedinitel'noi tkani. Diss. ... kand. med. nauk [Syndrome of generalized weakness and its influence on parameters of quality of life at patients with some system diseases of connecting fabric: Dr. Diss. (Med. Sci.)]. Sankt-Peterburg; 2004.]
 50. Choi ST, Kang JI, Park IH, et al. Subscale analysis of quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: association with depression, fatigue, disease activity and damage. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(5):665–72.
 51. Navarrete-Navarrete N, Peralta-Ramirez MI, Sabio JM, et al. Quality-of-life predictor factors in patients with SLE and their modification after cognitive behavioural therapy. *Lupus.* 2010;19(14):1632–9. DOI: 10.1177/0961203310378413. Epub 2010 Sep 14.
 52. Mak A, Tang CS, Ho RC. Serum tumour necrosis factor-alpha is associated with poor health-related quality of life and depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013;22(3):254–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203312471872>.
 53. Daleboudt GM, Berger SP, Broadbent E, Kaptein AA. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and proliferative lupus nephritis. *Psychol Health Med.* 2011;16(4):393–404. DOI: 10.1080/13548506.2011.554566.
 54. Urowitz M, Gladman DD, Ibanez D, et al. Changes in quality of life in the first 5 years of disease in a multicentre cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Feb 4. DOI: 10.1002/acr.22299.
 55. Thumboo J, Strand V. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Acad Med Singapore.* 2007;36(2):115–22.
 56. Jolly M, Sandler DS, Sequeira W, Block JA. Hydroxy-chloroquine use and disease specific health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(10):293.
 57. Berger SP, Broadbent E, Kaptein AA. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and proliferative lupus nephritis. *Psychology Health Med.* 2011;16(4):393–404. DOI: 10.1080/13548506.2011.554566.
 58. Dussan KB, Magder L, Brodsky RA, et al. High dose cyclophosphamide performs better than monthly dose cyclophosphamide in quality of life measures. *Lupus.* 2008;17(12):1079–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203308093828>.
 59. Grootscholten C, Snoek FJ, Bijl M, et al. Health-related quality of life and treatment burden in patients with proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide or azathioprine/ methylprednisolone in a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2007;34(8):1699–707.
 60. Medeiros MM, Menezes AP, Silveira VA, et al. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and its relationship with cyclophosphamide pulse therapy. *Eur J Intern Med.* 2008 Mar;19(2):122–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2007.06.012>.
 61. Tse KC, Tang CS, Lio WI, et al. Quality of life comparison between corticosteroid -and-mycophenolate mofetil and corticosteroid -and-oral cyclophosphamide in the treatment of severe lupus nephritis. *Lupus.* 2006;15(6):371–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/0961203306lu2307xx>.
 62. Wilson EC, Jayne DR, Dellow D, Fordham RJ. The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as first line therapy in active lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(7):1096–101. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem054>. Epub 2007 Apr 4.
 63. Navarrete-Navarrete N, Peralta-Ramirez MI, Sabio JM, et al. Quality-of-life predictor factors in patients with SLE and their modification after cognitive behavioural therapy. *Lupus.* 2010;19(14):1632–9. DOI: 10.1177/0961203310378413. Epub 2010 Sep 14.

**Ответы на вопросы
к статье Н.В. Торопцовой
«Глюкокортикоидный
остеопороз:
диагностика,
профилактика
и лечение» (с. 429)**

**1 – Б;
2 – Б;
3 – Г;
4 – Б, В, Г;
5 – Б;
6 – В.**

Поражение легких при ревматоидном артрите

Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.

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

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

Контакты: Давид Владимирович Бестаев; davidbestaev@rambler.ru

Contact: David Bestaev; davidbestaev@rambler.ru

Поступила 21.11.12

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание с эрозивно-деструктивным полиартритом и системными проявлениями. При РА нередко встречается поражение легких (ПЛ). С помощью компьютерной томографии высокого разрешения выявляемость ПЛ при РА достигает 50%. ПЛ является непосредственной причиной смерти у 10–20% пациентов с РА.

В развитии ПЛ при РА основную роль играют аутоиммунные механизмы. Согласно гипотезе, выдвинутой М. Selman и соавт., основной патогенеза развития фиброза легких является не воспаление, а нарушение процессов регенерации альвеолоцитов после повреждения. Патологический процесс запускается поврежденными альвеолоцитами и характеризуется миграцией и пролиферацией фибробластов и миофибробластов, угнетением апоптоза миофибробластов и повышением активности цитокинов, стимулирующих пневмофиброз. В результате происходит ремоделирование внеклеточного матрикса, включая деструкцию базальной мембраны, ангиогенез и фиброз. В статье рассматриваются типы поражения легких при РА, основные методы диагностики и терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; поражение легких.

Для ссылки: Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Поражение легких при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология, 2014;52(4):451–457.

PULMONARY INVOLVEMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Bestaev D.V., Karateev D.E., Nasonov E.L.

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease with erosive and destructive polyarthritis and systemic manifestations. Pulmonary involvement (PI) is common in RA. With high-resolution computed tomography, the detection rate of PI in RA is as high as 50%. PI is a direct cause of death in 10–20% of patients with RA.

Autoimmune mechanisms play a leading part in the development of PI in RA. Under the hypothesis advanced by M. Selman et al., that impaired alveolocyte regeneration processes after injury rather inflammation underlie the pathogenesis of pulmonary fibrosis. The pathological process is triggered by damaged alveolocytes and characterized by the migration and proliferation of fibroblasts and myofibroblasts, the suppressed apoptosis of the latter, and the enhanced activity of pneumofibrosis-stimulating cytokines. This gives rise to remodeling of the extracellular matrix, including destruction of the basement membrane, angiogenesis, and fibrosis. The paper considers the types of lung injury in RA and main methods for diagnosis and therapy.

Key words: rheumatoid arthritis; lung injury.

Reference: Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):451–457.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-451-457>

Ревматоидный артрит (РА) — распространенное системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1, 2].

Одним из них является поражение легких (ПЛ). С помощью новых инструментальных методов исследования, в первую очередь компьютерной томографии (КТ), было установлено, что истинная частота ПЛ при РА достигает 50%, причем некоторые авторы указывают, что именно ПЛ является непосредственной причиной смерти у 10–20% пациентов [3–7].

К факторам риска (ФР), определяющим предрасположенность к развитию легочного фиброза при РА, относят наличие у пациентов антигенов главного комплекса гистосовместимости В8 и Dw3 и высокие титры ревматоидного фактора (РФ) [8, 9] в сыворотке крови. Однако имеются наблюдения, в которых отмечается развитие интерстициального поражения легких у серонегативных больных [10].

Некоторые авторы относят к ФР, способствующим развитию интерстициального поражения легких (ИПЛ) при РА, курение табака [11], использование метотрексата (МТ) для лечения РА, а также высокие альвеолярные концентрации интерферона γ (ИФН γ) и трансформирующего фактора роста β 1 (ТФР β 1) [12].

В патогенезе ПЛ при РА основную роль играют аутоиммунные механизмы. В ответ на неспецифическое антигенное воздействие происходит активация иммунокомпетентных клеток легочного интерстиция (макрофагов, Т-лимфоцитов). Активированные клетки вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 1 (ИЛ1), фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ6, ИЛ8, активируя Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа, и способствуют гиперэкспрессии клеточных молекул адгезии. Последние стимулируют пролиферацию лимфоцитов, активируют лейкоциты, регулируя их миграцию из кровяного русла в зону тканевого воспаления. Стимулированные Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа вырабатывают ИЛ2,

ФНО α , ИФН γ , ИЛ17, ИЛ18, что ведет к активации В-лимфоцитов. Последние трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины, преимущественно класса G. Их соединение с антигеном запускает иммунную реакцию. Возникновению заболевания может способствовать сниженная толерантность к собственным тканям, обусловленная генетическими маркерами (носительство HLA-DR4), а также недостаточная продукция противовоспалительных цитокинов (ИЛ10, растворимого антагониста ИЛ1, растворимых рецепторов ФНО α , ИЛ4) [13].

Одновременно активируются тучные клетки, секретирующие медиаторы воспаления (гепарин, серотонин, ренин, триптазу и др.) [14, 15].

В работах последних лет показано, что ренин, вырабатываемый тучными клетками локально в легких, способствует формированию фиброза и бронхоконстрикции, а триптаза активирует выработку сосудистого эндотелиального фактора роста [16]. Активированные Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа индуцируют образование цитотоксических Т-лимфоцитов, обладающих способностью напрямую взаимодействовать с антигеном и аутоантигеном, участвуя в поддержании воспаления. Итогом этого иммунного воспаления является диссеминированный интерстициальный процесс в легких.

Согласно гипотезе, выдвинутой М. Selman и соавт. [17], основой патогенеза развития фиброза легких является не воспаление, а нарушение процессов регенерации альвеолоцитов после повреждения. Патологический процесс запускается поврежденными альвеолоцитами и характеризуется миграцией и пролиферацией фибробластов и миофибробластов, угнетением апоптоза миофибробластов и повышением активности цитокинов, стимулирующих пневмофиброз (ТФР β , ФНО α , фактор роста тромбоцитов и инсулиноподобный фактор роста). В результате происходит ремоделирование внеклеточного матрикса, включая деструкцию базальной мембраны, ангиогенез и фиброз.

Изменение легочных структур сопровождается увеличением содержания провоспалительных цитокинов, таких как ФНО α и ИЛ1. Вырабатываемый альвеолярными макрофагами ФНО α , с одной стороны, способствует деструкции легочной паренхимы, а с другой — стимули-

рует активность фибробластов за счет повышенного выделения макрофагами фибронектина, что в определенной степени является началом фиброзных изменений в легких.

Сведения о частоте и характере ПЛ при РА зависят от пола немногочисленны. По мнению большинства авторов, плеврит чаще возникает у женщин [6, 18, 19].

Мужской пол является ФР развития ревматоидных узелков (РУ) и ИПЛ [20].

При РА выделяют несколько типов поражения легких и плевры (см. таблицу) [13].

Плеврит — наиболее распространенный вид ПЛ, который развивается более чем у 50% больных РА [4, 21]. Частота и характер плеврита коррелируют с активностью заболевания: сухой плеврит обычно возникает при умеренной, экссудативный — при высокой активности РА [6, 21]. У 20–25% больных плеврит предшествует развитию или возникает одновременно с ним [22]. Плеврит, выявляемый клинически, обычно экссудативный, но значительное количество жидкости накапливается редко, поэтому симптоматика чаще стерта и плеврит обнаруживается в этом случае лишь при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. Как правило, плеврит развивается в течение первых 5 лет после возникновения артрита [15, 23]. При РА в плевральной жидкости резко снижен уровень глюкозы (до полного отсутствия), содержание же лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, В-глокоронидазы, циркулирующих иммунных комплексов повышается.

ИПЛ — наиболее актуальный вариант легочной патологии у больных РА. В одной из классификаций выделяют семь морфологических типов ИПЛ [24]: обычная интерстициальная пневмония (usual interstitial pneumonia — UIP); десквамативная интерстициальная пневмония (desquamated interstitial pneumonia — DIP); лимфоидная интерстициальная пневмония (lymphoid interstitial pneumonia — LIP); неспецифическая интерстициальная пневмония/фиброз (nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis — NSIP); острая интерстициальная пневмония (acute interstitial pneumonia — AIP); респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких (respiratory bronchiolitis-

Классификация поражений легких при РА

Первичное поражение дыхательной системы при РА			
заболевания плевры	заболевания дыхательных путей	интерстициальные заболевания легких	сосудистые заболевания легких
Плеврит Фиброз плевры	Артрит перстнечерпаловидного сустава Бронхоэктазы Фолликулярный бронхиолит Облитерирующий бронхиолит Диффузный панбронхиолит	Интерстициальная пневмония Острая эозинофильная пневмония Диффузное повреждение альвеол Апикальное фибробуллезное заболевание Амилоидоз РУ	Легочная гипертензия Васкулит Диффузные альвеолярные геморрагии с капилляритами
Вторичное поражение дыхательной системы при РА			
оппортунистические инфекции	токсические поражения легких в результате лечения	поражения легких в результате воздействия ингибиторов ФНО α	
Легочный туберкулез Атипичная микобактериальная инфекция Ноккардиоз Аспергиллез Цитомегаловирусный пневмонит	Метотрексатом Солями золота Пеницилламином Сульфасалазином	Увеличение риска развития туберкулеза и других оппортунистических инфекций	

associated interstitial lung disease – RB-ILD); криптогенная organizing пневмония (cryptogenic organizing pneumonia – COP).

Разработка и практическое применение нового поколения компьютерных томографов существенно увеличило возможности неинвазивных методов диагностики ПЛ при РА [25]. При использовании компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) частота выявления ИПЛ при РА достигает 50–70%. С помощью КТВР у таких пациентов обнаруживают симметричное усиление и мелкокачественную перестройку легочного рисунка, снижение прозрачности легочного фона за счет периваскулярного отека и отека интерстициальной ткани, при прогрессировании этого процесса формируется картина «сотового легкого». Для оценки ИПЛ используют также исследование функции внешнего дыхания (ФВД), диффузионной способности легких (ДСЛ), жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ). Нарушение ФВД и снижение ДСЛ обнаруживают у 30–65% больных [22, 26]. Обструктивные изменения связаны с курением, поскольку достоверных различий в частоте бронхиальной обструкции между некурящими больными РА и здоровыми людьми не выявлено [26, 27]. Снижение ДСЛ обнаруживается у больных РА, в том числе до развития клинико-рентгенологических признаков интерстициальной болезни легких, и хорошо коррелирует с результатами других исследований [28, 29].

Изменения состава ЖБАЛ встречаются у 40–70% обследованных больных РА, причем частота выявления признаков нейтрофильного альвеолита достигает 50%, а лимфоцитарного – 25% от всех нарушений [7, 22]. Прослеживается определенное сходство изменений, выявляемых в синовиальной жидкости и ЖБАЛ, а также в биоптатах синовиальной оболочки и легких. Результаты анализа ЖБАЛ коррелируют с ДСЛ, а также с данными КТ и гистологического исследования биоптата легкого [22].

Данные КТВР хорошо коррелируют с клинической симптоматикой, результатами исследования ФВД и ЖБАЛ [28, 29]. Высокая чувствительность метода позволяет выявлять ПЛ у 1/3 пациентов при отсутствии клинико-рентгенологических нарушений и сохранной ФВД [30]. Использование КТВР дает возможность диагностировать субклинический альвеолит, а также оценивать его активность, что необходимо для адекватной коррекции лечения [29–31].

Своевременная диагностика и лечение ИПЛ крайне важны, поскольку медиана выживаемости при возникновении развернутой клинической картины составляет 3,5 года [28, 29, 31, 32].

Прогрессирование ИПЛ сопровождается постепенным нарастанием одышки с затруднением вдоха. Иногда появляется сухое покашливание, но этот симптом описывается редко и может быть связан с синдромом Шегрена. У больных с тяжелым ИПЛ часто формируется деформация пальцев по типу барабанных палочек, развивается цианоз кожных покровов и видимых слизистых оболочек. При аускультации легких отмечается ослабленное везикулярное дыхание, на фоне которого в конце фазы вдоха преимущественно в нижних отделах выслушивается крепитация. ИПЛ на фоне РА протекает чаще всего бессимптомно, благоприятно, однако в 5–10% случаев имеет яркие проявления, выходя на

первый план в клинической картине заболевания. Иногда интерстициальный фиброз предшествует развитию суставного синдрома, а в ряде случаев носит характер быстропрогрессирующего процесса по типу синдрома Хаммена – Рича.

В некоторых случаях ИПЛ сочетается с бронхиолитом, который развивается у курильщиков. Заболевание начинается постепенно: появляется или усиливается кашель, начинается одышка. При физикальном обследовании патологические изменения в легких часто не определяются, у части больных могут выслушиваться «трескучие» хрипы. Диагностируется бронхиолит с помощью КТ легких, которая позволяет обнаружить неравномерность вентиляции с участками повышенной воздушности легочной ткани (симптом «воздушной ловушки»), обеднение легочного рисунка, эмфизему. При исследовании ФВД выявляется обструктивный синдром в виде увеличения остаточного объема легких, снижения показателей бронхиальной проходимости без их улучшения после ингаляции бронхорасширяющих средств, снижения ДСЛ.

Гистологически выделяют облитерирующий (констриктивный) и фолликулярный бронхиолит. Последний отличается тем, что имитирует фиброзирующий альвеолит, редко бывает клинически значимым и лучше, чем облитерирующий бронхиолит, отвечает на глюкокортикоидную терапию [33]. Развитию бронхиолита может предшествовать инфекционное воспаление, подтвержденное выделением патогенной бактериальной флоры из мокроты. Предрасполагающим фактором к возникновению бронхиолита считают наличие синдрома Шегрена.

РУ – наиболее частый внесуставной признак РА – могут обнаруживаться и в легких. Размеры РУ колеблются от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, а количество – от одного до двух-трех десятков [18]. При использовании КТ частота выявления РУ существенно увеличивается [31]. В ряде случаев РУ в легких обнаруживают до появления развернутой клинической картины РА. Наличие РУ в легких требует проведения дифференциальной диагностики с инфекционными осложнениями, первичными или метастатическими опухолями легких [22].

РУ могут быть одиночными или множественными. Обычно они ассоциируются с высоким титром РФ и располагаются не только в легких, но и в других участках тела. Размеры РУ могут изменяться в зависимости от активности РА, они могут трансформироваться в полости, подвергаться распаду, вскрываясь в дренирующий бронх или в полость плевры, вызывая развитие пневмоторакса или гидроторакса, иногда являясь причиной легочных кровотечений [15].

Синдром Каплана, впервые описанный в 1953 г. у шахтеров, по существу представляет собой разновидность узелкового поражения легких. К его особенностям относят сочетание множественных и обычно крупных (>1 см в диаметре) РУ в легких с пневмокониезом. Эти узелки часто распадаются с образованием полостей или кальцифицируются. Полагают, что обильно поступающие в легкие частицы пыли (угольной, асбестовой, кремниевой и др.) могут повреждать легочную ткань, что у больных РА способствует образованию в этих очагах РУ. Нередко синдром Каплана предшествует клиниче-

ским проявлениям РА, а у ряда больных легочная патология остается изолированной и суставные симптомы вообще не развиваются [18].

Легочный васкулит при РА может быть единственным признаком системного васкулита или сочетаться с другими его проявлениями [28]. В основе васкулита лежит иммунокомплексное воспаление стенки мелких сосудов. Такие нарушения сопровождаются симптоматикой легочной артериальной гипертензии и резко ухудшают прогноз. Для установления диагноза необходимо проведение КТ легких, эхокардиографии (ЭхоКГ) с измерением артериального давления в легочной артерии, а в некоторых случаях — и биопсии легкого [15, 22].

Активное лечение РА может приводить к увеличению риска возникновения туберкулеза легких, который существенно возрастает при использовании ингибиторов ФНО α . Это требует тщательного обследования больных перед назначением таких препаратов с целью исключения латентного течения туберкулеза [34–39].

У больных РА возможно развитие и других пневмопатий. Установлена взаимосвязь РА и бронхоэктазов, которые чаще формируются при тяжелом течении болезни. При этом почти у 80% больных воспаление суставов выявляется до развития поражения бронхов [7]. При сравнительном анализе результатов исследования ФВД и КТ выявлена корреляция между нарушением проходимости мелких бронхов и частотой бронхоэктазов.

Известна также взаимосвязь РА и злокачественных опухолей. Обычно речь идет о паранеопластической «маске», значительно реже РА предшествует развитию опухолей [7]. При РА повышается риск развития рака легких, лимфогранулематоза и неходжкинских лимфом. У больных РА встречаются острый интерстициальный пневмонит, альвеолярные кровоизлияния, гиперчувствительный пневмонит, изолированный легочный гемоцидероз, острый респираторный дистресс-синдром, амилоидоз легких, хроническая эозинофильная пневмония, дыхательная недостаточность на фоне снижения экскурсий грудной клетки при распространенном поражении грудинореберных и реберно-позвоночных сочленений [6, 7, 22].

Внедрение в практику биопсии легкого (чрезбронхиальная — ЧББ, трансторакальная, видеоторакоскопическая, открытая) сыграло важную роль в уточнении патогенеза и верификации патологии легких у больных РА [6]. Недостатки ЧББ — возможность развития осложнений, таких как пневмоторакс и кровотечение, а также малый объем биоптата, деформация его биопсийными шипцами, что затрудняет интерпретацию полученных данных, особенно на стадии пневмофиброза. Трансторакальная пункционная биопсия легкого в последние годы применяется все реже. Большинство авторов отмечают ее низкую информативность в связи с небольшим количеством получаемого материала и частыми осложнениями — кровотечением, пневмотораксом. Информативность открытой биопсии легкого достигает 95–98%. Наибольшую диагностическую ценность имеют биоптаты размером ≥ 1 см³, полученные из зон с изменениями средней степени выраженности, так как в участках с наибольшими изменениями высока вероятность развития неспецифического пневмофиброза [40].

В настоящее время критериями диагностики ИПЛ при РА являются: 1) наличие изменений при КТВР (по-

нижение прозрачности легочной паренхимы по типу матового стекла, симптомом интерфейса, утолщение внутри- и междолькового интерстиция, тракционные бронхоэктазы, изменения по типу сотового легкого); 2) уменьшение ДСЛ более чем на 15–20% от нормы; 3) изменения по данным исследования ЖБАЛ (увеличение числа нейтрофилов и лимфоцитов, иногда появление эозинофилов, уменьшение соотношения CD4/CD8). Проведение этих исследований делает ненужным выполнение значительно более сложной и опасной процедуры биопсии легкого [6, 22, 28, 29].

Многие лекарственные противоревматические средства, применяемые для лечения РА, оказывают на легкие повреждающее действие. В частности, нежелательные реакции со стороны легких описаны для МТ, препаратов золота, салазопроизводных (сульфасалазин, салазопиридазин), D-пенициллина, лефлуномида, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП): ингибиторов ФНО, анти-V-клеточных препаратов.

Наиболее часто встречается индуцированный МТ интерстициальный пневмонит, потому что именно МТ широко используется в рутинной клинической практике. Частота этой патологии на фоне применения МТ колеблется от 3 до 18% (в среднем 5%) [37]. «Метотрексатный пневмонит» потенциально опасен для жизни. Клинически он проявляется кашлем, одышкой, лихорадкой, распространенной крепитацией, определяемой аускультативно, функциональными рестриктивными нарушениями и легочными инфильтратами на рентгенограммах грудной клетки и КТ, которые могут быть локальными или диффузными. Эозинофилия периферической крови наблюдается в половине случаев. В ЖБАЛ выявляется лимфоцитоз. Поскольку клинические и рентгенологические признаки индуцированного МТ поражения легких неспецифичны, о нем всегда следует помнить при появлении соответствующих нарушений у пациентов, получающих этот препарат. При подозрении на такое осложнение следует немедленно прекратить прием препарата и назначить ГК, что часто способствует быстрому обратному развитию изменений в легких [41]. Увеличение риска развития злокачественных новообразований, в том числе рака легкого, на фоне применения МТ у больных РА строго не доказано [42, 43].

Поражение легких, обусловленное применением препаратов золота, встречается редко. Клинически «золотое легкое» чаще всего протекает в виде альвеолита. У больных появляются лихорадка, кашель (непродуктивный или с небольшим количеством слизистой мокроты), прогрессирующая инспираторная одышка, при аускультации в легких выслушивается крепитация. Одновременно с изменениями в легких развивается дерматит. В сыворотке крови выявляются эозинофилия, низкий уровень РФ. Рентгенологически определяются затенения в области альвеол, прилегающих к бронховаскулярным пучкам, которые лучше всего выявляются на КТВР. В ЖБАЛ — лимфоцитоз. Легочные осложнения терапии препаратами золота могут развиваться через 7–30 дней от начала лечения, но чаще всего они появляются на 2–4-м месяце использования препарата [15].

D-пеницилламин, используемый для лечения РА, является причиной развития облитерирующего бронхио-

лита, альвеолита или, крайне редко, легочно-почечного синдрома (синдром Гудпасчера). Обычно токсические эффекты препарата проявляются в течение 6 мес от начала терапии [15].

Лефлуномид — ингибитор дегидрооротатдегидрогеназы, ключевого фермента синтеза пиримидина в активированных лимфоцитах, — относительно новый базисный препарат, используемый для лечения РА последние 15 лет. Его негативное воздействие на легкие проявляется редко. Описано развитие диффузного альвеолярного кровотечения [44], альвеолита [45–47], вторичного легочного протеиноза [48], РУ в легких, гипертрофической легочной остеопазии [49].

ГИБП, позволяющие достичь значительного улучшения состояния больных РА, а в ряде случаев и добиться клинической ремиссии, также способны оказывать токсическое действие на легкие. Известны легочные осложнения при применении ингибиторов ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт). Эти препараты могут способствовать возникновению быстропрогрессирующего фиброзирующего альвеолита, отека легких, а также развитию вторичных инфекционных осложнений: туберкулеза, бактериальной пневмонии, пневмоцистной пневмонии, бронхита, бронхоэктазов, кокцидиомикоза [37, 50, 51]. Синдром фиброзирующего альвеолита, развивающийся на фоне лечения ингибиторами ФНО α , имеет плохой прогноз, даже при отмене препарата [52].

Применение моноклональных антител к CD20-рецепторам В-лимфоцитов (ритуксимаб) значительно реже оказывает негативное действие на легкие, но и на его фоне возможно развитие альвеолярного кровоизлияния, инфильтратов в легочной ткани, что гистологически проявляется формированием организующейся пневмонии [53].

Лечение ПЛ при РА до настоящего времени остается трудной проблемой. Больные РА с ИПЛ должны быть разделены на три категории, в зависимости от принадлежности к которым определяется тактика лечения. К первой группе следует отнести пациентов с субклиническим ИПЛ. Если эти больные остаются без признаков прогрессирования, что подтверждается стабильными параметрами ФВД, проведения специальной терапии не требуется. Однако наличие ИПЛ у таких больных может оказывать влияние на выбор антиревматической терапии. У европеоидов с осторожностью следует назначать МТ, тогда как у азиатов — лефлуномид. Использование их комбинации с ингибиторами ФНО в случае наличия ИПЛ лучше избегать. Пациенты с прогрессирующей клинической симптоматикой ИПЛ требуют другого подхода. У большинства таких больных наблюдается ухудшение показателей ФВД или рентгенологических признаков. Эта группа пациентов нуждается в лечении ПЛ, наряду с моно- или комбинированной базисной терапией РА. Назначают преднизолон в дозе 20 мг в день с последующим снижением в зависимости от эффекта. Также рекомендуется назначение микофенолата мофетила в дозе 1–2 г/сут с присоединением N-ацетилцистеина в дозе 600 мг 3 раза в день. Возможна терапия ритуксимабом, без микофенолата и N-ацетилцистеина.

В третью группу входят больные с быстрым прогрессированием ИПЛ. У таких больных имеется высокий

риск развития дыхательной недостаточности. На КТВР большинство этих пациентов имеют выраженные изменения, а также снижение показателей газообмена. Этой группе больных рекомендуется внутривенное введение циклофосамида в дозе 15 мг/кг массы тела и метилпреднизолона 10 мг/кг массы тела 1 раз в месяц в течение полугода. Для профилактики цистита рекомендовано введение месны. Кроме того, с целью предотвратить развитие атипичной пневмонии назначают котримоксазол 960 мг внутрь 3 раза в неделю. Использование варфарина необходимо только у больных с доказанной тромбозом легочной артерии (ТЭЛА).

Состояние большинства больных при такой схеме лечения стабилизируется, впоследствии на полгода назначается микофенолата мофетил. При сочетании прогрессирующего ИПЛ и высокой активности РА (DAS28 >5,1) больным назначают ритуксимаб две инфузии по 1000 мг с промежутком в 2 нед. При прогрессирующей дыхательной недостаточности следует рассмотреть вопрос о трансплантации легких [54–56].

Наличие бронхолита требует назначения бронхолитических средств в сочетании с ингаляционными глюкокортикоидами (ГК) в больших дозах, доставляемых через небулайзер. Оппортунистические инфекции поддаются лечению соответствующими (в зависимости от этиологического агента) противомикробными, противомикотическими, противовирусными средствами.

При легочном васкулите показано назначение ГК, цитостатиков и вазодилаторов, прежде всего антагонистов кальция.

При выявлении изменений в легких, обусловленных действием антиревматических средств, следует отменить терапию токсичным препаратом и назначить ГК. Целесообразно включение в комплекс лечения плазмафереза.

В литературе данные об успешном применении ГИБП в лечении поражения легких у больных РА представлены скудно; более того, в сообщении W.G. Dixon и соавт. [57] говорится о росте смертности в когорте больных РА с ИПЛ, которые получали ингибиторы ФНО α , по сравнению с группой больных РА с ИПЛ, получавших традиционную базисную терапию. Другие авторы [58] отмечают, что у пациентов с РА с ИПЛ, получавших терапию ритуксимабом в течение 7 лет, ухудшения функции легких в динамике не отмечено. Это может говорить о перспективах успешного применения ритуксимаба при ИПЛ у больных РА, что требует дальнейшего изучения.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Чичасова НВ, Владимиров СА, Имамединова ГР и др. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных способах противовоспалительной терапии. Научно-практическая ревматология. 2010;(2):30–6. [Chichasova NV, Vladimirov SA, Imametdinova GR, et al. Functional outcomes of rheumatoid arthritis during various procedures of anti-inflammatory therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(2):30–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1413>.
- Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*. 1990;322(18):1277–89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199005033221805>.
- Сайковский РС, Верхотин АА, Чигирин ЮА и др. Анемия и интерстициальное поражение легких как системные проявления ревматоидного артрита: случай из практики. Клиническая практика. 2010;(4):26–30. [Saikovskii RS, Verkhotin AA, Chigirina YuA, et al. Anemia and interstitial lung damage of lungs as system manifestations of rheumatoid arthritis: case from practice. *Klinicheskaya praktika*. 2010;(4):26–30. (In Russ.)]
- Копьева ТН. Патология ревматоидного артрита. Москва: Медицина; 1980. 208 с. [Kop'eva TN. Patologiya revmatoidnogo artita [Pathology of rheumatoid arthritis]. Moscow: Meditsina; 1980. 208 p.]
- Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1994;21(1):33–36.
- Thurlbeck WM, Miller LL, Muller NL, Rosenow EC. Diffuse diseases of the lung. Philadelphia; 1991. 243.
- Мазуров ВИ, Богданов АН. Диагностика и лечение поражений легких у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2003;(1):52–6. [Mazurov VI, Bogdanov AN. Diagnosis and treatment of pulmonary lesion in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;(1):52–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1136>.
- Bartels CM, Bell CL, Shinki K, et al. Changing trends in serious extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis among United States veterans over 20 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1670–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq135>.
- Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. A simultaneous onset of organizing pneumonia and rheumatoid arthritis, along with a review of the literature. *Mod Rheumatol*. 2008;18(1) 60–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-007-0004-1>.
- Богданов АН, Мазуров ВИ, Новик АА. Поражение легких при ревматоидном артрите. Санкт-Петербургские медицинские ведомости. 1998;(3):6–12. [Bogdanov AN, Mazurov VI, Novik AA. Damage of lungs at rheumatoid arthritis. *Sankt-Peterburgskie meditsinskie ведомosti*. 1998;(3):6–12.]
- Patel RR, Ryu JH, Vassallo R. Cigarette smoking and diffuse lung disease. *Drugs*. 2008;68(11):1511–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200868110-00004>.
- Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):159–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2007.59>.
- Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 737 с. [Nasonov EL, Nasonova VA. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 737 p.]
- Atkins SR, Matteson EL, Myers JL, et al. Morphological and quantitative assessment of mast cells in rheumatoid arthritis associated non-specific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(5):677–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.043877>.
- Илькович ММ. Диссеминированные заболевания легких. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 480 с. [Il'kovich MM. *Disseminirovannye zabolevaniya legkikh* [Disseminirovanny diseases of lungs]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 480 p.]
- Masuko K, Murata M, Xiang Y, et al. Tryptase enhances release of vascular endothelial growth factor from human osteoarthritic chondrocytes. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(6):860–5.
- Selman M, Talmadge E, King E, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med*. 2001;134(2):136–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00015>.
- Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 1994. 544 с. [Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffusion diseases of connecting fabric]. Moscow: Meditsina; 1994. 544 p.]
- Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis – a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1583–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27405>.
- Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Gofomry J. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(5):817–22. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199805\)41:5%3C817::AID-ART7%3E3.0.CO;2-S](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199805)41:5%3C817::AID-ART7%3E3.0.CO;2-S).
- Палеев НР, Царькова ЛН. Легочные синдромы при ревматических болезнях. В кн.: Болезни органов дыхания. Москва: Медицина; 1990. С. 4394–424. [Paleev NR, Tsar'kova LN. Pulmonary syndromes at rheumatic diseases. In: *Bolezni organov dykhaniya* [Diseases of respiratory organs]. Moscow: Meditsina; 1990. P. 4394–424.]
- Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med*. 1989;10(4):677–722.
- Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35(6):368–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.03.002>.
- American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277–304. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcrm.165.2.ats01>.
- Diederich S, Roos N, Schmetz-Linneweber B, et al. HRCT der Lunge bei Kollagenosen. *Radiologie*. 1996;36(7):567–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001170050112>.
- Doyle JJ, Hasson AH, Argyros GJ, et al. Prevalence of pulmonary disorders in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2000;19(3):217–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s100670050160>.
- Banks J, Beats C, Cheong B, et al. An epidemiological and clinical investigation of pulmonary function and respiratory symptom in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med*. 1992;85(307–308):795–806.
- Dawson JK, Fewins HE, Desmond I, et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computer tomography, chest radiography and pulmonary function tests. *Thorax*. 2001;56(8):622–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.56.8.622>.
- Perez T, Dansin E, Wallaert B, Tonnel AB. Manifestations pleuropneumonaires de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Mai Respir*. 1991;8(2):169–89.
- Webb WR, Muller NL, Naidich DP. High-resolution CT of the lung. New York: Raven Press; 1992. 166 p.

31. Hakala M. Poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis hospitalized for interstitial lung fibrosis. *Chest*. 1988;93(1):114–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.93.1.114>.
32. Мазуров ВИ, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение). Санкт-Петербург: МедМассМедиа; 2000. 96 с. [Mazurov VI, Lila AM. Revmatoidnyi artrit (klinika, diagnostika, lechenie) [Rheumatoid arthritis (clinic, diagnostics, treatment)]. St-Petersburg: MedMassMedia; 2000. 96 p.]
33. Lee YH, Kim YR, Ji JD, et al. A case of BOOP developed during bucillamine treatment for rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2001;16(1):36–9.
34. Godeau B, Coutant-Perronne V, Le Thi Huong D, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. *J Rheumatol*. 1994;21(2):246–51.
35. Roux N, Ripo RM, Cortet B, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Rev Rheum Engl Ed*. 1996;63(6):453–56.
36. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345(10):1098–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011110>.
37. Bernscherer G, Karabelyos C, Tarjan Z. The pulmonological manifestations of rheumatoid arthritis. *Orv Hetil*. 2008;149(29):1355–61. DOI: 10.1556/OH.2008.28385.
38. Iikuni N, Kitahama M, Ohta S, et al. Evaluation of Pneumocystis pneumonia infection risk factors in patients with connective tissue disease. *Mod Rheumatol*. 2006;16(5):282–88. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-006-0502-6>.
39. Minagawa S, Takayanagi K, Hara K, et al. A case of rheumatoid arthritis complicated with methotrexate-induced pneumonitis and Pneumocystis pneumonia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2008;46(3):237–42.
40. Илькович ММ. Диссеминированные заболевания легких. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 18–21 [Il'kovich MM. Disseminirovannye zabolevaniya legkikh [Disseminirovanny diseases of lungs]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. P. 18–21]
41. Cho I, Mori S, Imamura F, et al. Methotrexate pneumonia lacking dyspnea and radiographic interstitial patterns during treatment for early rheumatoid arthritis: bronchoalveolar lavage and trans-bronchial lung biopsy in a differential diagnosis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(3):256–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-007-0578-7>.
42. Buchbinder R, Barber M, Heuzenroeder L, et al. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2008;50(6):794–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23716>.
43. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):45–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2404>.
44. Carloni A, Picciocchi S, Giannakakis K, et al. Diffuse alveolar hemorrhage after leflunomide therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Thorac Imaging*. 2008;23(1):57–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/RTI.0b013e3181598d40>.
45. Otsuka T, Koyama T, Ohtani R, et al. Leflunomide-induced lung injury that developed after its withdrawal, coinciding with peripheral blood lymphocyte count decrease. *Mod Rheumatol*. 2008;18(1):96–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-007-0014-z>.
46. Ochi S, Harigai M, Mizoguchi F, et al. Leflunomide-related acute interstitial pneumonia in two patients with rheumatoid arthritis: autopsy findings with a mosaic pattern of acute and organizing diffuse alveolar damage. *Mod Rheumatol*. 2006;16(5):316–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-006-0506-2>.
47. Ju JH, Kim SI, Lee JH, et al. Risk of interstitial lung disease associated with leflunomide treatment in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2094–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22666>.
48. Wardwell NL Jr, Miller R, Ware LB. Pulmonary alveolar proteinosis associated with a disease-modifying antirheumatoid arthritis drug. *Respirology*. 2006;11(5):663–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00905.x>.
49. Rozin A, Yigla M, Guralnik L, et al. Rheumatoid lung nodules and osteopathy associated with leflunomide therapy. *Clin Rheumatol*. 2006;25(3):384–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-005-0024-1>.
50. Dweik M, Baethge BA, Duarte AG. Coccidioidomycosis pneumonia in a nonendemic area associated with infliximab. *South Med J*. 2007;100(5):517–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.smj.0000242797.49218.44>.
51. Imaizumi K, Sugishita M, Usui M, et al. Pulmonary infectious complications associated with anti-TNFalpha therapy (infliximab) for rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2006;45(10):685–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.45.1623>.
52. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Muhoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(4):242–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e3181441a68>.
53. Soubrier M, Jeannin G, Kemeny JL, et al. Organizing pneumonia after rituximab therapy: two cases. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):362–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.10.009>.
54. Malik S, Toberty E, Thalayasingam N, et al. Natural history of rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):79.
55. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 165 с. [Nasonov EL, editor. Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii [Rheumatology. Clinical recommendations]. 2nd ed., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 165 p.]
56. Saketkoo LA, Espinoza LR. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1718–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.15.1718>.
57. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1086–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.120626>.
58. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JCW. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):626–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ke1393>.

Одностороннее поражение легких при системной склеродермии (описание случая)

Алекперов Р.Т.^{1,2}, Черемухина Е.О.¹, Ананьева Л.П.¹, Конева О.А.¹, Лесняк В.Н.³

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ³115692, Москва, Ореховый бульвар, 28

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia; ³Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²61/2, Shchepkin St., Moscow 129110; ³28, Orekhovyi Bulvar, Moscow 115692

Контакты: Ризван Таирович Алекперов; ralekperov@list.ru

Contact: Rizvan Alekperov; ralekperov@list.ru

Поступила 24.04.14

Системная склеродермия (ССД) — клинически гетерогенное заболевание, которое характеризуется обliterирующей микроангиопатией, аутоиммунной активацией и фиброзом кожи и внутренних органов. Интерстициальный фиброз легких (ИФЛ) является характерным висцеральным поражением при ССД и считается одной из основных причин инвалидизации и смертности больных. Диагноз ИФЛ, ассоциированно с ССД, устанавливается на основе совокупности симптомов, данных физикального обследования, изменений функции внешнего дыхания и компьютерной томографии высокого разрешения. Фиброз легких включен в классификационные критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) 1980 г. и в совместные диагностические критерии ACR и Европейской антиревматической лиги 2013 г. Согласно данному в этих критериях определению, фиброз легких при ССД описывается как двусторонние изменения, наиболее выраженные в базальных отделах легких, которые не являются признаком первичного заболевания легких. В представленном случае описывается наблюдение больной ССД с полным спектром характерных признаков фиброза легких, которые носили односторонний характер. Это случай является первым описанием одностороннего ИФЛ при ССД и указывает на необходимость исключения заболеваний соединительной ткани, в первую очередь ССД, при выявлении подобных изменений в легких в сочетании с внелегочными проявлениями.

Ключевые слова: системная склеродермия; интерстициальный фиброз легких; внелегочные проявления.

Для ссылки: Алекперов РТ, Черемухина ЕО, Ананьева ЛП и др. Одностороннее поражение легких при системной склеродермии (описание случая). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):458–463.

UNILATERAL LUNG INJURY IN SCLERODERMA SYSTEMATICA: A CASE REPORT

Alekperov R.T.^{1,2}, Cheremukhina E.O.¹, Ananyeva L.P.¹, Koneva O.A.¹, Lesnyak V. N.³

Systemic scleroderma (SSD) is a clinically heterogeneous disease characterized by obliterating microangiopathy, autoimmune activation, and fibrosis of the skin and viscera. Interstitial lung fibrosis (ILF) is a characteristic visceral injury in SSD and considered to be a main cause of disability and death. The diagnosis of SSD-associated ILF is made on the basis of a cluster of symptoms, physical examination, external respiratory function changes, and high-resolution computed tomography. Pulmonary fibrosis is included in the 1980 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria and in the joint ACR and 2013 European League against Rheumatism diagnostic criteria. According to the definition given in these criteria, pulmonary fibrosis in SSD is described as bilateral changes, most pronounced in the basal lung segments, which are not a sign of primary lung disease. The paper describes a case of a SSD patient with a complete spectrum of characteristic signs of unilateral pulmonary fibrosis. This case is the first description of unilateral ILF in SSD and shows the need for ruling out connective tissue diseases, primarily SSD, when such lung changes concurrent with extrapulmonary manifestations are detected.

Key words: systemic scleroderma; interstitial lung disease; extrapulmonary manifestations.

Reference: Alekperov RT, Cheremukhina EO, Ananyeva LP, et al. Unilateral lung injury in scleroderma systematica: A case report. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):458–463.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-458-463>

Системная склеродермия (ССД) — клинически гетерогенное заболевание, которое характеризуется обliterирующей микроангиопатией, аутоиммунной активацией и фиброзом кожи и внутренних органов [1, 2]. Интерстициальный фиброз легких (ИФЛ) является характерным висцеральным поражением при ССД и считается одной из основных причин инвалидизации и смертности больных [3]. Проведенный Европейской группой по исследованию ССД анализ показал, что в когорте из 3656 больных ИФЛ выявлялся у 53% пациентов с диффузной и у 35% — с лимитированной формой ССД [4]. По данным немецкого регистра, включающего 1483 больных, легочный фиброз отмечался у 34,5% из них, но частота его развития различается при разных формах бо-

лезни и составляет 21% при лимитированной, 56% при диффузной ССД и 59% — при склеродермии без склеродермы [5]. В целом у 12% больных ССД с ИФЛ развивается хроническая дыхательная недостаточность [6], которая является причиной 16% всех летальных исходов [7]. Обычно снижение легочной функции развивается в течение первых 3–5 лет заболевания, что обосновывает важность раннего выявления ИФЛ и своевременного начала адекватного лечения для предупреждения его прогрессирования. Наблюдаются индивидуальные различия течения ИФЛ и динамики изменений показателей функции внешнего дыхания (ФВД), от вялотекущего, со стабильными показателями легочных тестов, до быстро прогрессирующего поражения, приводящего к дыхательной недо-

статочности и летальному исходу в течение короткого периода времени [8–10]. ИФЛ, помимо ССД, развивается и при других системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), таких как дермато/полимиозит, системная красная волчанка, синдром Шегрена. Схожесть клинических признаков, особенно на ранних стадиях, в 25% случаев существенно затрудняет диагностику основного заболевания у пациентов с ИФЛ. Эти случаи обычно обозначаются как недифференцированное заболевание соединительной ткани или аутоиммунный ИФЛ [11, 12]. У большинства больных ИФЛ выявляется при рентгенографии грудной клетки, а в последнее время — с помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), которая все более широко применяется в обычной клинической практике и обладает большей чувствительностью [13, 14]. Признаками ИФЛ при КТВР являются: симметричные изменения легочного рисунка, субплевральные кисты или «пчелиные соты», утолщение междольковых перегородок, тракционные бронхоэктазы, утолщение висцеральной плевры, микроузелки в паренхиме обоих легких. Нетипичное поражение легких может быть причиной поздней диагностики ИФЛ и заболевания, с которым ИФЛ ассоциируется, о чем свидетельствует следующее наблюдение.

Приводим описание случая

Больная, 38 лет, поступила в клинику Научно-исследовательского института ревматологии в марте 2009 г. с жалобами на сухой кашель, одышку при умеренной физической нагрузке, субфебрильную лихорадку, посинение пальцев кистей на холоде, общую слабость, быструю утомляемость.

Болеет с 2006 г., когда появилась повышенная зябкость с изменением окраски (посинением) пальцев кистей



Рис. 1. Утолщение и уплотнение кожи пальцев кистей

на холоде, стал беспокоить сухой кашель; постепенно присоединились отеки и уплотнение кожи на пальцах кистей. Наблюдалась по месту жительства с предполагаемым хроническим бронхитом, в связи с чем периодически принимала отхаркивающие препараты. В декабре 2008 г. почувствовала резкое ухудшение самочувствия, усиление одышки, появились кашель с серозной мокротой, повышение температуры до 37,8 °С. В течение 2 нед амбулаторно проводилась антибактериальная терапия (цефазолин внутримышечно) без улучшения, сохранялся кашель с мокротой, температура оставалась на прежнем уровне. В январе 2009 г. при рентгенографии легких выявлена правосторонняя нижнедолевая пневмония, повторно получала антибиотиков без существенного эффекта. С подозрением на туберкулез больная госпитализирована в противотуберкулезный диспансер, где специфическое поражение легких было исключено. Там же по результатам КТВР выявлены интерстициальное поражение правого легкого, умеренная лимфаденопатия. В марте 2009 г. поступила в НИИ ревматологии, где установлен диагноз: ССД, лимитированная форма, синдром Рейно, интерстициальное поражение правого легкого.

При поступлении состояние удовлетворительное; больная повышенного питания; температура тела 37,7 °С; умеренная диффузная гиперпигментация с точечными очагами депигментации на коже спины и конечностей; утолщение и уплотнение кожи лица, кистей и предплечий; невыраженные сгибательные контрактуры пальцев кистей (рис. 1). Кожный счет составлял 11 баллов (табл. 1). При аускультации над нижней долей правого легкого выслушиваются ослабленное дыхание и единичные хрипы типа «треска целлофана». По остальным органам и системам изменений не выявлялось. При исследовании крови отмечалось значительное повышение уровня антител к топоизомеразе-1 (ScI-70) и холестерина до 6,28 ммоль/л, остальные показатели были не изменены. По данным рентгенографии в легких определялись неоднородные затемнения средней доли с образованием ячеек и уменьшением объема доли, высокое положение правого купола диафрагмы. При КТВР во всех долях правого легкого выявлялись диффузные изменения типа матового стекла, с преимущественным вовлечением передненаружных отделов, уплотнение междолькового интерстиция, сотовое легкое и тракционные бронхоэктазы; в левом легком картина была близка к норме (рис. 2). Исследование функции легких показало снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до 64,7% от должного уровня и диффузионной способности легких (ДСЛ) до 72,5% (см. табл. 1). При капиллярскопии ногтевого ложа (КНЛ) определялся активный склеродермический тип изменений (рис. 3). Было назначено лечение: метипред 12 мг/сут, микофенолата мофетил 2 г/сут, ацетилцистеин 600 мг/сут, пентоксифил-

Таблица 1
Динамика основных клинических, инструментальных и лабораторных показателей

Показатели	Март 2009 г.	Март 2010 г.	Март 2011 г.	Январь 2013 г.	Февраль 2014 г.
Кожный счет, баллы	11	8	6	5	5
ФЖЕЛ, %	64,7	66	73	82	75,3
ДСЛ, %	72,5	57	52	65	—
СДЛА, мм рт. ст.	35	—	31	31	33
Уровень холестерина, ммоль/л	5,58	6,45	4,27	4,54	4,92

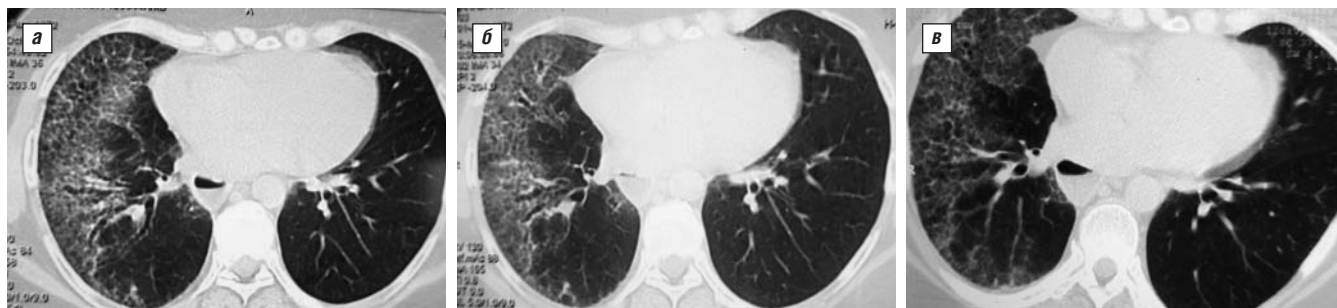


Рис. 2. Изменения в легких при КТВР, сделанные в 2009 г. (а), 2010 г. (б) и 2014 г. (в)

лин 600 мг/сут (табл. 2). На фоне проводимой терапии в течение недели улучшилось самочувствие, значительно уменьшилась общая слабость и нормализовалась температура. В течение последующих нескольких недель постепенно прошел кашель. Повторное обследование было проведено в марте 2010 г. За истекший с предыдущей госпитализации период эпизодов повышения температуры не наблюдалось. Сохранялось уплотнение кожи лица и пальцев кистей. Данные физикального обследования внутренних органов не отличались от предыдущих результатов. В анализах крови сохранялся повышенный до 6,45 ммоль/л уровень холестерина. На ЭКГ – перегрузка (гипертрофия) правого предсердия; не исключаются рубцовые изменения миокарда переднеперегородочной области левого желудочка. По данным КТВР сохранялись диффузные интерстициальные изменения в правом легком с преобладанием поражения передне-наружных отделов, сотовое легкое; в левом легком по-прежнему изменения минимальные; по сравнению с предыдущим исследованием динамики не определялось. Учитывая стабилизацию поражения легких, тенденцию к уменьшению распространенности и выраженности уплотнения кожи суточная доза метипреда была снижена до 10 мг. В связи с сохраняющейся гиперхолестеринемией и в целях ангиопротективного воздействия к лечению добавлен аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Больная продолжала принимать микофенолата мофетил, пентоксифиллин и ацетилцистеин в прежних дозах. В последующем ежегодно проводились клинко-инструментальные и лабораторные исследования. При КТВР, проведенной в феврале 2014 г., выявлялись распространенные изменения в уменьшенном в объеме правом легком, причем преимущественно в наружных его отделах с максимальным поражением VII и IX сегментов нижней доли (см. рис. 2). В левом легком существенных изменений по-прежнему не наблюдалось. При сравнении с данными предыдущих трех исследований не отмечалось какой-либо существенной динамики как по диффуз-

ному интерстициальному компоненту, так и по полостным образованиям и изменениям бронхов. На время последнего обследования состояние больной на фоне проводимой лекарственной терапии оставалось стабильным, о чем свидетельствуют основные результаты ежегодных исследований (см. табл. 1). Больная остается под наблюдением.

Обсуждение

Поражение легких на сегодняшний день является ведущей причиной летальных исходов у больных ССД [3]. Основными формами патологии легких при ССД являются фиброз и легочная артериальная гипертензия,

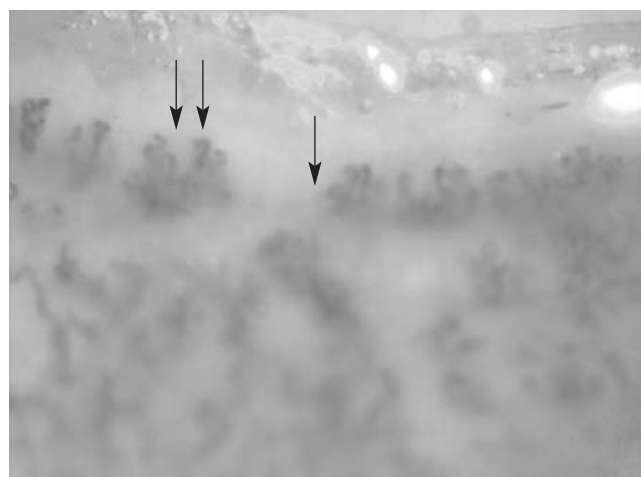


Рис. 3. Капилляроскопические изменения, указывающие на склеродермический тип микроангиопатии с признаками активности: снижение плотности капилляров с формированием бессосудистых участков (стрелка) и ростом кустовидных капилляров (двойная стрелка)

Таблица 2 Фармакологический анамнез

Препараты	Март 2009 г.	Март 2010 г.	Март 2011 г.	Январь 2013 г.	Февраль 2014 г.
Метипред, мг	12	10	8	8	8
Микофенолата мофетил, г/сут	2	2	2	2	2
Ацетилцистеин, мг/сут	600	600	600	600	600
Пентоксифиллин, мг/сут	600	600	600	600	600
Аторвастатин, мг/сут	–	10	10	10	10
Бисопролол, мг/сут	–	2,5	–	–	–
Омепразол, мг/сут	–	20	–	–	20

Примечание. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

при этом первый значительно превалирует. Клинически значимый фиброз легких развивается приблизительно у 40% больных [6]. Как следствие у 4 из 10 больных ССД выявляется ИФЛ со снижением ФЖЕЛ менее чем 75% от должной величины [15]. Максимальное снижение функции легких отмечается в течение первых 3–4 лет после появления признаков ССД, помимо синдрома Рейно (СР) [16]. Эти наблюдения указывают на то, что фиброз легких является относительно ранним осложнением ССД. Во многих исследованиях показано, что значительный фиброз легких на ранней стадии ССД является предиктором неблагоприятного исхода болезни и фактором высокого риска смерти [15, 17, 18]. На это указывают и результаты ретроспективного анализа 9-летней выживаемости у 953 больных ССД, которая составила 72% у больных без выраженных органных поражений и только 30% у больных с ИФЛ [19]. ИФЛ при ССД развивается преимущественно у больных с диффузной формой болезни, которая характеризуется прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Симптомы ИФЛ при ССД неспецифичны, и в течение длительного времени ИФЛ может протекать бессимптомно. Все вышесказанное обосновывает актуальность ранней диагностики ССД и ассоциированного с ней ИФЛ с целью своевременного начала адекватной терапии.

В представленном случае диагноз ССД был установлен с задержкой на 3 года. Диагноз соответствует критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1980 г.: у больной имелась проксимальная склеродермия — единственный большой критерий, наличия которого достаточно для подтверждения диагноза [20]. Дополнительно к большому критерию у больной имелись два малых критерия — склеродактилия и фиброз легких. Диагноз является достоверным и при применении новых совместных диагностических критериев ACR и Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2013 г., в которых впервые применена балльная оценка этих критериев [21]. В соответствии с ними у больной имеется 12 баллов (СР — 3, склеродактилия — 2, ИФЛ — 2, капилляроскопические изменения — 2, антитела к Scl70 — 3) при необходимом для диагноза минимуме в 9 баллов. Как показывает это наблюдение, клинические особенности начала и течения болезни, а также выявление атипичных изменений при использовании инструментальных методов могут быть причиной поздней диагностики как ССД, так и ассоциированного с ним ИФЛ. В нашем случае такими особенностями были: 1) дебют ССД с признаков поражения легких, которые появились одновременно с СР; 2) развитие ИФЛ у больной с лимитированной формой ССД на ранней стадии заболевания; 3) выявление антител к топоизомеразе-1 при лимитированной форме ССД и 4) односторонний характер изменений в легких при КТВР. Однако все перечисленные особенности, за исключением последнего пункта, достаточно широко описаны у больных ССД.

Как свидетельствуют наши наблюдения и данные других авторов [22–24], ИФЛ может быть первым и единственным проявлением СЗСТ, в том числе и ССД. В целом СЗСТ выявляются приблизительно у 15% больных с ИФЛ [25]. Предполагается, что у некоторых больных, не имеющих достаточно критериев для подтверждения диагноза, может иметь место «преимущественно легочная форма» СЗСТ [11]. По этой причине,

согласно последним совместным рекомендациям Американского и Европейского торакальных обществ по диагностике и лечению идиопатического ИФЛ, у большинства этих больных, даже при отсутствии признаков СЗСТ, следует проводить серологические тесты, включая определение ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, антинуклеарного фактора [26].

Хотя ИФЛ ассоциируется с диффузной формой ССД, данное осложнение нередко развивается также у больных с лимитированной формой заболевания. При ретроспективном анализе частоты развития клинически значимого фиброза легких у 398 больных ССД за 15-летний период ИФЛ выявлен у 42% больных с диффузной и у 22% больных с лимитированной формами заболевания. Эти же авторы показали, что развитие значительного фиброза легких на ранней стадии болезни, независимо от клинической формы заболевания, более чем в 2 раза повышает риск летального исхода [27].

У большинства больных ССД выявляются антинуклеарные антитела в высоких титрах, и чаще всего нуклеолярного типа. Из большого числа аутоантител наиболее специфичными для ССД являются антитела к Scl-70, РНК-полимеразе 3 и антицентромерные антитела. Среди этих аутоантител только антитела к Scl-70 тесно ассоциируются с ИФЛ. Частота их выявления среди больных ССД с легочным фиброзом составляет приблизительно 45% [28]. Антитела к Scl-70 ассоциируются как с наличием, так и с выраженностью рентгенологических признаков ИФЛ [29, 30]. Также показано, что антитела к Scl-70 коррелируют с выраженностью рестриктивного поражения легких и уменьшения легочных объемов [31, 32], хотя такая ассоциация наблюдалась не во всех исследованиях [33, 34]. В проспективном исследовании GENISOS, целью которого было выявление предикторов снижения ФЖЕЛ при длительном наблюдении (в среднем 3,8 года) 266 больных, единственным фактором, который ассоциировался с ускоренным снижением ФЖЕЛ, было наличие антител к Scl-70 [35]. Кроме того, это исследование подтвердило результаты предыдущих работ, в которых было показано, что исходная ФЖЕЛ <50% является предиктором высокого риска летального исхода [6, 36]. Вместе с тем в некоторых исследованиях антитела к Scl-70 выявлялись приблизительно у 10% больных с лимитированной формой ССД [28, 37]. В одном из сообщений приблизительно у 1/3 больных с этими антителами имелась лимитированная форма ССД [4]. Также описаны отдельные случаи выявления антител к Scl-70 у больных с лимитированной формой ССД [38].

Диагноз ИФЛ, ассоциированного с ССД, устанавливается на основе совокупности симптомов, данных физикального обследования, изменений ФВД и картины при КТВР [39, 40]. При этом КТВР обладает наиболее высокой чувствительностью и специфичностью, по сравнению с другими методами. Данный метод позволяет визуализировать изменения типа матового стекла и фиброз легких, который ассоциируется с ретикулярными затемнениями и иногда с тракционными бронхоэктазами [41, 42]. Изменениями КТВР, позволяющими заподозрить ИФЛ, являются нерезко очерченные субплевральные инфильтраты или уплотнения в задних сегментах нижних долей, ретикулярные интерстициальные инфильтраты и субплевральные изменения типа «медовых сот». По ме-

ре прогрессирования болезни развиваются тракционные бронхоэктазы и большие кистозные изменения [42]. В классификационных критериях ССД, предложенных АСР в 1980 г. и до последнего времени используемых и как диагностические, в качестве одного из критериев указан двусторонний базальный легочный фиброз [20]. Согласно данному в этих критериях определению, фиброз легких при ССД описывается как двусторонний ретикулярный тип линейных или линейнонодулярных уплотнений, которые наиболее выражены в базальных отделах легких на стандартных рентгенограммах грудной клетки; могут иметь вид диффузных вкраплений или сотового легкого и не являются признаком первичного заболевания легких. Тем самым подчеркивается, что фиброзные изменения при ССД являются двусторонними, симметричными и охватывают преимущественно базальные и субплевральные отделы легких. В нашем случае при КТВР наблюдался полный спектр характерных признаков фиброза легких при ССД, но эти изменения носили односторонний характер. Первичное заболевание легких было исключено по результатам обследований в пульмо-

нологических клиниках. За время 5-летнего наблюдения не установлено развития клинических симптомов или изменений на КТВР в контралатеральном легком. В результате проведенного нами поиска не было найдено описания аналогичного случая. Таким образом, представленный случай является первым описанием одностороннего ИФЛ при ССД и указывает на необходимость исключения СЗСТ, в первую очередь ССД, при выявлении подобных изменений в легких в сочетании с внелегочными проявлениями.

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. 270 с. [Guseva NG. Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodermicheskie sindromy [System sklerodermiya and psevdosklerodermichesky syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993. 270 p.]
2. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 2004;140(1):37–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-140-2-200401200-00013>.
3. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):940–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.066068>. Epub 2007 Feb 28.
4. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):754–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.062901>. Epub 2007 Jan 18.
5. Hunzelmann N, Gentz E, Krieg T, et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(8):1185–92. DOI: 10.1093/rheumatology/ken179. Epub 2008 May 31.
6. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(9):1283–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370903>.
7. 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(6):1583–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.149.6.8004317>.
8. Colp CR, Riker J, Williams MH Jr. Serial changes in scleroderma and idiopathic interstitial lung disease. *Arch Intern Med.* 1973;132(4):506–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1973.03650100028006>.
9. Schneider PD, Wise RA, Hochberg MC, Wigley FM. Serial pulmonary function in systemic sclerosis. *Am J Med.* 1982;73(3):385–94. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90732-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(82)90732-X).
10. Morgan C, Knight C, Lunt M, et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:146–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.2.146>.
11. Fischer A, West SG, Swigris JJ, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest.* 2010;138(2):251–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0194>.
12. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-related interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest.* 2011;140(5):1292–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2662>.
13. Elliot TL, Lynch DA, Newell JD, et al. High-resolution computed tomography features of nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29(3):339–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.rct.0000162153.55253.d3>.
14. Lynch DA, David Godwin J, Safran S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(4):488–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200412-1756OC>.
15. Highland KB, Silver RM. New developments in scleroderma lung disease. *Cur Opin Rheum.* 2005;17(6):737–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.bor.0000181534.67685.5a>.
16. Plastiras SC, Karadimitrakos SP, Ziakas PD, et al. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum.* 2006;55(4):598–602. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22099>.
17. Goh NS, Desai SR, Veeraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(11):1248–54. DOI: 10.1164/rccm.200706-877OC. Epub 2008 Mar 27.
18. Al-Dhaher FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(4):269–77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.06.002>.
19. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2437–44. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200011\)43:11%3C2437::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200011)43:11%3C2437::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-U).
20. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780230510>.
21. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38098>.

22. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J*. 2008;31(1):11–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00060107>.
23. Wasicek CA, Reichlin M, Montes M, Raghu G. Polymyositis and interstitial lung disease in patient with anti-Jo1 prototype. *Am J Med*. 1984;76(3):538–44. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90677-6](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(84)90677-6).
24. Von der Kamp R, Tak PP, Jansen HM, Bresser P. Interstitial lung disease as the first manifestation of systemic sclerosis. *Neth J Med*. 2007;65(10):390–4.
25. Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med*. 2004;25(3):549–59, vii. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2004.05.009>.
26. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
27. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complications and long term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(6):1625–35. DOI: 10.1002/art.38390.
28. 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 Rheum*. 2003;49(3):399–412. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11113>.
29. 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(2):196–203. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310207>.
30. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, et al. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*. 1998;37(1):39–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/37.1.39>.
31. Cassani F, Tosti A, Bianchi FB, et al. Clinical subsets of scleroderma: relevance of fluorescent and precipitating antinuclear antibodies. *Clin Exp Rheum*. 1987;5(1):23–8.
32. Greidinger EL, Flaherty KT, White B, et al. African-American race and antibodies to topoisomerase I are associated with increased severity of scleroderma lung disease. *Chest*. 1998;114(3):801–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.114.3.801>.
33. Kane GC, Varga J, Conant EF, et al. Lung involvement in systemic sclerosis (scleroderma): relation to classification based on extent of skin involvement or autoantibody status. *Resp Med*. 1996;90(4):223–30. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111\(96\)90291-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(96)90291-7).
34. Riboldi P, Asero R, Origgi L, et al. Antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Rheum*. 1985;3(3):205–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3125>.
35. Assassi S, Sharif R, Lasky LE, et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R166. DOI: 10.1186/ar3125. Epub 2010 Sep 2.
36. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(1):71–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg033>.
37. Spencer-Green G, Alter D, Welch HG. Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti-Scl-70 antibodies. *Am J Med*. 1997;103(3):242–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00023-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00023-5).
38. Lin MC, Fu LS, Huang KY, et al. Limited cutaneous systemic sclerosis: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan*. 2001;42(4):248–51.
39. Mouthon I, Berezne A, Brauner M, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Rev Mal Respir*. 2007;24(8 Pt 1):1035–46. DOI: 10.1016/S0761-8425(07)92767-9. Epub 2007 Dec 14.
40. Fischer A, Meehan RT, Feghali-Bostwick CA, et al. Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2006;130(4):976–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.4.976>.
41. Goldin IG, Lynch DA, Strollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2008;134(2):354–67. DOI: 10.1378/chest.07-2444. Epub 2008 Jul 18.
42. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics*. 2002;22 Spec No:S151–65. DOI: http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc04s151.

О необходимости и возможностях ранней диагностики анкилозирующего спондилита – комментарии к статье «Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита» (№4, 2013 г.) и дискуссии в журнале (№2, 2014 г.)

Эрдес Ш.Ф.

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

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

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; erdes@iramn.ru

Contact: Shandor Erdes; erdes@iramn.ru

Поступила 23.06.14

Материал является продолжением дискуссии, начатой в №2 журнала за 2014 г. и вызванной статьей «Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита» (№4, 2013 г.). Последовательно рассмотрены и прокомментированы замечания оппонентов по разработке и модификации классификационных критериев, большое внимание уделено проблеме терминологии.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; спондилоартриты; классификация; диагностические критерии.

Для ссылки: Эрдес Ш.Ф. О необходимости и возможностях ранней диагностики анкилозирующего спондилита — комментарии к статье «Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита» (№4, 2013 г.) и дискуссии в журнале (№ 2, 2014 г.). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):464–467.

THE NEED AND POSSIBILITIES OF EARLY DIAGNOSIS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS: COMMENTARIES ON THE PAPER «EARLY DIAGNOSIS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS» (No. 4, 2013) AND DISCUSSION IN THE JOURNAL (No. 2, 2014) Erdes Sh.F.

The material is a continuation of the discussion initiated in this journal No. 2, 2014 and caused by the paper «Early diagnosis of ankylosing spondylitis» (No. 4, 2013). Opponents' commentaries on the elaboration and modification of classification criteria are successively considered and commented; much attention is given to the problem of terminology.

Key words: ankylosing spondylitis; spondyloarthritis; classification; diagnostic criteria.

Reference: Erdes Sh.F. The need and possibilities of early diagnosis of ankylosing spondylitis: commentaries on the paper «Early diagnosis of ankylosing spondylitis» (No. 4, 2013) and discussion in the journal (No. 2, 2014). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):464–467.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-464-467>

*Теория, мой друг, суха,
Но зеленеет жизни древо.
И. Гёте, «Фауст»*

Уважаемые коллеги! Мы очень признательны за такой быстрый отклик [1] на нашу публикацию [2]. Мы очень надеемся, что другие специалисты, работающие в данной области, тоже примут участие в дискуссии.

В настоящее время все предметные области ревматологии столкнулись с проблемой ранней диагностики, которая в последние годы стала особенно актуальной в связи с появлением совершенных методов лечения, возможности которых могут быть наиболее полно реализованы в самом начале заболевания. В то же время создание и внедрение новых, более точных диагностических методов является реальной предпосылкой для успешного решения этой проблемы. В нашей статье, посвященной современным возможностям ранней диагностики анкилозирующего спондилита (АС), мы представили свои предложения по данному вопросу [2].

Здесь я попытаюсь ответить на каждое замечание, высказанное уважаемыми коллегами.

Следует сказать, что первые пункты касаются работы «экспертного совета по спондилоартритам» (ЭкСпА), они приняты во внимание, и работа проводится именно в таком направлении.

А теперь по порядку.

п. 6. Разработка классификационных критериев и классификации может быть выполнена после тщательной проработки вопросов терминологии, так как в противном случае участники заседания могут под одним названием понимать разные формы и классифицировать их в соответствии со своими представлениями [1].

Процессы разработки критериев, создания классификации и проработки вопросов терминологии (формулирование определений для разных нозологических форм) не обязательно должны быть между собой связа-

ны (хотя и взаимозависимы), а практически никогда не идут в определенной последовательности. Во всех трех процессах задействованы специалисты узкой предметной области, которые хорошо понимают проблему, поэтому нюансы устраняются в ходе дискуссии. А какой из трех разделов должен рассматриваться в первую очередь, обычно диктует практика. На наш взгляд, в настоящее время наиболее актуальна проблема ранней диагностики АС.

п. 7. От принятия измененных Нью-Йоркских критериев до выполнения дополнительных исследований/получения дополнительной информации рекомендуем воздержаться по следующим причинам:

А. Включение нового критерия (в том числе данных магнитно-резонансной томографии — МРТ) может привести к изменению чувствительности и специфичности критериев в целом. Нельзя исключить существенное снижение специфичности имеющихся критериев. Представляется уместным пример с изменением Римских критериев АС, приведших к формированию Нью-Йоркских критериев. Из Римских критериев удалили увеит и боль в грудном отделе позвоночника для увеличения чувствительности и специфичности. Мы же при включении МРТ можем достичь обратного эффекта [1].

Введение нового критерия обязательно (!) приведет к изменению чувствительности и специфичности. К тому же эти показатели меняются, если их проверку проводят разные исследователи на разных группах больных. Это хорошо известно и продемонстрировано в том числе на критериях воспалительной боли, которые в 1977 г. предложил V. Calin [3]. Когда их описывал сам автор, то чувствительность составляла 95%, а специфичность 76%. Когда же их проверили разработчики последних критериев (критериев экспертов ASAS), чувствительность снизилась до 89,9%, а специфичность — до 52,2% [4].

Мы изменили два пункта модифицированных Нью-Йоркских критериев (МНК) 1984 г. [5]: интерпретацию воспалительной боли в спине, представленную A. Calin [3], — на критерии экспертов ASAS [4]. Последние, как известно, имеют большую надежность. Соответственно, если мы признаем, что данный клинический признак является характерным для АС, то (**теоретически!**) мы можем ожидать повышения качества диагностики при использовании модифицированного варианта критериев болезни. К тому же примерно сходную процедуру провели S. van der Linden и соавт. [5], превратив Нью-Йоркские критерии (1966) в МНК. Наше рассуждение относительно значения МРТ приведем несколько ниже.

Что касается Римских критериев, то их проблема заключалась только в низкой специфичности, чувствительность их была высокой: они «вылавливали» практически всех больных, даже «с запасом». Вот это и была их проблема. Отказ от некоторых признаков снизил чувствительность, но зато повысил специфичность и надежность новых, Нью-Йоркских, критериев [6].

Б. Тот факт, что все пациенты с АС и достоверным сакроилиитом имели в анамнезе раннюю дорентгенографическую стадию сакроилиита, не означает, что все пациенты с остеоитом при МРТ «прогрессируют» в рентгенографический сакроилиит и станут больными с АС. В связи с этим термин «нерентгенографический» представляется нам более уместным.

В. Включение МРТ в критерии приведет к полной замене понимания сути заболевания, т. е. отныне под термином «АС» будут пониматься большинство ранних аксиальных

СПА (в частности, многие случаи раннего реактивного и псориатического артрита) [1].

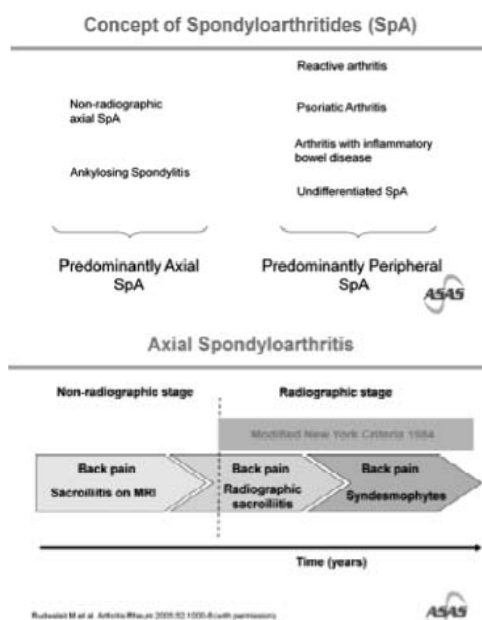
Когда мы модифицировали имеющиеся критерии, мы, конечно знали, что не у всех пациентов с активным остеоитом на МРТ заболевание будет прогрессировать до «классического» АС. Но у пациентов, которые при этом имеют еще и воспалительную боль в спине, он скорее всего сформируется. Следует отметить, что классические критерии АС позволяют идентифицировать заболевание лишь после появления рентгенографических признаков сакроилиита. Между тем до их возникновения болезнь не один месяц, а скорее годы постепенно прогрессирует, и наши оппоненты сами на это указывают. Однако почему-то они не хотят эту (дорентгенологическую!) стадию признать. Этот период болезни рассматривается как другая патология, которую следует называть нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом (СПА). К тому же еще никто не доказал, что он может не прогрессировать до классического АС. Все работы, подтверждающие такую возможность, основываются на наличии в начале наблюдения у больных клинической картины, которая позволяла бы классифицировать ее как аксиальный СПА по соответствующим критериям 2009 г. [7]. Но при этом забывают, что в указанных критериях есть два альтернативных пути классификации данного состояния. Второй из них подразумевает, что часть HLA-B27-позитивных пациентов с какими-то, в том числе невоспалительными (!), — а чаще всего так и будет (!), — болями в спине, развившимися до 45-летнего возраста, имеющих одновременно артрит и псориаз, или артрит и дактилит, или артрит и семейный анамнез (например, у матери увеит или воспалительное заболевание кишечника, или...) и т. д., страдают аксиальным СПА. Конечно, я не думаю, что это так. И согласны с оппонентами, что такое состояние можно называть и Нерентгенологическим аксиальным (хотя «аксиальность» все же вызывает определенные сомнения) СПА. Учитывая вышесказанное, я вообще ярый противник точки зрения, что весь аксиальный СПА перейдет в АС. Но все же состояние, при котором имеются воспалительная боль в спине и явные МРТ-признаки сакроилиита, — что же это такое, как не ранняя, Дорентгенологическая стадия АС? Причем, что интересно, это опосредованно признается и членами ASAS, хотя об этом открыто и не говорится.

Для демонстрации этого на рисунке приведено несколько слайдов, которые рекомендованы ASAS для обучающих программ по теме СПА, в оригинальной транскрипции и после их перевода членами того же ASAS.

Интересно заметить, что перевод слова «non-radiographic» (нерентгенологический) всегда у переводчиков на русский интерпретируется как «дорентгенологический», причем хочу акцентировать внимание на факте, что переводчиками являлись именно члены ASAS, т. е. специалисты, которые принимали участие в разработке данной концепции. На рисунке, который показывает эволюцию аксиального СПА, перед рентгенологической стадией болезни стоит так называемая дорентгенологическая стадия (русский вариант), хотя в оригинальном варианте она обозначена опять-таки как «non-radiographic stage» (нерентгенологическая стадия). По-видимому, переводчики (члены ASAS) все же понимают ее как стадию, которая предшествует (ДО) рентгенологической стадии. Я с ними вполне согласен.

Англоязычная версия

Русскоязычная версия



Оригинальная и переведенная на русский язык версии слайдов ASAS

Г. В документах (аннотации к лекарственным средствам и др.) и статьях, опубликованных до и после принятия критериев, под термином «АС» будут подразумеваться разные состояния. Это юридически некорректно, так как при принятии решений о показаниях к применению лекарств эксперты имели в виду именно АС в его первоначальном понимании [1].

Согласен с этим утверждением, но не до конца. Конечно, ситуацию, когда у «нас» под определенным термином понимали одно заболевание, а у «них» — другое, мы уже проходили (история с ревматизмом). Это было очень неудобно, хотя так сложилось исторически. А сейчас мы вроде преднамеренно создаем такую ситуацию. Нашу точку зрения мы высказали раньше в статье, и сейчас я от нее не отказываюсь. Стадия, которая предшествует «развернутой» болезни, должна иметь такое же название, ну, может быть, с добавлением, что она «ранняя». Насчет юридической некорректности я все же сомневаюсь. Она здесь ни при чем. Показания разрабатывали не эксперты. Они констатировали факт и описали его. Испытания проводили разработчики лекарственных средств. Когда результаты оказались положительными, на их основе эксперты создали показания, и те были распространены. Но тогда еще не было аксиального СпА! Потом он появился. Начали испытывать те же лекарства, но уже и при non-radiographic СпА. И снова хороший результат. По-видимому, скоро будут рекомендации и по нему. Все прекрасно понимают, что это одно заболевание, но теперь уже поздно поворачивать вспять. Теперь с этим будем жить. Но у нас эта концепция только входит в практическую медицину. Врачам надо лечить сейчас, а не когда-то потом, когда примут новые показания. В настоящее время, по закону, мы не можем лечить аксиальный СпА, которого нет в МКБ-10 и для которого нет стандартов, т. е. такое назначение, по сути, делается не по показаниям (off-label). Рекомендации по терапии аксиального СпА пока отсутствуют. Для АС они имеются, для псориатического артрита тоже есть, а вот для аксиального СпА — нет. Поэтому его в действительности

не могут лечить практические врачи и в других странах, в том числе и где живут сами разработчики концепции. Там соблюдение стандартов еще строже. Поэтому и подана заявка в ВОЗ на изменение МКБ. Хотя, по моему мнению, есть решение значительно проще и логичнее. Поэтому «завидую» ревматоидному артриту. Там были разработаны критерии, которые позволяют рано диагностировать заболевание, учитывая, что еще до развития рентгенологически выявляемых эрозий заболевание уже существует у пациента. И не называли эту стадию, например, «нерентгенологический периферический артрит»! А АС почему-то обрели на такое.

Д. При применении новых критериев под М45 мы будем кодировать не АС, а аксиальный СпА, что затруднит понимание статистических данных, касающихся больных АС [1].

К сожалению, это никого не затруднит! Минздрав России уже пару лет этот вопрос не интересует, они даже из официальной отчетной формы изъяли АС, зато теперь там есть сборный термин «спондилопатии», в который входят и аксиальный СпА, и АС, и даже ранний АС и другие нозологии. К тому же у аксиального СпА в МКБ-10 нет кода, так что его и раньше каждый кодировал как хотел.

Е. Принятие критериев в отдельно взятой стране приведет к непониманию зарубежными коллегами того, каких пациентов мы включили в исследования (это может затруднить проведение клинических исследований и осложнит процесс публикации в зарубежной печати). Наконец, новые подходы дезориентируют российского читателя относительно выборки зарубежных исследований, где по-прежнему под больными АС будут понимать лиц, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям [1].

С этим полностью, без оговорок, согласен. (Хотя при клинических исследованиях всегда есть критерии включения и исключения, по которым и приходится работать.) Насчет дезориентации читателя все же несколько сомневаюсь, так как в материалах и методах каждой статьи авторы подробно описывают, как выборка формировалась и какие критерии использовались. А с другой стороны, может

быть, настала пора объяснять и отстаивать наши взгляды, пропагандировать их, а не просто соглашаться, потому что ОНИ так решили? Они ведь тоже могут ошибаться?

Нам понятно желание авторов проекта официально начать лечение пациентов с нерентгенографическими аксиальными СпА ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α), но мы считаем недопустимым достижение этой цели путем «переименования» нерентгенографического СпА в АС [1].

Уважаемые коллеги! У нас не было такого желания. Я не предлагаю лечить ингибиторами ФНО α пациентов с аксиальным СпА. Уже давно доказана роль в терапии АС и лечебной физкультуры, и нестероидных противовоспалительных препаратов. Просто их надо использовать и у ранних больных активно, как при «классическом» АС, а не как при аксиальном СпА. То есть никак. Потому что для последних до сих пор нет рекомендаций. Известно, что эти простые методы дают прекрасные результаты при ранней стадии болезни. Соответственно, наоборот, появится возможность значительно отодвинуть момент назначения ингибиторов ФНО α , выхода пациентов на инвалидность. К тому же нам не придется каждый раз удивляться, почему у больного, который всего год-два болеет АС, такая продвинутая стадия болезни. Где он был? Почему его лечили так бездарно?

Большое число исследований, которые в настоящий момент проводятся с включением пациентов с нерентгенографическими аксиальными СпА, позволяет надеяться на получение в ближайшем будущем более точной информации о СпА, динамике их развития и особенностях лечения. Это может привести к модификации существующих критериев СпА, Международной классификации болезней и, возможно, к включению новых показаний (таких как аксиальный СпА) в анно-

тации к существующим лекарственным препаратам. Этот процесс может быть согласован только на мировом уровне и не может быть решен в рамках отдельно взятого государства [1].

Честно говоря, я тоже за глобализацию, прекрасно понимая, что все к этому движется. И мы с вами прекрасно понимаем, что, коли предложили концепцию СпА, от нее не откажутся. Теперь это будет задачей следующих поколений врачей. И еще: почему мы должны ждать, пока другие подумают и снова модифицируют критерии? С другой стороны, чего хорошего можно ожидать от включения нерентгенологического СпА в новую МКБ? Какую это особую проблему решит?

И еще фраза, на которой я хотел бы коротко остановиться.

Основными заболеваниями, относящимися к СпА, следует считать: АС (болезнь Бехтерева), псориатический артрит, реактивный артрит, артрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, неспецифическим язвенным колитом), и недифференцированный СпА [1].

А куда пропал из этого списка нерентгенологический аксиальный СпА? Хотя ниже можно прочитать, что «Нерентгенографические аксиальный и периферический СпА предлагаем рассматривать как недифференцированный СпА». Ну еще с нерентгенографическим аксиальным СпА можно было бы и согласиться (если бы не было всего выше написанного), но нерентгенографический периферический СпА?.. С другой стороны, это недифференцированный спондилоартрит по концепции ASAS входит в периферический СпА, а не наоборот.

Еще раз хочу поблагодарить уважаемых коллег за их интерес к нашей работе и участие в ее обсуждении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ребров АП, Гайдукова ИЗ. Комментарии к статье «Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита», опубликованной в №4 за 2013 год. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):228–9. [Rebrov AP, Gaidukova IZ. Comments on the article «early diagnosis of ankylosing spondylitis» published in no4, 2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):228–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-228-229>.
2. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–7. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1245>.
3. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977;237(24):2613–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1977.03270510035017>.
4. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784–8. DOI: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
5. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780270401>.
6. Goei The HS, Steven MM, van der Linden SM, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*. 1985;24(3):242–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/24.3.242>.
7. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777–83. DOI: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.

Валерий Степанович Ширинский (к 70-летию со дня рождения)

18 июня 2014 г. исполнилось 70 лет Валерию Степановичу Ширинскому — профессору, доктору медицинских наук, заслуженному врачу России, врачу высшей категории, академику МАН ВШ, заведующему лабораторией клинической иммунофармакологии ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН.

В.С. Ширинский родился в городе Новосибирске, в 1968 г. окончил Новосибирский государственный медицинский институт, поступил в аспирантуру при кафедре факультетской терапии НГМУ, успешно сочетая интенсивную научную деятельность с клинической работой, ночными дежурствами и работой на скорой помощи. В настоящее время он руководит лабораторией клинической иммунофармакологии НИИ клинической иммунологии СО РАМН.

В 1976 г. в г. Ярославле В.С. Ширинский защитил кандидатскую диссертацию «К изучению гиперчувствительности замедленного типа у больных ревматоидным артритом», а в 1986 г. в Институте ревматологии РАМН (Москва) — докторскую диссертацию на тему «Иммунорегуляторные нарушения при различных клинических вариантах ревматоидного артрита».

В.С. Ширинским открыты новые закономерности нарушения функции регуляторных Т-лимфоцитов при органоспецифических аутоиммунных заболеваниях, их роли в процессах хронизации воспаления и склерогенеза, влияния стрессогенных воздействий на формирование вторичных иммунодефицитов (ВИД). Им впервые разработаны фундаментальные основы взаимодействия иммунной и вегетативной нервной системы в норме и при иммунопатологических состояниях человека, показана роль различных отделов вегетативной нервной системы в развитии ВИД при хроническом бронхите, рецидивирующей герпетической инфекции.

В.С. Ширинский является признанным специалистом в ревматологии, клинической иммунологии и аллергологии. Широчайшая эрудиция, глубокое клиническое мышление и колоссальный опыт делают подвластными ему секреты решения самых трудных и запутанных клинических ситуаций, связанных с диагностикой тяжелых хронических заболеваний и выбором адекватного лечения. Не случайно у профессора В.С. Ширинского консультируются пациенты разного профиля не только из Новосибирска, но и из области и отдаленных городов Сибири.

Многогранность его лечебной деятельности в области диагностики, профилактики и лечения аутоиммунных и аллергических заболеваний, вторичных иммунодефицитов плодотворно сочетается с научными исследованиями по вопросам иммунопатогенеза и лечения ревматоидного артрита, системной красной волчанки, остеоартрита, вторичных иммунодефицитов при хронических воспалительных поражениях бронхолегочного аппарата, ЛОР-органов, инфекционных дерматитах, аллергических заболеваниях и т. д.

В.С. Ширинским обобщен многолетний опыт наблюдения за больными ВИД, который послужил основой для разра-



ботки оригинальной этиопатогенетической классификации ВИД, которая широко используется на практике.

Валерий Степанович известен как специалист в области иммунофармакологии. Им предложен оригинальный многоэтапный метод выявления иммуоактивных свойств биологически активных веществ *in vitro*, показаны иммуотропные свойства ряда биологически активных соединений (производные алканкарбоновых кислот, германия, биофлавоноидов и др.).

В последние годы научные интересы В.С. Ширинского связаны с изучением особенностей иммунопатогенеза ревматоидного артрита и атеросклероза, разработки новых подходов к многоцелевой терапии этих заболе-

ваний на основе использования агонистов РРАР и ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы. Результаты ряда исследований позволили В.С. Ширинскому впервые сформулировать концепцию узловых терапии синтропных коморбидных заболеваний, связанную с модуляцией мишеней, выполняющих ключевую роль в регуляции воспаления, липидного обмена, свертывания крови и т. д.

Под руководством В.С. Ширинского создана школа высококвалифицированных специалистов в области аллергологии и иммунологии, ревматологии, иммунофармакологии.

В.С. Ширинским опубликовано свыше 360 научных работ, одна монография, он автор 12 изобретений, под его руководством защищено 14 кандидатских и одна докторская диссертация.

Блестящие организаторские способности В.С. Ширинского проявились в организации муниципального диспансера клинической иммунологии, становлении и развитии клиники иммунопатологии ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН, консультантом которой он является.

Много внимания и сил В.С. Ширинский уделяет педагогической работе. Под его руководством в Новосибирской государственной медицинской академии в 1989 г. организован курс клинической иммунологии, а в последующем и кафедра, профессором которой он был до недавнего времени.

В.С. Ширинским разработаны методики преподавания аллергологии и иммунологии для студентов, слушателей факультета усовершенствования врачей, которые обобщили его многолетний опыт клинициста и ученого, издан ряд методических пособий, разработаны оригинальные обучающие и контрольные тестовые задания.

Много времени В.С. Ширинский уделяет общественной работе. Он является членом правления РНОИ, Общества ревматологов Новосибирской области, редколлегии журнала «Цитокины и воспаление».

В.С. Ширинский награжден значком «Отличник здравоохранения СССР», удостоен звания «Заслуженный врач РФ».

Редакция журнала «Научно-практическая ревматология» присоединяется к многочисленным поздравлениям в адрес профессора В.С. Ширинского и желает ему творческого долголетия и активной работы на благо развития иммунологии и ревматологии.

К 85-летию А.Б. Зборовского

Дорогой Александр Борисович!

Коллектив Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им.В.А. Насоновой» сердечно поздравляет Вас с замечательным юбилеем.

Мы хорошо знаем Вас как выдающегося ученого — терапевта и ревматолога, великолепного клинициста, опытного педагога и организатора здравоохранения России. Ваш вклад в развитие науки огромен: от вопросов кардиологии, гастроэнтерологии, аллергологии до разработки методов ранней диагностики, лечения и профилактики ревматических болезней. Вами разработан комплекс клинико-инструментальных и иммунобиохимических методов ранней и дифференциальной диагностики ревматизма, болезней суставов и диффузных заболеваний соединительной ткани, внедрены в клиническую практику оригинальные методы изучения иммунного ответа у ревматологических больных, разрабатываются нанотехнологии, связанные с получением иммобилизованных гранулированных антигенных препаратов, иммуносорбентов на магнитной основе, изучаются эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов, способствующих повышению эффективности лечения ревматических заболеваний.

Ваши исследования всегда привлекали внимание врачей-ревматологов. Вы — крупный организатор меди-



цинской науки и здравоохранения, уделяющий большое внимание организации специализированной службы, подготовке кадров в Российской Федерации, внедрению новейших технологий в области диагностики и лечения ревматических заболеваний в практическое здравоохранение.

Вы являетесь большим авторитетом среди ученых у нас в стране и за рубежом, о чем свидетельствует избрание Вас членом Президиума РАМН, почетным членом Ассоциации ревматологов России и общества терапевтов Российской Федерации, почетным членом ревматологических лиг Германии, Чехословакии, Украины, Международного общества имени Пуркинье.

Будучи высокопрофессиональным врачом-клиницистом, Вы щедро делитесь богатым клиническим опытом с молодыми коллегами, создав свою школу ревматологов. Многие Ваши ученики работают заведующими кафедрами в Волгоградском государственном медицинском университете и высших учебных заведениях других городов России, СНГ и дальнего зарубежья.

Вас достойно отметило наше государство, а медицинская общественность наградила своей любовью и огромным уважением.

Примите наши самые искренние пожелания здоровья, счастья и дальнейших успехов во всех Ваших начинаниях.

*Директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
академик РАМ, профессор Е.Л. Насонов*