

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

Modern Rheumatology Journal

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.
Издаётся при научной поддержке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

Академик РАН, профессор **Е.Л. Насонов**,
Москва, Россия

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Д.Е. Каратеев, д.м.н., Москва, Россия

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, к.м.н., Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Б.С. Белов, д.м.н., профессор, Москва, Россия
Е.И. Бялик, д.м.н., профессор, Москва, Россия
Е.А. Галушко, д.м.н., Москва, Россия
А.И. Дубиков, д.м.н., профессор, Владивосток, Россия
И.А. Зборовская, д.м.н., профессор, Волгоград, Россия
А.Е. Каратеев, д.м.н., Москва, Россия
А.М. Лила, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия
Т.К. Логинова, д.м.н., Москва, Россия
Л.В. Лучихина, д.м.н., Москва, Россия
Г.В. Лукина, д.м.н., профессор, Москва, Россия
К.А. Лыткина, к.м.н., Москва, Россия
Н.А. Мухин, академик РАН, профессор, Москва, Россия
Т.В. Попкова, д.м.н., Москва, Россия
Т.А. Раскина, д.м.н., профессор, Кемерово, Россия
А.П. Ребров, д.м.н., профессор, Саратов, Россия
С.О. Салугина, д.м.н., Москва, Россия
Н.В. Торопцова, д.м.н., Москва, Россия
Н.А. Шостак, д.м.н., профессор, Москва, Россия

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, профессор, Израиль
А. Баланеску, профессор, Румыния
Л.Г. Гроппа, профессор, Кишинев, Молдова
Е. Кухарж, профессор, Польша
Г.А. Тогизбаев, профессор, Казахстан
И. Эртенли, профессор, Турция

SCIENTIFIC SUPERVISOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

D.E. Karateev, MD, DSc, Moscow, Russia

Executive Secretary

O.N. Egorova, MD, PhD, Moscow, Russia

CO-EDITORS

B.S. Belov, MD, DSc, Moscow, Russia
E.I. Byalik, MD, DSc, Moscow, Russia
E.A. Galushko, MD, DSc, Moscow, Russia
A.I. Dubikov, MD, DSc, Vladivostok, Russia
I.A. Zborovskaya, MD, DSc, Volgograd, Russia
A.E. Karateev, MD, DSc, Moscow, Russia
A.M. Lila, MD, DSc, St. Petersburg, Russia
T.K. Loginova, MD, DSc, Moscow, Russia
L.V. Luchikhina, MD, DSc, Moscow, Russia
G.V. Lukina, MD, DSc, Moscow, Russia
K.A. Lytkina, MD, PhD, Moscow, Russia
N.A. Mukhin, Academician of the Russian
Academy of Sciences, Moscow, Russia
T.V. Popkova, MD, DSc, Moscow, Russia
T.A. Raskina, MD, DSc, Kemerovo, Russia
A.P. Rebrov, MD, DSc, Saratov, Russia
S.O. Salugina, MD, DSc, Moscow, Russia
N.V. Toroptsova, MD, DSc, Moscow, Russia
N.A. Shostak, MD, DSc, Moscow, Russia

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

H. Amital, MD, Israel
A. Balanesku, MD, Romania
L.G. Groppa, MD, DSc, Chisinau, Moldova
E. Kucharz, MD, PhD, Poland
G.A. Togizbaev, MD, Kazakhstan
I. Ertenli, MD, Turkey

Предпечатная подготовка ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:
115093, Москва, Партийный пер.,
д. 1, корп. 58, оф. 45,
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Телефон: (495) 926-78-14
e-mail: info@ima-press.net;
podpiska@ima-press.net

Электронная версия журнала — на сайте издательства ООО «ИМА-ПРЕСС»: <http://mrj.ima-press.net>;
в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.

Подписной индекс в каталоге «Роспечать»: **70678**

2017, том 11, № 4

Современная
ревматология.
2017;11(4):1–94

Отпечатано
в типографии
«Print-House»

Тираж 3000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

Клюквина Н.Г.

Особенности системной красной волчанки с дебютом в пожилом возрасте	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дробышев А.Ю., Заславский И.Д., Дубинина Т.В., Кузнецов А.Н., Шипика Д.В.

Малоинвазивное хирургическое лечение височно-нижнечелюстного сустава у больных с различными ревматическими заболеваниями	12
--	----

Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И., Раденска-Лоповок С.Г.

Разработка индекса активности идиопатического лобулярного паникулита на основании клиничко-лабораторной характеристики серии клинических наблюдений (собственные данные)	18
--	----

Князева А.К., Комарова Е.Б., Блудова Н.Г.

Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом с коморбидной патологией	25
--	----

Костик М.М., Исупова Е.А., Чикова И.А., Дубко М.Ф.,

Масалова В.В., Снегирева Л.С., Калашникова О.В., Часнык В.Г.

Оценка эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом пациентов с системной формой ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного наблюдения	30
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Любимова Н.А., Снегирева Л.С., Терентьев Н.А., Идрисова Р.В.,

Авраменко В.В., Имельбаев А.И., Красногорская О.Л., Костик М.М.

Первичная идиопатическая гипертрофическая остеоартропатия у детей – характеристика заболевания с описанием клинического случая	40
--	----

ОБЗОРЫ

Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П.

Позитивность по антителам к рибонуклеопротеину при ревматических заболеваниях: фокус на системную склеродермию	48
--	----

Попкова Т.В.

Абатацепт и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите: современные данные	56
--	----

Воробьева Л.Д., Асеева Е.А.

Значение качества жизни, связанного со здоровьем, у больных системной красной волчанкой и современные инструменты его оценки	62
--	----

Панян М.Э., Соловьев С.К., Насонов Е.Л., Асеева Е.А., Меснянкина А.А.

Анти-В-клеточная терапия у больных системной красной волчанкой	73
--	----

Балабанова Р.М.

Анкилозирующий спондилит и коморбидность: безопасность длительного применения нимесулида	79
--	----

Ильиных Е.В., Владимиров С.А., Елисеев М.С.

Фебуксостат в терапии подагры: от теории к практике	83
---	----

Каратеев А.Е., Цурган А.В.

Ацеклофенак: опыт российских исследований	89
---	----

C O N T E N T S

LECTURES

Klyukvina N.G.

Late-onset systemic lupus erythematosus in the elderly	4
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Drobyshev A.Yu., Zaslavsky I.D., Dubinina T.V., Kuznetsov A.N., Shipika D.V.

Minimally invasive surgical treatment for temporomandibular joint in patients with various rheumatic diseases	12
---	----

Egorova O.N., Belov B.S., Glukhova S.I., Radenska-Lopovok S.G.

Development of the index of idiopathic lobular panniculitis activity on the basis of the clinical and laboratory characteristics of a series of clinical observations (the authors' own data)	18
---	----

Knyazeva A.K., Komarova E.B., Bludova N.G.

Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and comorbidity	25
---	----

Kostik M.M., Isupova E.A., Chikova I.A., Dubko M.F., Masalova V.V.,

Snegireva L.S., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G.

Evaluation of the efficiency and safety of tocilizumab therapy in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: results of a retrospective follow-up	30
--	----

CLINICAL OBSERVATION

Lyubimova N.A., Snegireva L.S., Terentyev N.A., Idrisova R.V.,

Avramenko V.V., Imelbaev A.I., Krasnogorskaya O.L., Kostik M.M.

Primary idiopathic hypertrophic osteoarthropathy in a child: characteristics of the disease with a case report	40
--	----

REVIEWS

Shayakhmetova R.U., Ananyeva L.P.

Positivity for antiribonucleoprotein antibodies in rheumatic diseases: focus on systemic sclerosis	48
--	----

Popkova T.V.

Abatacept and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: update	56
---	----

Vorobyeva L.D., Aseeva E.A.

Importance of health-related quality of life and its current assessment tools in patients with systemic lupus erythematosus	62
---	----

Tsanyan M.E., Solovyev S.K., Nasonov E.L., Aseeva E.A., Mesnyankina A.A.

Anti-B cell therapy in patients with systemic lupus erythematosus	73
---	----

Balabanova R.M.

Ankylosing spondylitis and comorbidity: safety of long-term use of nimesulide	79
---	----

Ilyinykh E.V., Vladimirov S.A., Eliseev M.S.

Febuxostat in the therapy of gout: from theory to practice	83
--	----

Karateev A.E., Tsurgan A.V.

Aceclofenac: the experience of Russian studies	89
--	----

Особенности системной красной волчанки с дебютом в пожилом возрасте

Клюквина Н.Г.

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

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Существуют убедительные доказательства того, что возраст начала болезни может оказывать влияние на клиническую картину и прогноз СКВ. Проанализированы клинико-лабораторные особенности СКВ с дебютом после 50 лет, возможные причины различий в проявлениях СКВ в зависимости от расовых и генетических факторов. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики. Представлены данные литературы и результаты собственных исследований.

Ключевые слова: системная красная волчанка с дебютом в пожилом возрасте; системная красная волчанка у пожилых; поздний дебют системной красной волчанки.

Контакты: Клюквина Наталья Геннадьевна; nataklykvina@yandex.ru

Для ссылки: Клюквина Н.Г. Особенности системной красной волчанки с дебютом в пожилом возрасте. Современная ревматология. 2017;11(4):4–11.

Late-onset systemic lupus erythematosus in the elderly

Klyukvina N.G.

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

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with various organs and systems involved in the pathological process. There is strong evidence that age at disease onset may influence the clinical presentations and prognosis of SLE. The paper analyzes the clinical and laboratory features of onset of SLE after the age of 50 years and possible reasons for differences in the manifestations of the disease in relation to racial and genetic factors. It considers the problems of differential diagnosis. There are data available in the literature and the results of the author's own investigations.

Keywords: late-onset systemic lupus erythematosus in the elderly; systemic lupus erythematosus in the elderly; late-onset systemic lupus erythematosus.

Contact: Natalia Gennadyevna Klyukvina; nataklykvina@yandex.ru

For reference: Klyukvina NG. Late-onset systemic lupus erythematosus in the elderly. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):4–11.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-4-4-11>

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, встречающееся преимущественно у женщин репродуктивного возраста. Пик заболеваемости приходится на 15–30 лет, однако волчаночная симптоматика может развиваться и в более старшем возрасте. Согласно данным когортных исследований, у 10–20% больных дебют СКВ приходится на 5–6-е десятилетие жизни [1, 2].

СКВ характеризуется вариабельностью проявлений и вариантов течения. В настоящее время имеются многочисленные описания различных субтипов заболевания в зависимости от доминирования клинической симптоматики, преобладающих лабораторных нарушений, особенностей течения и исходов. Основой для выделения того или иного варианта СКВ могут служить не только клинико-лабораторные особенности, но и гендерные различия, этническая принадлежность, возраст возникновения первых симптомов и др. Дебют СКВ в пожилом возрасте также ассоциируется с особенностями картины болезни, что привело к формированию понятия «СКВ с поздним дебютом». В настоящее время этот термин наиболее часто используется для ха-

рактеристики больных с возрастом начала заболевания или установления диагноза старше 50 лет [3].

Клинико-лабораторные особенности СКВ с дебютом в позднем возрасте

Существует точка зрения, что у пациентов с поздним началом СКВ имеется своеобразный подтип болезни, отличающийся от «классического» варианта по ряду параметров. У пожилых пациентов, как правило, наблюдаются скрытый дебют заболевания, атипичные начальные симптомы и как следствие – отсрочка верификации достоверного диагноза СКВ [4, 5]. Имеются гендерные различия: в данной группе больных СКВ отсутствует явное доминирование женского пола. Соотношение заболевших в пожилом возрасте женщин и мужчин варьирует от 1,9 до 9,1:1 (в среднем – 4,4:1) по сравнению с 10,6:1 у молодых пациентов [2, 6].

Данные литературы демонстрируют неоднозначность мнений, касающихся особенностей клинической картины «пожилой» СКВ и влияния возраста начала заболевания на экспрессию проявлений (табл. 1). Одни исследователи считают, что СКВ с дебютом в пожилом возрасте протекает бо-

Л Е К Ц И Я

Таблица 1. Особенности СКВ с дебютом в пожилом возрасте (данные литературы)

Источник	Характеристика исследования	Особенности разных возрастных групп
Stefanidou S. и соавт., 2013 [1]	Ретропроспективное эпидемиологическое исследование 551 больного СКВ, проходившее с 1989 по 2007 г. У 121 (20,4%) больного диагноз СКВ был поставлен в возрасте старше 50 лет (107 женщин, 14 мужчин, соотношение – 7,6:1). Группа сравнения – 430 больных с возрастом дебюта до 50 лет (391 женщина, 39 мужчин, соотношение – 10:1)	Средний возраст появления первых симптомов – 57 лет, среднее время до установления диагноза – 2,5 года (в группе сравнения – 1 год). Низкая частота лихорадки, скуловой сыпи, лимфаденопатии и поражения почек у больных старше 50 лет. Чаше по сравнению с контролем – поражение легких, перикардит и сухой синдром. Выявлены различия в отношении развития необратимого органного повреждения: в «пожилой» группе чаще регистрировались поражение опорно-двигательного аппарата, ЦНС и кардиоваскулярные заболевания, тогда как в контрольной группе (дебют до 50 лет) – поражение почек, ЦНС и опорно-двигательного аппарата
Boddaert J. и соавт., 2004 [2]	47 больных с дебютом СКВ после 50 лет (72,3% – женщины), группа сравнения – 114 больных с дебютом до 50 лет (93% – женщины)	Частота «бабочки» (25,5%), артритов (72,3%) и поражения почек (21,3%) оказалась достоверно ниже у больных с возрастом дебюта старше 50 лет по сравнению с контролем (47,4; 89,5 и 51,2% соответственно). У молодых пациентов чаще встречались нефротический синдром (10,5%), IV класс волчаночного нефрита по классификации ВОЗ (36,8%) и почечная недостаточность (14,9%) по сравнению с «пожилыми» больными (17; 0; 10 и 4,3%). У больных с дебютом СКВ после 50 лет чаще регистрировался положительный РФ (43% против 20%), реже – низкий уровень комплемента (30% против 71%). Статистически достоверных различий между группами в отношении других лабораторных показателей не отмечено. 5- и 10-летняя выживаемость составила 84 и 71% соответственно в группе с дебютом после 50 лет; и 95 и 95% в группе с дебютом до 50 лет (p<0,05 в обоих случаях). Основные причины смерти в «пожилой» группе (9 из 47 пациентов): неоплазии – 4 (лейкемия, рак молочной железы, неопластический лимфангиит неизвестной этиологии), инфекции – 3, кардиоваскулярные осложнения – 2. Основные причины смерти «молодой» группы (7 из 114): инфекции – 4, активность СКВ – 1, церебральная гематома – 1, неходжкинская лимфома – 1
Font J. и соавт., 1991 [5]	250 больных с достоверным диагнозом СКВ: 1-я группа с поздним началом (40 больных) и 2-я группа с дебютом заболевания до 50 лет (210 больных). Средний возраст дебюта в 1-й группе – 58 лет (50–78 лет), во 2-й группе – 32 года (8–48 лет). Интервал с момента появления первых симптомов до верификации достоверного диагноза составлял в среднем 5 лет у больных 1-й группы и 3 года у больных 2-й группы (p<0,05). Соотношение заболевших женщин и мужчин – 4:1 в 1-й группе и 9:1 во 2-й	У больных с поздним дебютом достоверно реже в качестве первого симптома наблюдался артрит (40% по сравнению с больными 2-й группы; p<0,05). Артриты (65%), «бабочка» (28%), фотосенсибилизация (15%), нефрит (20%) реже встречались в 1-й группе, чем во 2-й (82; 56; 34 и 40% соответственно). Зарегистрирована достоверно более высокая частота миозита при позднем дебюте (20%) по сравнению с дебютом до 50 лет (7%; p<0,05). В 1-й группе реже выявлялись повышенные уровни антител к д-ДНК (31,7%) и анти-Ро- антитела (10%) по сравнению со 2-й группой (39,2 и 38% соответственно), и чаще – повышенные уровни антифосфолипидных антител (63 и 39%; p<0,05 для всех случаев)
Но С.Т. и соавт., 1998 [21]	Ретроспективное исследование, 25 больных с дебютом СКВ после 50 лет, 100 больных с дебютом до 50 лет (контрольная группа). Длительность заболевания в обеих группах была одинаковой. Соотношение женщин и мужчин в группе с поздним дебютом – 3,2:1, в контрольной группе – 13,3:1	Отмечены различия по параметрам, отражающим тяжесть СКВ: при позднем дебюте реже встречались волчаночный нефрит (4% против 51%; p<0,001), тяжелое органное поражение (число пораженных внутренних органов в среднем составило 0,3 против 0,9; p<0,02) и тяжелые обострения заболевания (0,009 обострений/пациенто-лет против 0,12; p<0,001). Пациенты с поздним возрастом дебюта реже нуждались в назначении цитотоксических препаратов для подавления активности заболевания (32% против 79%; p<0,002)
Pu S.J. и соавт., 2000 [18]	Ретроспективное исследование: 21 больной с дебютом СКВ после 65 лет, 21 больной с дебютом в возрасте от 50 до 64 лет, 152 больных с дебютом в возрасте до 50 лет. Соотношение заболевших в возрасте старше 65 лет и заболевших до 65 лет составило 1:300. Соотношение мужчин и женщин: в группе с дебютом после 65 лет – 1,1:1, в группе 50–64 лет – 4,2:1, в группе до 50 лет – 6,6:1	У пожилых больных чаще наблюдались дискоидные высыпания на коже (14,3% против 5,9%) и тромбоцитопения (33,3% против 18,4%). Смертность оказалась значительно выше в группе с дебютом после 50 лет (40,5%), тогда как в группе молодых больных этот показатель составил только 12,5%. Самые низкие показатели выживаемости оказались в группе больных с дебютом после 65 лет: 1-летняя выживаемость – 74%, 5-летняя – 55%, 10-летняя – 55%. У больных с дебютом до 50 лет однолетняя выживаемость составила 97%, 5-летняя – 88%, 10-летняя – 82%
Клюквина Н.Г., 2011 [23]	Ретроспективное исследование 146 мужчин с достоверным диагнозом СКВ. Дебют СКВ в возрасте до 20 лет – у 78% больных, в возрасте от 21 до 40 лет – у 32,9%, после 40 лет – у 13,7%	«Бабочка» (51,3%), капилляриты (30,1%), алопеция (30,1%), лимфаденопатия (33,6%) чаще наблюдались при раннем дебюте по сравнению с поздним (35; 15; 20 и 10% соответственно). Также отмечена более высокая частота у больных первой группы экссудативного плеврита (65%), поражения легких (адгезивный плеврит, пневмонит – 75% больных) и клапанного аппарата сердца (55%) по сравнению с

Л Е К Ц И Я

Источник	Характеристика исследования	Особенности разных возрастных групп
Penaranda-Parada E. и соавт., 2015 [50]	Перекрестное исследование 98 больных с поздним дебютом СКВ (после 50 лет) и 72 больных с дебютом до 50 лет. Соотношение женщин и мужчин составляло 5,5:1 в группе с поздним дебютом и 13,4:1 в группе с дебютом до 50 лет. Среднее время от появления симптомов до установления диагноза – 1,34 года у больных первой группы по сравнению с 1,13 года у больных второй группы (p=0,06)	<p>большими второй группы (23,3; 32,2 и 24,6%). Выживаемость не зависела от возраста дебюта заболевания</p> <p>В группе больных с поздним дебютом зарегистрирована достоверно более высокая частота плеврита (27,6%), перикардита (13,27%), сухого синдрома (34,7%), лимфопении (68,8%), высоких титров РФ (21,43%) и повышения уровня СРБ >5 мг/мл (31,25%) по сравнению с группой с дебютом до 50 лет (8,3; 2,8; 19,4; 47,9; 2,78 и 11,1% соответственно). В группе с дебютом до 50 лет чаще встречались судорожный синдром (11,1%), алопеция (41,7%) и синдром Рейно (16,7%) по сравнению с аналогичными показателями в группе с поздним дебютом (2,04; 17,35 и 10,2% соответственно). У больных с поздним дебютом чаще обнаруживали HLA DR17 (DR3) по сравнению с контролем (больные без аутоиммунных заболеваний) и реже – DR8-аллель</p>

лее мягко и имеет благоприятный прогноз, тогда как другие не рассматривают данный вариант как доброкачественный в связи с большим накоплением органного повреждения и более высокими показателями летальности, в том числе и вследствие коморбидных состояний [1, 4, 7, 8].

Наиболее полно современная концепция особенностей СКВ в пожилом возрасте представлена в обзоре J. Boddaert и соавт [2]. Основные выводы в этой работе сформулированы на основании анализа 22 исследований, в которых проведено сравнение в общей сложности 714 «возрастных» и 4700 молодых больных СКВ (табл. 2). Согласно полученным данным, частота развития СКВ после 50 лет варьировала от 3,6 до 20,1%, при этом в большинстве работ отмечалось значительное уменьшение возможности возникновения заболевания с возрастом [2, 6, 9]. У больных с поздним дебютом чаще встречались поражение легких и серозиты, тогда как «бабочка», фотосенсибилизация, артриты и почечная патология были более редкими симптомами [9–12]. Некоторые авторы считают, что симптоматика СКВ с дебютом в пожилом возрасте очень напоминает картину лекарственной волчанки, для которой характерно полиорганное поражение с преимущественным вовлечением кожи и суставов, серозных оболочек, ретикулоэндотелиальной системы и незначительной заинтересованностью жизненно важных органов – почек и ЦНС [13].

Отмечена ассоциация СКВ в пожилом возрасте с синдромом Шёгрена. Некоторые исследователи сочетание СКВ и вторичного синдрома Шёгрена рассматривают как фактор более благоприятного течения заболевания. Так, в 2004 г. были опубликованы результаты сопоставления больных СКВ с и без синдрома Шёгрена, согласно которым наличие сухого синдрома ассоциировалось с более легким течением СКВ, низкой частотой нефрита, лимфаденопатии и тромбоцитопении и высокой частотой синдрома Рейно [14, 15].

J.L. Medin и соавт. [14] сопоставили дерматологические проявления у 11 189 больных с ранним дебютом и 1727 больных с поздним дебютом (старше 50 лет) СКВ, суммировав результаты 35 исследований. Оказалось, что у пожилых пациентов реже встречались «бабочка», фотосенсибилизация, алопеция и феномен Рейно, тогда как в отношении частоты язвенного поражения слизистых оболочек, дискоидных высыпаний, сетчатого ливедо и подострой кожной волчанки статистически достоверных различий не выявлено [15, 16].

J. Font и соавт. [5] обнаружили высокую частоту миоцита у больных с поздним дебютом заболевания и предпо-

жили, что у пожилых пациентов именно вследствие такой особенности вместо СКВ нередко ошибочно диагностируют ревматическую полимиалгию.

По мнению большинства авторов, нефрит и нефротический синдром встречаются у «возрастных» больных СКВ гораздо реже [10, 17, 18]. R. Servera и соавт. [19] отмечали снижение частоты активного волчаночного нефрита с 41% у молодых больных до 22% у больных с поздним дебютом заболевания. В ряде исследований также сообщается об отрицательной ассоциации возраста и поражения почек при СКВ [5, 20, 21]. Следует отметить, что ранее неоднократно указывалось на низкую частоту патологии почек у больных СКВ с положительным ревматоидным фактором (РФ) и синдромом Шёгрена, т. е. тех проявлений, которые чаще встречаются при позднем дебюте заболевания [15, 19].

В группе, включавшей 551 больного (121 пациент с дебютом заболевания после 50 лет и 430 – до 50 лет), S. Stefanidou и соавт. [1] зарегистрировали при позднем начале СКВ статистически достоверно более низкую частоту типичных кожных проявлений (скуловой эритемы) и поражения почек на фоне более высокой частоты легочной патологии, перикардита и сухого синдрома. При этом у пожилых больных с момента появления признаков болезни до установления достоверного диагноза прошло в 2 раза больше времени. Спустя 5 лет наблюдения также были выявлены достоверные различия в отношении сопутствующей патологии: у больных с дебютом в пожилом возрасте чаще встречались остеопороз, артериальная гипертензия и сахарный диабет.

A.M. Bertoli и соавт. [22] также продемонстрировали различия картины заболевания у больных СКВ с дебютом после (73 пациента) и до (144 пациента) 50 лет. Группа с поздним началом заболевания характеризовалась достаточной высокой частотой неврологической симптоматики (главным образом когнитивных нарушений и мигрени), тромботических осложнений, остеопороза и гипертриглицеридемии наряду с редким развитием волчаночного нефрита и низкой встречаемостью анти-Sm-антител. Несмотря на более редкие обострения и низкие показатели активности СКВ за время болезни, у пациентов с поздним дебютом наблюдались явная тенденция к нарастанию необратимого органного повреждения и высокая летальность.

При изучении когорты больных мужского пола (146 пациентов с достоверным диагнозом СКВ) нами также были выявлены особенности течения болезни в зависимости от момента появления первых симптомов. В отличие от боль-

Л Е К Ц И Я

Таблица 2. Частота проявлений СКВ в зависимости от возраста дебюта (суммарные данные литературы)

Проявления	СКВ с поздним дебютом (n=714)	СКВ с ранним дебютом (n=4700)	p
Соотношение женщин и мужчин	4,4:1	10,6:1	<0,001
Лихорадка	127/302 (42,1)	853/1881 (45,3)	Н. д.
«Бабочка»	180/579 (31,1)	2509/4020 (62,4)	<0,001
Дискоидные высыпания	67/453 (14,8)	410/3060 (13,4)	Н. д.
Фотосенсибилизация	137/523 (26,2)	1306/3421 (38,2)	<0,001
Кожный васкулит/пурпура	34/253 (13,4)	376/1074 (25,9)	<0,001
Алопеция	83/346 (24,0)	802/1878 (44,9)	<0,001
Язвы полости рта	90/499 (18,0)	629/2901 (21,7)	Н. д.
Артриты	421/632 (66,6)	2762/3884 (71,1)	Н. д.
Феномен Рейно	142/573 (24,8)	1532/4123 (37,2)	<0,001
Тромбозы	39/308 (12,7)	276/2101 (13,1)	Н. д.
Серозиты	247/673 (36,7)	1353/4737 (28,6)	<0,001
Поражение легких	101/476 (21,2)	353/3123 (11,3)	<0,001
Нейропсихиатрические нарушения	143/932 (15,3)	977/4830 (20,2)	<0,05
Нефрит	196/684 (28,6)	1739/4074 (42,7)	<0,001
Нефротический синдром	7/86 (8,1)	235/968 (24,3)	<0,05
Гемолитическая анемия	69/452 (15,3)	469/2925 (16,0)	Н. д.
Лейкопения <4000/мм ³	97/356 (27,2)	532/1654 (32,2)	Н. д.
Тромбоцитопения < 100 000/мм ³	117/534 (21,9)	679/3553 (19,1)	Н. д.
АНФ (+)	510/533 (95,7)	2913/3056 (95,3)	Н. д.
Антитела к д-ДНК	369/548 (67,3)	2261/3305 (68,4)	Н. д.
РФ	103/315 (32,7)	349/1736 (20,1)	<0,001
Низкий уровень комплемента	50/120 (41,7)	188/332 (56,6)	0,05
Ложноположительная реакция Вассермана	23/211 (10,9)	82/471 (17,4%)	0,05
Анти-Sm-антитела	40/439 (9,1)	485/2830 (17,1)	<0,001
Анти-RNP-антитела	39/374 (10,4)	589/2820 (20,9)	<0,001
Анти-SSA-антитела	63/391 (16,1)	394/2947 (13,4)	Н. д.
Криоглобулинемия	11/58 (19,0)	45/164 (27,4)	Н. д.

Примечание. Результаты представлены в виде числа больных с наличием проявлений/числа больных с имеющимися данными, в скобках – процент больных; н. д. – различия недостоверны; АНФ – антинуклеарный фактор; д-ДНК – дуспиральная ДНК.

шинства работ, посвященных СКВ у мужчин, в нашем исследовании зарегистрирован достаточно молодой возраст начала заболевания: первые признаки у половины пациентов появлялись до 20 лет, у трети мужчин – на 2–4-м десятилетия жизни и только у 14% больных – в возрасте старше 40 лет. У мужчин с дебютом после 40 лет реже встречались «бабочка», капилляриты и алопеция, у них регистрировалась высокая частота серозитов и поражения клапанного

аппарата сердца. Лимфаденопатия и гепатоспленомегалия относились к частым проявлениям у молодых больных и примерно в 3 раза реже выявлялись у пациентов старшего возраста. В нашем исследовании возраст начала заболевания не влиял на выживаемость больных, главными детерминантами которой оказались высокая степень активности СКВ на момент установления диагноза и наличие активного волчаночного нефрита [23, 24].

Л Е К Ц И Я

Показатели выживаемости у больных СКВ с поздним дебютом необходимо рассмотреть отдельно. Выводы учебных достаточно противоречивы и зависят от состава изученных групп, анализа причин летальных исходов и времени исследования (например, 40–50 лет назад выживаемость у больных СКВ в целом была значительно ниже, чем в начале XXI в.).

J. Voddaert и соавт. [2] обнаружили, что выживаемость у больных СКВ с поздним дебютом (5-летняя – 84%, 10-летняя – 71% и 15-летняя – 59%) достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с ранним началом заболевания (95, 95 и 92% соответственно). Похожие данные приводят и R. Cervera и соавт. [25]. Самые низкие показатели выживаемости у больных СКВ с дебютом после 50 лет были зарегистрированы в китайском исследовании (132 женщины и 26 мужчин): 5-, 10- и 15-летняя выживаемость составила 80,4; 56,5 и 31,7% соответственно. За время наблюдения умерло 64 больных (51 женщина, 13 мужчин), при этом основной причиной летальных исходов оказались инфекционные осложнения. Регрессионный анализ выявил следующие факторы неблагоприятного прогноза у пожилых больных СКВ: возраст дебюта заболевания старше 50 лет, недостаточная доступность медицинской помощи и активность заболевания по шкале SLEDAI >10 баллов на момент установления диагноза [26].

Возраст дебюта СКВ старше 50 лет традиционно рассматривается как фактор риска смерти. Несмотря на более мягкое, по мнению большинства авторов, течение заболевания, дебют СКВ в пожилом возрасте ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [27]. Установлено, что при позднем начале СКВ у больных имеются более высокие индексы повреждения и высокая частота коморбидных состояний [28]. В опубликованных ранее исследованиях сообщалось о тенденции к высокой частоте СКВ-опосредованных летальных исходов у пожилых пациентов. Однако следует вспомнить о разительных различиях в лекарственных схемах, использовавшихся в середине XX в. и применяемых в настоящее время: так, в 50–90-х гг. прошлого столетия назначали только «мягкие» иммуносупрессивные препараты, например азатиоприн. Появление более мощных препаратов и совершенствование терапевтических схем позволяют лучше контролировать заболевание.

Сегодня активность СКВ реже становится основной причиной смерти, доминирующие позиции занимает сопутствующая патология [17, 29–31]. И если у молодых больных СКВ причиной летального исхода наряду с активностью заболевания, как правило, является атеросклеротическое поражение сосудов, то у пожилых пациентов – это инфекции и перфорация язвы [30, 32, 33]. Нет убедительных данных об ассоциации «пожилой» СКВ с антифосфолипидным синдромом, негативное влияние которого на выживаемость хорошо известно, особенно при развитии тромбоцитопении и артериальных тромбозов [22, 34].

Данные о причинной связи новообразований с СКВ противоречивы [22, 25, 34]. Большинство исследователей указывают на незначительное повышение частоты опухолевых процессов у больных СКВ. Отмечаются увеличение риска развития неходжкинской лимфомы, рака легких, печени, шейки матки и щитовидной железы и снижение частоты рака молочной железы и простаты по сравнению с аналогичными показателями в популяции. Высказывается

предположение, что лимфопролиферативные заболевания обусловлены повышенной активностью провоспалительных цитокинов и, возможно, сопутствующей вирусной инфекцией (вирус Эпштейна–Барр), цитотоксической терапией (особенно экспозицией циклофосамида), тогда как снижение частоты гормонально-зависимых опухолей (молочной и предстательной желез) связано с наличием аутоантител и снижением выработки некоторых белков при СКВ (например, heat shock protein 27, HSP-27) [35–38]. Однако убедительных данных эпидемиологических исследований об ассоциации СКВ со злокачественными новообразованиями, в том числе в зависимости от возраста дебюта и проводимой терапии, не получено.

Существенное влияние на выживаемость могут оказывать и различные терапевтические схемы, объем которых у больных СКВ всегда определяется тяжестью органного поражения и активностью процесса и корректируется в зависимости от сопутствующих состояний. Так, по данным A. Tomić-Lucić и соавт. [28], больные СКВ с поздним дебютом получают более низкие дозы глюкокортикоидов и циклофосамида по сравнению с молодыми пациентами, но имеют более выраженные побочные эффекты терапии иммуносупрессантами.

Возможные причины различий в проявлениях СКВ

Выдвигается концепция, что возможность развития СКВ в пожилом возрасте и связанные с этим клинико-лабораторные особенности заболевания обусловлены расовыми и генетическими факторами.

S. Stefanidou и соавт. [1] зарегистрировали самый высокий процент больных с дебютом после 50 лет – 20,4%, что, по мнению авторов, можно объяснить этнической принадлежностью. Все больные были греками, при этом ранее неоднократно сообщалось, что для кавказоидов в целом характерно более позднее начало СКВ [22, 39–41]. Преобладание кавказоидов среди пожилых больных отмечали и другие авторы. В исследовании S.P. Vallou и соавт. [42] только 20% больных с дебютом СКВ после 50 лет были чернокожими, тогда как в более молодой группе чернокожие составляли две трети. Результаты 20-летнего эпидемиологического исследования показали, что этнические испанцы из северо-западных регионов страны, страдающие СКВ, имели более поздний возраст дебюта заболевания по сравнению с афроамериканцами [43].

Частота заболевания СКВ у родственников пациентов с этой патологией варьирует от 3,9 до 10,4%, что значительно выше, чем в популяции, и позволяет рассматривать СКВ как генетически детерминированное заболевание [44, 45]. Эта точка зрения подтверждается и хорошо известной ассоциацией СКВ с антигенами основного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC), в первую очередь HLA-DR2 и HLA-DR3 [46].

Имеются данные, что риск развития СКВ и гиперпродукции аутоантител связан с молекулами 2-го класса основного комплекса гистосовместимости (HLA-DRB1 и DQB1), которые кодируют мембранные гликопротеины, презентующие пептиды для распознавания Т-лимфоцитами. Например, в некоторых группах больных СКВ с поражением почек было обнаружено повышение частоты аллелей DRB1*0301 и DRB1*1501 по сравнению со здоровым контролем, при этом наличие аллеля DRB1*1202 оказывало защитное действие в

Л Е К Ц И Я

отношении развития нефрита [46–49]. Высказываются предположения, что пожилые и молодые больные могут иметь различные генетические детерминанты заболевания и отвечать на различные триггерные механизмы.

Однако подобные исследования единичны и окончательные выводы делать рано, так как анализ генотипа у пациентов с СКВ в медицинских исследованиях редко проводился в зависимости от возраста дебюта заболевания. E. Penaranda-Parada и соавт. [50] рассматривают генотип как один из факторов существования различных субтипов СКВ, в том числе развития заболевания в пожилом возрасте. Так, генотипирование колумбийской популяции (62 пациента с дебютом после 50 лет, 105 больных с дебютом до 50 лет и 179 испытуемых без аутоиммунных заболеваний) выявило достоверно более высокую встречаемость DR17 и снижение частоты обнаружения DR8-аллеля у больных с поздним дебютом по сравнению со здоровым контролем.

Не теряет актуальности и проблема участия половых гормонов в патогенезе заболевания. Большинство исследователей подчеркивают более низкое соотношение женщин и мужчин в группах с поздним дебютом СКВ, что указывает на взаимосвязь СКВ и статуса эстрогенов [51–54]. Хорошо известно, что эстрогены оказывают иммуномодуляторное действие: введение эстрогенов мышам приводит к более тяжелому течению волчаночноподобного заболевания; гормонально-заместительная терапия у людей ассоциируется с более высоким риском развития СКВ, а обострения заболевания реже встречаются на фоне лечения циклофосфамидом, который вызывает недостаточность функции яичников [55–57]. Еще в доглюкокортикоидную эру отмечено снижение активности СКВ после наступления физиологической менопаузы или хирургического удаления матки и яичников [7, 8]. Что касается влияния возраста дебюта СКВ, то следует вспомнить о значительном снижении частоты постменопаузальных обострений СКВ у женщин с дебютом заболевания в пре- и менопаузе и более низкой активности заболевания у пожилых пациентов [10, 55]. Кроме того, полагают, что высокий процент мужчин с дебютом СКВ в пожилом возрасте по сравнению с женщинами обусловлен сексуальным старением, факторами внешней среды и, возможно, повышением уровня пролактина [58].

Формированию различий в клинической картине СКВ в зависимости от возраста дебюта могут способствовать возрастные аспекты функционирования иммунной системы (изменение способности к апоптозу, снижение выработки аутоантител и иммунной резистентности) [19, 59], эндоген-

ные состояния (например, патология щитовидной железы и печени) и экспозиция некоторых экзогенных факторов [60].

Выделение СКВ с поздним дебютом в отдельный субтип представляет интерес как с научной, так и с практической точки зрения. Крайне актуальными остаются в первую очередь вопросы своевременной диагностики, дифференциальной диагностики и совершенствования лечебных схем у пожилых пациентов с учетом особенностей клинической картины заболевания, сопутствующей патологии и лекарственных взаимодействий.

З а к л ю ч е н и е

1. СКВ может дебютировать в пожилом возрасте, при этом частота заболевших после 50 лет может достигать 20% (в среднем 3–18% всех случаев). Высказывается предположение, что пожилые и молодые больные имеют различные генетические детерминанты заболевания и отвечают на различные триггерные агенты.

2. При дебюте в пожилом возрасте снижается соотношение заболевших женщин и мужчин (в среднем от 2,5 до 9:1).

3. С момента появления первого симптома до верификации достоверного диагноза у пожилых больных проходит значительно больше времени, что связано с атипичной картиной заболевания и традиционным отношением к СКВ как к болезни молодых женщин.

4. СКВ следует включать в круг дифференциальной диагностики у больных пожилого возраста с миалгиями, артралгиями, слабостью, похуданием и субфебрильной лихорадкой. Вместе с тем появление волчаночноподобной симптоматики у пациента старше 50 лет требует проведения дифференциации с лекарственной волчанкой, болезнью Шёгрена, ревматической полимиалгией и обязательного онкопоиска (!).

5. Клиническая картина СКВ с дебютом в позднем возрасте характеризуется низкой встречаемостью почечной патологии, что обуславливает меньшую потребность в агрессивной иммуносупрессивной терапии. Редко наблюдаются обострения СКВ, ведущие к летальному исходу. Отмечена более высокая частота серозитов и поражения легких, ассоциация с синдромом Шёгрена. Часто обнаруживаются антиядерные антитела и РФ в высоких титрах.

6. Течение СКВ с дебютом в позднем возрасте более благоприятное по сравнению с течением «классической» СКВ, но при этом отмечается высокая частота коморбидных состояний и осложнений лекарственной терапии, что приводит к более низким показателям выживаемости у пожилых больных.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Stefanidou S, Gerodimos C, Benos A, et al. Clinical expression and course in patients with late onset systemic lupus erythematosus. *Hippokratia*. 2013 Apr;17(2):153–6.
2. Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus/ A personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Nov;83(6):348–59.
3. Padovan M, Govoni M, Castellino G, et al. Late onset systemic lupus erythematosus: no substantial differences using different cut-off ages. *Rheumatol Int*. 2007 Jun;27(8):735–41. Epub 2006 Dec 29.
4. Cooper GS, Treadwell EL, St Clair EW, et al. Sociodemographic associations with early disease damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug 15;57(6):993–9.
5. Font J, Pallares L, Cervera R, et al. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis*. 1991 Oct;50(10):702–5.
6. Maddock RK. Incidence of systemic lupus erythematosus by age and sex. *JAMA*. 1965 Jan 11;191:137–8.
7. Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C; Members of CaNIOS/1000 Faces of Lupus. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol*. 2010 Jan;37(1):38–44. doi: 10.3899/jrheum.080957. Epub 2009 Dec 15.
8. Alarcon GS, Calvo-Alen J, McGwin G Jr, et al; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort:

Л Е К Ц И Я

- LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep;65(9):1168-74.
9. Maddison P, Farewell V, Isenberg D, et al. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002 May;29(5):913-7.
10. Mak SK, Lam EK, Wong AK. Clinical profile of patients with late onset SLE: not a benign subgroup. *Lupus*. 1998;7(1):23-8.
11. Domenech I, Aydingug O, Cervera R, et al. Systemic lupus erythematosus in 50 year olds. *Postgrad Med J*. 1992 Jun;68(800):440-4.
12. Shaikh SK, Wang F. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical and immunological characteristics. *Med J Malaysia*. 1995 Mar;50(1):25-31.
13. Wilson HA, Hamilton ME, Spyker DA. Age influences the clinical and serologic expression of SLE. *Arthritis Rheum*. 1981 Oct;24(10):1230-5.
14. Medin JL, Hansen KE, Fitz SR, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of cutaneous manifestations in late versus early-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Jun;45(6):691-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.01.004. Epub 2016 Jan 21.
15. Manoussis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, et al. Sjogren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus. Clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004 Mar;50(3):882-91.
16. Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin*. 2002 Jul;20(3):373-85, v.
17. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, et al. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis*. 2002 May;61(5):409-13.
18. Pu SJ, Luo SF, Wu YJ, et al. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus*. 2000;9(2):96-100.
19. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1993 Mar;72(2):113-24.
20. Wilson HA, Hamilton ME, Spyker DA, et al. Age influences the clinical and serologic expression of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1981 Oct;24(10):1230-5.
21. Ho CT, Mok CC, Lau CS, Wong RW. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis*. 1998 Jul;57(7):437-40.
22. Bertoli AM, Alarcon GS, Calvo-Alen J, et al; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical [corrected] features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1580-7.
23. Клюквина НГ. Трудности диагностики и особенности клинической картины системной красной волчанки у мужчин. *Терапевтический архив*. 2011;(5):47-51. [Klyukvina NG. Diagnostic difficulties and clinical features of systemic lupus erythematosus in men. *Terapevticheskii arkhiv*. 2011;(5):47-51. (In Russ.)].
24. Клюквина НГ, Насонов ЕЛ. Выживаемость мужчин, страдающих системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(6):46-51. [Klyukvina NG, Nasonov EL. Survival of men with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(6):46-51. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-674
25. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al; European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Sep;82(5):299-308.
26. Lin H, Wei JC, Tan C, et al. Survival analysis of late-onset systemic lupus erythematosus: a cohort study in China. *Clin Rheumatol*. 2012 Dec;31(12):1683-9. doi: 10.1007/s10067-012-2073-6. Epub 2012 Sep 15.
27. Manger K, Manger B, Repp R, et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2002 Dec;61(12):1065-70.
28. Tomic-Lucic A. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course and prognosis. *Clin Rheumatol*. 2013 Jul;32(7):1053-8. doi: 10.1007/s10067-013-2238-y. Epub 2013 Mar 21.
29. Ward MM, Polisson RP. A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1989 Oct;32(10):1226-32.
30. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term follow-up of an inception cohort. *Arthritis Rheum*. 1995 Oct;38(10):1492-9.
31. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Feb;42(2):338-46.
32. Zamber RW, Starkebaum G, Rubin RL, et al. Drug induced systemic lupus erythematosus due to ophthalmic timolol. *J Rheumatol*. 1992 Jun;19(6):977-9.
33. Hochberg MC. Mortality from systemic lupus erythematosus in England and Wales, 1974-1983. *Br J Rheumatol*. 1987 Dec;26(6):437-41.
34. Pu SJ, Luo SF, Wu YJ, et al. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus*. 2000;9(2):96-100.
35. Goobie GC, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Sep;27(5):454-60. doi: 10.1097/BOR.000000000000202.
36. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:370516. doi: 10.1155/2012/370516. Epub 2012 Jul 3.
37. Rai R, Chauhan SK, Singh VV, et al. Heat shock protein 27 and its regulatory molecules express differentially in SLE patients with distinct autoantibody profiles. *Immunol Lett*. 2015 Mar;164(1):25-32. doi: 10.1016/j.imlet.2015.01.007. Epub 2015 Feb 2.
38. Grzegorzolka J, Kurnol K, Piotrow P, et al. Hsp27 expression in invasive ductal breast carcinoma. *Folia Histochem Cytobiol*. 2012;50(4):527-33. doi: 10.5603/16717.
39. Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical course and treatment. *Drugs Aging*. 2007;24(9):701-15.
40. Krishnan E, Hubert HB. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US. *Ann Rheum Dis*. 2006 Nov;65(11):1500-5. Epub 2006 Apr 20.
41. Alarcon GS, Calvo-Alen J, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep;65(9):1168-74.
42. Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of SLE: differences related to race and age of onset. *Arthritis Rheum*. 1982 Jan;25(1):55-60.
43. Alonso MD, Llorca J, Martinez-Vazquez F, et al. Systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Sep;90(5):350-8. doi: 10.1097/MD.0b013e31822ed7ff.
44. Hochberg MC, Florsheim F, Scott J, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol*. 1985;122:526-31.
45. Lawrence JS, Martins L, Drake G. A family survey of lupus erythematosus: I. Heritability. *J Rheumatol*. 1987 Oct;14(5):913-21.
46. Graham RR, Ortmann W, Rodine P, et al. Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE. *Eur J Hum Genet*. 2007 Aug;15(8):823-30. Epub 2007 Apr 4.
47. Criswell LA. The genetic contribution to systemic lupus erythematosus. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66(3):176-83.
48. Wong M, Tsao BP. Current topics in human SLE genetics. *Springer Semin Immunopathol*. 2006 Oct;28(2):97-107. Epub 2006 Aug 29.
49. Pan CF, Wu CJ, Chen HH, et al. Molecular analysis of HLADRBI allelic associations with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in Taiwan. *Lupus*. 2009 Jul;18(8):698-704. doi: 10.1177/0961203308101955.

Л Е К Ц И Я

50. Penaranda-Parada E, Quintana G, Yunis JJ, et al. Clinical, serologic and immunogenetic characterization (HLA-DRB1) of late-onset lupus erythematosus in a Colombian population. *Lupus*. 2015 Oct; 24(12):1293-9. doi: 10.1177/0961203315588576. Epub 2015 May 28.
51. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Use of exogenous estrogens in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2001 Jun; 30(6):426-35.
52. Catania A, Mangone I, Motta P, Zanussi C. Administration of gonadotropin – releasing hormone analog as adjunctive therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1989 Sep;32(9):1186-8.
53. Chang DM, Lan JL, Lin HY, Luo SF. Dehydroepiandrosterone treatment of women with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002 Nov;46(11):2924-7.
54. Van Vollenhoven RF, Park JL, Genovese MC, et al. A double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dehydroepiandrosterone in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1999;8(3):181-7.
55. Mok CC, Wong RW, Lau CS. Ovarian failure and flares of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Jun;42(6):1274-80.
56. Steinberg AD, Melez KA, Raveche ES, et al. Approach to the study of the role of sex hormones in autoimmunity. *Arthritis Rheum*. 1979 Nov;22(11):1170-6.
57. Sanchez-Guerrero J, Liang HM, Karlson EW, et al. Postmenopausal estrogen therapy and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1995 Mar 15;122(6):430-3.
58. Mok CC, Lau CS, Lee KW, Wong RW. Hyperprolactinemia in males with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1998 Dec; 25(12):2357-63.
59. Turi MC, D'Urbano M, Celletti E, et al. Serum sFas/sFasL ratio in systemic lupus erythematosus (SLE) is a function of age. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49 Suppl 1:221-6. doi: 10.1016/j.archger.2009.09.032.
60. Calvo-Alen J, Toloza SM, Fernandez M, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):2060-8.

Поступила 17.10.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Малоинвазивное хирургическое лечение височно-нижнечелюстного сустава у больных с различными ревматическими заболеваниями

Дробышев А.Ю.¹, Заславский И.Д.¹, Дубинина Т.В.², Кузнецов А.Н.¹, Шипика Д.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Поражение височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) встречается у пациентов с различными ревматическими заболеваниями (РЗ). Боль, ограничение открывания рта могут приводить к существенным проблемам как при соблюдении гигиены полости рта, так и при приеме пищи. Применение консервативных методов лечения поражений ВНЧС не всегда эффективно.

Цель исследования – оценить эффективность использования малоинвазивных хирургических вмешательств (артроцентеза и артротомии ВНЧС) у больных с РЗ.

Пациенты и методы. В исследование включены 64 пациента с различными РЗ (43 – с ревматоидным артритом, 11 – с псориатическим артритом, 8 – с системной красной волчанкой, 2 – с анкилозирующим спондилитом), которые были разделены на три группы в зависимости от тяжести поражения ВНЧС по классификации Wilkes. Исходно и через 6 мес после лечения всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография ВНЧС. Также исходно, на 14-е сутки, через 1, 6 и 12 мес после хирургического лечения оценивались интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале в ВНЧС, параметры движений нижней челюсти. Пациентам с IV и V стадиями поражения ВНЧС по классификации Wilkes было проведено артроскопическое вмешательство на ВНЧС, а больным с III стадией – артроцентез с артролаважем ВНЧС.

Результаты и обсуждение. Во всех группах после проведенного хирургического лечения было отмечено достоверное уменьшение интенсивности боли в ВНЧС по сравнению с исходным уровнем, при этом наиболее значимо выраженность боли снижалась на 7-е сутки после операции. В дальнейшем положительная динамика сохранялась на протяжении последующих месяцев наблюдения. Схожие данные были получены и в отношении увеличения степени открывания рта. У пациентов с V стадией поражения ВНЧС по классификации Wilkes результаты хирургического лечения были хуже, чем у больных с III и IV стадиями.

Выводы. Применение методик малоинвазивного хирургического лечения ВНЧС у больных с РЗ эффективно и сопряжено с низкой частотой послеоперационных осложнений и обострений РЗ. Эффективность малоинвазивного хирургического лечения ВНЧС выше у пациентов с ранними и средними стадиями поражения ВНЧС по классификации Wilkes. Необходимы дальнейшие исследования по оценке отдаленных результатов малоинвазивного хирургического лечения ВНЧС у больных с РЗ.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав; артроскопия; артроцентез; артролаваж; малоинвазивные хирургические методы лечения; ревматические заболевания.

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина; omsi@irramn.ru

Для ссылки: Дробышев АЮ, Заславский ИД, Дубинина ТВ и др. Малоинвазивное хирургическое лечение височно-нижнечелюстного сустава у больных с различными ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2017;11(4):12–17.

Minimally invasive surgical treatment for temporomandibular joint in patients with various rheumatic diseases

Drobyshev A.Yu.¹, Zaslavsky I.D.¹, Dubinina T.V.², Kuznetsov A.N.¹, Shipika D.V.¹

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Temporomandibular joint (TMJ) involvement occurs in patients with different rheumatic diseases (RDs). Pain, limitation of mouth opening can lead to significant problems in both oral hygiene and when eating. Conservative treatments for TMJ lesions are not always effective.

Objective: to evaluate the efficiency of minimally invasive surgical interventions (TMJ arthrocentesis and arthroscopy) in patients with RDs.

Patients and methods. The investigation enrolled 64 patients with different RDs (43 with rheumatoid arthritis, 11 with psoriatic arthritis, 8 with systemic lupus erythematosus, and 2 with ankylosing spondylitis) who were divided into three groups in relation to the severity of TMJ involvement in accordance with the Wilkes classification. All the patients underwent TMJ magnetic resonance imaging at baseline and 6 months after treatment. Also at baseline, 14 days, and 1, 6, and 12 months after surgery, the investigators assessed TMJ pain intensity by visual analogue scale and the parameters of mandibular movements. Patients with Wilkes stages IV and V TMJ involvement underwent arthroscopic intervention into the TMJ and those with III stage received TMJ arthrocentesis with arthrolavage.

Results and discussion. After surgical treatment, all the groups were noted to have a significant decrease in TMJ pain intensity compared with the baseline level; moreover, the severity of TMJ pain most significantly decreased on day 7 after surgery. Later on, positive changes remained

within subsequent follow-up months. There were data similar in the higher degree of mouth opening. The results of surgical treatment in patients with Wilkes stage V TMJ involvement were worse than in those with stages III and IV.

Conclusion. Minimally invasive TMJ surgery in patients with RDs is effective and associated with the low frequency of postoperative complications and exacerbations of RDs. The efficiency of minimally invasive TMJ surgery is higher in patients with the early and middle stages of TMJ involvement according to the Wilkes classification. Further investigations are needed to assess the long-term results of minimally invasive TMJ surgery in patients with RDs.

Keywords: temporomandibular joint; arthroscopy; arthrocentesis; arthrolavage; minimally invasive surgical treatments; rheumatic diseases.

Contact: Tatiana Vasilyevna Dubinina; omsi@irramn.ru

For reference: Drobyshev AYu, Zaslavsky ID, Dubinina TV, et al. Minimally invasive surgical treatment for temporomandibular joint in patients with various rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11 (4):12–17.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-12-17>

Актуальность проблемы лечения пациентов с заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) обусловлена высокой распространенностью данной патологии, трудностями ранней диагностики внутрисуставных повреждений, существованием различных подходов к терапии [1–4]. В течение последних 15 лет в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии получили бурное развитие как консервативные, так и хирургические методы лечения ВНЧС, в том числе с использованием малоинвазивных вмешательств [5–7]. Особый интерес представляет хирургическое лечение болезней ВНЧС у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ). Терапия у больных данной группы требует не только междисциплинарного подхода, но и проведения операций в период минимальной активности или ремиссии основного заболевания.

Поражение ВНЧС может встречаться у больных с различной ревматической патологией, но наиболее часто эти суставы вовлекаются в патологический процесс у больных ревматоидным артритом (РА). Так, по данным разных авторов, частота поражения ВНЧС при РА широко варьирует: от 4,7 до 88,0% [8]. Результаты ряда работ выявили корреляцию между длительностью РА и патологией ВНЧС. Было отмечено, что поражение ВНЧС чаще встречается у больных с длительностью РА свыше 5 лет [8]. В то же время в 20,5% случаев в дебюте РА выявляется острый асимметричный артрит ВНЧС, сопровождающийся сильной болью и функциональным ограничением движений нижней челюсти [9]. При псориазическом артрите (ПсА) клинические и структурные изменения ВНЧС, по данным разных исследований, встречаются в 48–80% случаев [10], а в дебюте заболевания, как было показано в работе В.М. Гринина и Д.Х. Мамедова, — у 27,6% больных [9]. Вовлечение в патологический процесс ВНЧС при анкилозирующем спондилите (АС) и системных заболеваниях соединительной ткани недостаточно изучено. Данные литературы свидетельствуют о том, что их поражение при АС встречается в 4–35% случаев [11]. Было обнаружено, что пациенты с системной красной волчанкой (СКВ) значительно чаще предъявляют жалобы на боль в ВНЧС, тогда как больные системной склеродермией чаще испытывают трудности и ограничения при открывании рта [12, 13].

По данным компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в подавляющем большинстве случаев при РЗ выявляются дегенеративные изменения ВНЧС, соответствующие IV–V стадии по международной классификации Wilkes, а именно — дегенеративные изменения костно-хрящевых структур сустава и суставного диска с деформацией суставных поверхностей, образованием остеофитов, а также смещением суставного диска [14, 15]. По мнению ря-

да исследователей, проведение открытых хирургических вмешательств на ВНЧС у больных с РЗ сопряжено с большим риском возникновения послеоперационных осложнений [16, 17]. С точки зрения других авторов, использование малоинвазивных методик хирургического лечения у данной группы пациентов имеет большие перспективы в связи с минимизацией повреждения тканей при проведении операций [18]. Нет единого мнения и по вопросу применения консервативных методов лечения. Одни авторы считают, что лечение при помощи окклюзионно-стабилизирующего аппарата (ОСА) и физиотерапии является единственно верным подходом, тогда как, по мнению других, консервативные методы имеют ряд ограничений по воздействию на патологический процесс и часто неэффективны или недостаточно эффективны (по данным различных источников, от 8 до 60% случаев) и приводят к рецидиву заболевания [19, 20].

Учитывая недостаточную изученность использования малоинвазивных хирургических методик в лечении ВНЧС у пациентов с РЗ, было проведено настоящее исследование.

Целью нашей работы явилась оценка эффективности артроцентеза и артротомии ВНЧС у данной категории больных.

Пациенты и методы. На кафедре и в клиническом центре челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (ЧЛРВ и ПХ МГМСУ им. А.И. Евдокимова) разработан комплексный подход к лечению ВНЧС у пациентов с РЗ. На подготовительном этапе врач ревматолог оценивает активность заболевания и при необходимости проводит коррекцию терапии с целью достижения низкой активности/ремиссии основного заболевания продолжительностью ≥ 1 мес. В этот же период изготавливается ОСА, действие которого направлено на релаксацию мышц, участвующих в движении нижней челюсти, и центрирование положения ее мышечков. Дополнительно применяется физиотерапевтическое лечение (магнитотерапия, лазерное излучение красного спектрального диапазона). При нарушении функции ВНЧС (открывание, закрывание рта, жевание, речь), наличии латеро- и/или протрузии, дискомфортных ощущениях, боли, выраженных дегенеративных изменениях на МРТ назначается хирургическое лечение. С целью минимизации интраоперационной травмы у больных с РЗ проводятся артролаваж и артротомия ВНЧС с использованием специализированного эндоскопического инструментария малого диаметра. В качестве имплантата суставной жидкости в большинстве случаев применяется комбинация препарата гиалуроновой кислоты и аутогенного препарата плазмы крови, обогащенной факторами роста (PRGF).

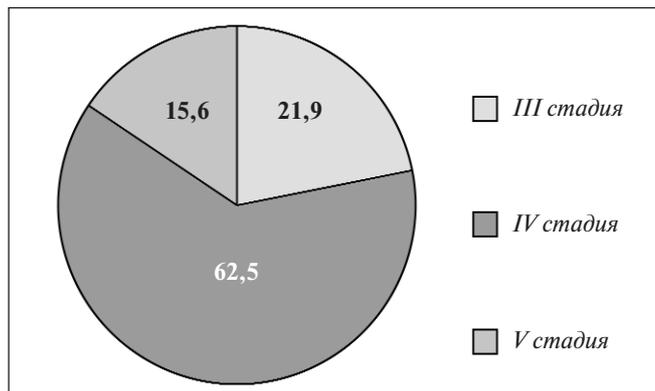


Рис. 1. Распределение больных по стадиям поражения ВНЧС (по классификации Wilkes), %

Характеристика тяжести поражения ВНЧС по классификации Wilkes у пациентов с РЗ

РЗ	Число клинических случаев	Стадия поражения ВНЧС по классификации Wilkes		
		III	IV	V
РА	43	7	27	9
ПсА	11	2	7	2
СКВ	8	1	4	3
АС	2	0	2	0

В центре ЧЛ РВ и ПХ МГМСУ им. А.И. Евдокимова было проведено лечение 64 пациентов с различными РЗ (43 – с РА, 11 – с ПсА, 8 – с СКВ, 2 – с АС) с использованием малоинвазивных хирургических методик. У большинства из них (n=60) диагноз РЗ был установлен в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у остальных – ревматологами других медицинских учреждений.

Все больные обратились в центр самостоятельно в связи с наличием жалоб на боли в ВНЧС (96,9%) интенсивностью по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в среднем 4,9 балла и/или ограничение открывания рта (93,8%), средняя величина которого составила 17,5 мм при общепринятой нижней границе нормы 28 мм. Также у всех пациентов имелись жалобы на суставные шумы.

По данным объективного обследования ограничение открывания рта и нарушения артикуляции были выявлены в 93,8% случаев. Гипертонус жевательной мускулатуры имелся у 18 (28,1%) больных, в основном двусторонний (88,9%). Наиболее часто были вовлечены латеральные и медиальные крыловидные мышцы. При пальпации области суставов суставные шумы и болезненность выявлялись в 100% случаев. У 62,5% больных, включенных в исследование, поражение ВНЧС по международной классификации Wilkes отнесено к IV стадии, у 21,9 и 15,6% – к III и V стадии соответственно (рис. 1). Характеристика тяжести поражения ВНЧС в зависимости от РЗ представлена в таблице.

Всем включенным в исследование пациентам проводили МРТ ВНЧС исходно и через 6 мес после лечения. Исследование осуществлялось на аппарате Optima MR360 Advance мощностью 1,5 Тесла производства компании General Electric. Интерпретация результатов МРТ ВНЧС производилась в баллах соответственно числу присутствующих патоло-

гических признаков (от 0 до 8 баллов): изменение формы суставной щели, патологическое ремоделирование мыщелка, остеофиты, остеосклероз суставной головки, ограничение подвижности мыщелка, повышенный объем внутрисуставной жидкости, дегенерация суставного диска, смещение суставного диска без репозиции, перфорация суставного диска. По данным МРТ до лечения у 100% пациентов была выявлена деформация суставных дисков различной степени, у 93,6% обнаружено смещение суставных дисков без репозиции при открывании рта и у 18,6% – перфорация суставного диска; в большинстве случаев (82,8%) изменения носили двусторонний характер.

Учитывая результаты клинического и инструментального обследования, пациентам с IV и V стадиями поражения ВНЧС по классификации Wilkes было проведено артроскопическое вмешательство на ВНЧС, а больным с III стадией – артроцентез с артролаважем ВНЧС.

Объем артроскопической операции заключался в эндоскопическом обследовании полости верхнего суставного пространства, удалении патологически измененных тканей, частичной коагуляции патологических сосудов и фиброзных спаек сустава с помощью холодно-плазменной абляции. После хирургического вмешательства в качестве имплантата суставной жидкости использовался гель на основе гиалуроновой кислоты.

Артроцентез с артролаважем проводился под местной анестезией с премедикацией по стандартной методике при помощи двух инъекционных игл, введенных в верхнее суставное пространство ВНЧС в заднем и переднем отделах для промывания полости раствором Рингера в объеме до 200 мл и последующего введения препарата гиалуроновой кислоты с PRGF.

Для регистрации и учета результатов исследования использовалась специально разработанная карта клинического обследования пациентов с заболеваниями ВНЧС, включавшая результаты клинического, лабораторного и инструментального методов обследования, а также интенсивность боли по ВАШ в ВНЧС, параметры движений нижней челюсти (протрузия, ретрузия, латеротрузии, степень открывания рта) по величине экскурсии движений и их траектории, которая заполнялась исходно, на 14-е сутки, через 1, 6 и 12 мес после хирургического лечения.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. С целью оценки результатов хирургического лечения все пациенты были разделены на три группы:

- группа А (n=10) – пациенты с тяжестью поражения ВНЧС, соответствующей III стадии заболевания по классификации Wilkes;
- группа Б (n=40) – пациенты с тяжестью поражения ВНЧС, соответствующей IV стадии заболевания по классификации Wilkes;
- группа В (n=14) – пациенты с тяжестью поражения ВНЧС, соответствующей V стадии заболевания по классификации Wilkes.

Во всех группах после проведенного хирургического лечения было отмечено достоверное уменьшение интенсивности боли в ВНЧС по сравнению с исходным уровнем, при этом наиболее значимо выраженность боли снижалась на 7-е сутки после операции. В дальнейшем положительная динамика сохранялась на протяжении последующих месяцев наблюдения (рис. 2). Похожие данные были получены и в отношении увеличения степени открывания рта (рис. 3). При этом надо отметить, что в группе В результаты были хуже, чем в группах А и Б.

По данным контрольной МРТ ВНЧС, которая проводилась через 6 мес после хирургического лечения, наилучшие результаты наблюдались у больных группы А, у которых было достигнуто 100% устранение патологических признаков, за исключением ремоделирования мышелка и изменения формы суставной щели. В группе Б число пациентов с МРТ-признаками крупных остеофитов уменьшилось на 57,5%, с ограничением движений мышелка — на 95,0%, с дегенерацией и деформацией суставного диска — на 97,5%, с перфорацией суставного диска — в 2,5 раза. Наименее эффективным, по результатам МРТ ВНЧС, оказалось лечение пациентов группы В. У пациентов этой группы, в отличие от больных групп А и Б, помимо признаков ремоделирования мышелка и изменения формы суставной щели, в 100% случаев сохранялись признаки деформации и дегенерации суставного диска, остеофиты, очаги остеорезорбции и остеосклероза.

Послеоперационный период протекал без серьезных осложнений. Только у 2 пациентов было зарегистрировано развитие чрезмерного послеоперационного отека и гиперемии мягких тканей после артроскопии ВНЧС, которые были купированы в течение 7 дней. Также не наблюдалось значимых изменений в клинической картине и активности РЗ.

Представляем клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность малоинвазивного хирургического лечения пациентки с РА.

Больная 3., 40 лет, обратилась в клинический центр ЧЛРВ и ПХ МГМСУ им. А.И. Евдокимова с жалобами на боль в области ВНЧС, суставные шумы в виде хруста и ограничение открывания рта. Из анамнеза известно, что в течение последних 4 лет страдает РА. Боль и нарушение функции ВНЧС беспокоили на протяжении всего года. С момента появления первых симптомов поражения ВНЧС наблюдалась у хирурга-стоматолога по месту жительства, где проводилось консервативное лечение. На момент обращения получала метотрексат 15 мг/нед, метипред 4 мг/сут, нестероидные противовоспалительные препараты. Активность заболевания, оцениваемая по индексу DAS28 (Disease Activity Score), соответствовала низкой степени — 2,1. На амбулаторном этапе лечения был проведен курс консервативного лечения при помощи ОСА. Пациентка отме-

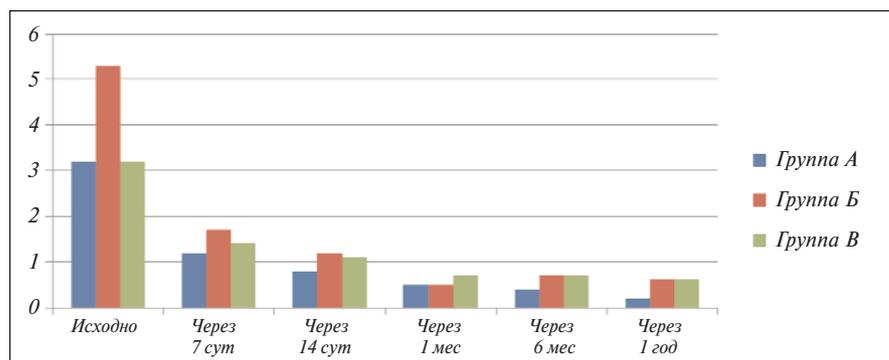


Рис. 2. Динамика интенсивности боли в группах до и после хирургического лечения ВНЧС

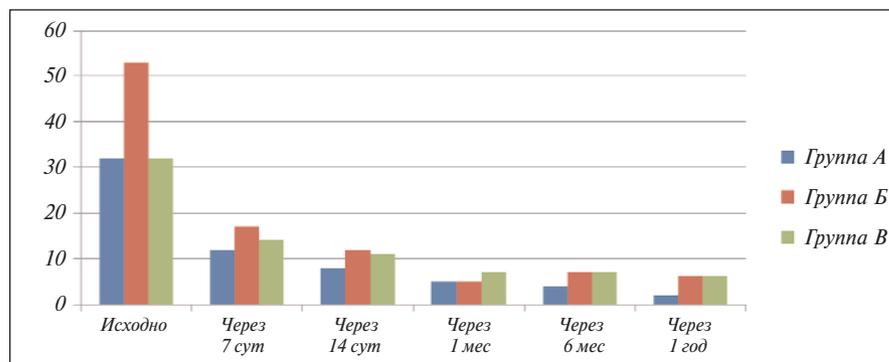


Рис. 3. Динамика степени открывания рта в группах до и после хирургического лечения ВНЧС

тила временное улучшение. По данным МРТ была выявлена III стадия поражения ВНЧС по классификации Wilkes. В соответствии с диагнозом и степенью дегенеративных изменений в ВНЧС было принято решение о проведении хирургического лечения в объеме артроцентеза и артролаважа ВНЧС в условиях специализированного стационара. На момент госпитализации у пациентки имелись жалобы на боль в ВНЧС интенсивностью 40 мм по ВАШ и ограничение открывания рта — 19 мм. При МРТ-исследовании ВНЧС (рис. 4, 5) отмечались правильное положение мышечковых отростков, смещение суставных дисков без репозиции, ограничение подвижности мышечковых отростков, их остеосклероз и деформация. Суставные диски были неправильной формы и малоподвижные при открывании рта, располагались у вершины ската суставного бугорка. Биламинарная зона определялась по усилению сигнала, что характеризовало наличие в ней хронического воспалительного процесса.

Непосредственно на операционном столе было достигнуто открывание рта до 41 мм. На 7-е сутки интенсивность боли по ВАШ оценивалась пациенткой как незначительная (20 мм), а величина открывания рта составляла 37 мм. На 14-е сутки интенсивность боли по ВАШ — 20 мм, величина открывания рта — 41 мм. Через 1 мес пациентка отмечала снижение интенсивности боли до 10 мм по ВАШ, величина открывания рта при этом составляла 39 мм. Спустя 6 мес после операции показатель интенсивности боли остался прежним, тогда как величина открывания рта снизилась до приемлемых для пациентки 34 мм. Затруднений при приеме пищи и речи она не испытывала. Была проведена контрольная МРТ ВНЧС. По результатам исследований в суставах определялось нормальное положение дисков с их полной подвижностью и нормальной амплитудой движения мы-

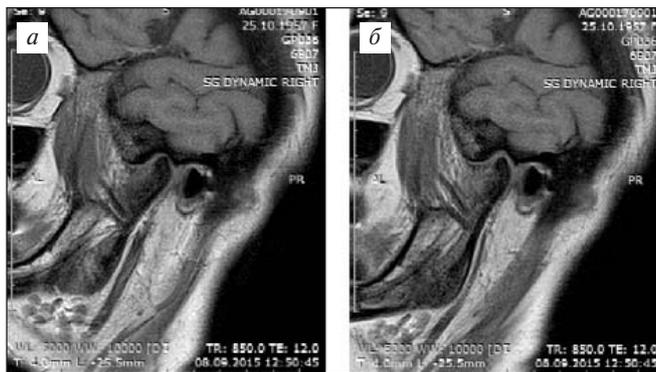


Рис. 4. МРТ правого ВНЧС: косо-сагитальные срезы в положении с открытым (а) и закрытым ртом (б)



Рис. 5. МРТ левого ВНЧС: косо-сагитальные срезы в положении с открытым (а) и закрытым ртом (б)

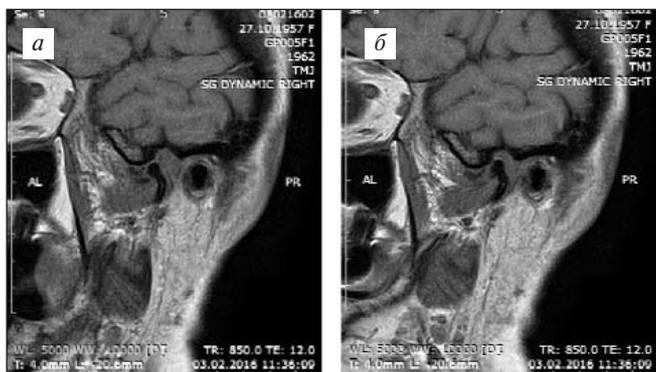


Рис. 6. МРТ правого ВНЧС: косо-сагитальный срез в положении с открытым (а) и закрытым ртом (б) через 6 мес после операции

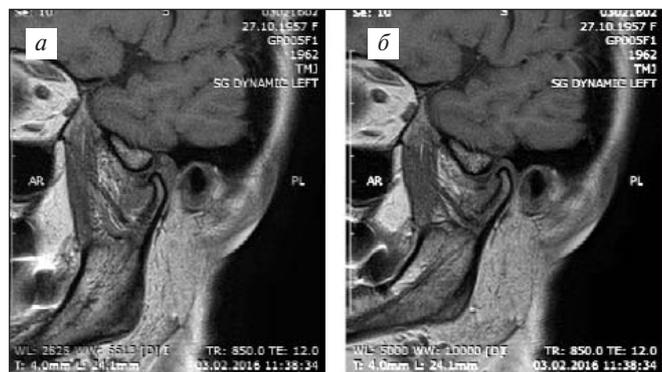


Рис. 7. МРТ левого ВНЧС слева: косо-сагитальный срез в положении с открытым (а) и закрытым ртом (б) через 6 мес после операции

целковых отростков. Форма и рельеф суставных отростков были близки к нормальным, за исключением вентральной поверхности мыщелкового отростка слева, где прослеживались неровности поверхности в виде мелких очагов резорбции (рис. 6, 7).

Через 12 мес после операции пациентка отмечала при открывании рта периодическую незначительную боль в области правого ВНЧС, которую она оценивала на 10 мм по шкале ВАШ. Величина открывания рта увеличилась до 35 мм.

Обсуждение. При обследовании пациентов нами было выявлено преимущественно тяжелое поражение ВНЧС, соответствующее IV–V стадиям заболевания по Wilkes. При этом чаще всего отмечалось их двустороннее поражение. Все это может свидетельствовать о том, что в реальной клинической практике вовлечение ВНЧС в системный воспалительный процесс часто недооценивается как самими пациентами, так и врачами. По-видимому, волнообразное течение РЗ, когда рецидивы заболевания сменяются периодами относительного благополучия, а также применение современных медикаментозных методов лечения способствуют тому, что структурные изменения формируются постепенно и больные обращаются за помощью к стоматологу и челюстно-лицевому хирургу только тогда, когда боль становится постоянной и появляются выраженные функциональные ограничения. Так, по нашим данным, основной причиной обращения за лечением являлась боль в ВНЧС (96,9 %) интенсивностью по ВАШ в среднем 4,9 балла, которая была связана как с поражением самого ВНЧС, так и, в ряде случаев, жевательных мышц. Ограничение открывания рта и нарушения артикуля-

ции, которые были выявлены в 93,8% случаев, а также жалобы на суставные шумы стали второй по частоте причиной обращения за стоматологической помощью.

Прошло более 40 лет с того момента, когда М. Onishi впервые сообщил о проведении артроскопии ВНЧС [21]. С тех пор развитие и совершенствование методик хирургического лечения заболеваний ВНЧС, внедрение современного малоинвазивного инструментария привели к существенному росту эффективности оперативных вмешательств на этих суставах. Малоинвазивное или закрытое хирургическое лечение имеет такие неоспоримые преимущества, как низкая травматичность, отсутствие или незначительное попадание крови в сустав, возможность быстрого восстановления функции сустава в послеоперационном периоде, что делает этот метод наиболее привлекательным в лечении поражений ВНЧС у больных с различными РЗ. Например, в исследовании, проведенном в Испании, было отмечено улучшение при оценке как клинических симптомов, так и МРТ-изменений после артроскопии ВНЧС у больных ювенильным идиопатическим артритом. Осложнений и рецидивов артрита ВНЧС за 12 мес наблюдения выявлено не было, и это позволило сделать вывод о том, что артроскопия представляется перспективным методом лечения синовита ВНЧС у больных ювенильным идиопатическим артритом, резистентным к лекарственной терапии [22]. По данным работ, описывающих отдаленные результаты артроскопии, также была доказана ее эффективность в большинстве случаев как при оценке симптомов, о

которых сообщил пациент, так и в отношении объективных признаков клинического обследования ВНЧС [21]. Результаты нашего исследования совпадают с данными ранее проведенных работ и свидетельствуют о высокой эффективности малоинвазивных хирургических методов лечения ВНЧС у больных РЗ. Значимое изменение показателей интенсивности боли по ВАШ и величины открывания рта на 14-е сутки с сохраняющейся в остальные периоды наблюдений положительной динамикой, сокращение числа патологических признаков МРТ-изменений более чем в 2 раза после лечения в сравнении с результатами МРТ до лечения свидетельствуют о значительном улучшении объективного состояния пациентов. При этом необходимо отметить, что лучшие результаты наблюдались у пациентов с менее выраженными стадиями поражения ВНЧС по клас-

сификации Wilkes. Немаловажными представляются низкий процент осложнений и отсутствие обострений основного заболевания в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Выводы. Таким образом, можно сделать выводы о том, что:

- 1) применение методик малоинвазивного хирургического лечения ВНЧС у больных РЗ эффективно и сопряжено с низкой частотой послеоперационных осложнений и обострений РЗ;
- 2) эффективность малоинвазивного хирургического лечения ВНЧС выше у пациентов с ранними и средними стадиями поражения ВНЧС по классификации Wilkes;
- 3) необходимы дальнейшие исследования, посвященные оценке отдаленных результатов малоинвазивного хирургического лечения ВНЧС у больных РЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекреев ВВ, Рабинович СА, Васильев АЮ и др. Комплексное лечение пациентов с внутренними нарушениями височно-нижнечелюстного сустава. Российский медицинский журнал. 2013;(6):37-40 [Bekreev VV, Rabinovich SA, Vasil'ev AYU, et al. Complex treatment of patients in with tempomandibular joint internal disorder. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal*. 2013;(6):37-40 (In Russ.)].
2. Ефанова НС. Комплексный подход к диагностике и лечению заболеваний ВНЧС. Международный студенческий научный вестник. 2016;(2):60-1 [Efanova NS. Complex approach to diagnosis and treatment of TMJ. *Mezhdunarodnyi Studencheskii Nauchnyi Vestnik*. 2016;(2):60-1 (In Russ.)].
3. Коротких НГ, Морозов АН, Келейникова ВА. Артроскопия в диагностике и лечении травматических повреждений височно-нижнечелюстного сустава. Вестник новых медицинских технологий. 2012;XIX(2): 289-91 [Korotkikh NG, Morozov AN, Keleynikova VA. Arthroscopy in the diagnosis and treatment of traumatic injuries of the temporomandibular joint. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii*. 2012;XIX(2):289-91 (In Russ.)].
4. Potier J, Maes JM, Nicot R, et al. Temporomandibular joint disc surgery. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale*. 2016;117(4): 280-4. doi: 10.1016/j.revsto.2016.07.014.
5. Яременко АИ, Королев ВО. Малоинвазивные хирургические методики лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава. Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2015;2(85): 93-5 [Yaremenko AI, Korolev VO. Minimally invasive surgical techniques for the treatment of temporomandibular joint diseases. *Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta im. Yaroslava Mudrogo*. 2015;2(85):93-5 (In Russ.)].
6. Tvrđy P, Heinz P, Pink R. Arthrocentesis of the temporomandibular joint: a review. *Biomedical Papers of the Faculty of Medicine of Palacky University (Olomouc, Czech Republic)*. 2015;159(1):31-4. doi: 10.5507/bp.2013.026.
7. Dimitroulis G. A new surgical classification for temporomandibular joint disorders. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42(2):218-22. doi: 10.1016/j.ijom.2012.
8. Yi-Chun Lin, Ming-Lun Hsu, Jih-Sheng Yang, et al. Temporomandibular Joint Disorders in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Chin Med Assoc*. 2007;70(12):527-34.
9. Гринин ВМ, Мамедов ДХ. Состояние височно-нижнечелюстных суставов в дебюте ревматических заболеваний (по данным ретроспективного анализа). *Стоматолог*. 2006; (6):34-6 [Grinin VM, Mamedov DKh. The state of temporomandibular joints in the onset of rheumatic diseases (according to the data of a retrospective analysis). *Stomatolog*. 2006;(6):34-6.
10. Crincoli V, Di Comite M, Di Bisceglie MB, et al. Temporomandibular Disorders in Psoriasis Patients with and without Psoriatic Arthritis: An Observational Study. *Intern J Med Sci*. 2015;12(4): 341-8. doi: 10.7150/ijms.11288.
11. Pallak A, Janardhan A, Setru VR, Mandeep R. Temporomandibular joint involvement in ankylosing spondylitis. *BMJ Case Rep*. 2013. doi:10.1136/bcr-2013-009386.
12. Aliko A, Ciancaglini R, Alushi A, et al. Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40(7):704-9. doi: 10.1016/j.ijom.2011.02.026.
13. Crincoli V, Fatone L, Fanelli M, et al. Orofacial Manifestations and Temporomandibular Disorders of Systemic Scleroderma: An Observational Study. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(7):1189. doi: 10.3390/ijms17071189.
14. Sodhi A, Naik S, Pai A, Anuradha A. Rheumatoid arthritis affecting temporomandibular joint. *Contemp Clin Dent*. 2015;6(1):124-7. doi: 10.4103/0976-237X.149308.
15. Ruparella PB, Shah DS, Ruparella K, et al. Bilateral TMJ involvement in rheumatoid arthritis, a case report. *Case Rep Dent*. 2014;Article ID 262430. doi: 10.1155/2014/262430.
16. Kieth DA. Complications of temporomandibular joint surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2003;15(2):187-94. doi: 10.1016/S1042-3699(03)00016-5.
17. Lidgren L, Knutson K, Stefansson A. Infection of prosthetic joints. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(2):209-18. doi: 10.1016/S1521-6942(03)00002-0
18. O'Connor RC, Fawthrop F, Salha R, Sidebottom AJ. Management of the temporomandibular joint in inflammatory arthritis: Involvement of surgical procedures. *Eur J Rheumatol*. 2017;4:151-6. doi: 10.5152/eur-jrheum.2016.035.
19. Muhtarogullari M, Avci M, Yuzugullu B. Efficiency of pivot splints as jaw exercise apparatus in combination with stabilization splints in anterior disc displacement without reduction: a retrospective study. *Head Face Med*. 2014;10:42. doi: 10.1186/1746-160X-10-42.
20. Srivastava R, Jyoti B, Devi P. Oral splint for temporomandibular joint disorders with revoltionary fluid system. *Dent Res J*. 2013;10(3):307-13.
21. Leibur E, Jagur O, Voog-Oras Ü. Temporomandibular Joint Arthroscopy. *Modern Arthroscopy*. ISBN: 978-953-307-771-0, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/modern-arthroscopy/temporomandibular-joint-arthroscopy>.
22. Iglesias E, Cho G-Y, Inarejos E, et al. AB0973 Temporomandibular Joint Arthroscopy in Juvenile Idiopathic Arthritis. Successfully Treatment with Synovial Electrocoagulation. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1223-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4402

Поступила 25.10.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Разработка индекса активности идиопатического лобулярного панникулита на основании клинико-лабораторной характеристики серии клинических наблюдений (собственные данные)

Егорова О.Н.¹, Белов Б.С.¹, Глухова С.И.¹, Раденска-Лоповок С.Г.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Идиопатический лобулярный панникулит (ИЛП) расценивается как клинико-патоморфологический вариант лобулярного панникулита с типичной клинической симптоматикой. Для оценки характера болезни и решения терапевтических задач возникает необходимость в уточнении и градации активности заболевания, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель работы — создание оценочной шкалы активности воспалительного процесса при ИЛП на основании клинических и лабораторных показателей.

Пациенты и методы. Обследовано 67 больных (9 мужчин и 58 женщин) с верифицированным диагнозом ИЛП, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2007 по 2017 г. Возраст пациентов составлял от 20 до 76 лет, средняя длительность заболевания — 78,91 мес [48; 540]. Проводили общеклиническое обследование, компьютерную томографию органов грудной клетки, иммунологические, туберкулезные тесты и патоморфологическое исследование кожного биоптата из области узла, определяли сывороточную концентрацию си-антитрипсина, амилазы, липазы, ферритина, креатинфосфокиназы, индекс массы тела.

Результаты. Анализ клинических проявлений позволил выделить четыре формы ИЛП: узловатую (30 больных), бляшечную (10), инфилтративную (15) и мезентериальную (12), которые имели клинико-лабораторные особенности. Наряду с поражением кожи и подкожной жировой клетчатки 51 пациент (76,11%; $p < 0,001$) предъявлял жалобы на слабость, 48 (71,64%, $p = 0,0001$) — на повышение температуры тела до фебрильных цифр. У 31 (46,26%) пациента отмечен суставной синдром, который в 90,32% случаев ($p < 0,0001$) характеризовался полиартралгиями и только в 9,67% (у 3 больных) — артритом коленных и/или голеностопных суставов. У обследованных отмечено значимое повышение СОЭ ($p = 0,01$) и уровня СРБ ($p < 0,0001$).

На основании полученных данных нами разработан индекс активности (ИА) ИЛП, который включает характеристику состояния 7 систем органов. Максимальный счет по отдельным системам составляет от 1 до 3 баллов в зависимости от количества оцениваемых параметров.

Выводы. Предложенный ИА ИЛП имеет практическое значение. Необходимы дальнейшие исследования и, возможно, поиск новых параметров активности ИЛП.

Ключевые слова: идиопатический лобулярный панникулит; индекс активности.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Белов БС, Глухова СИ, Раденска-Лоповок СГ. Разработка индекса активности идиопатического лобулярного панникулита на основании клинико-лабораторной характеристики серии клинических наблюдений (собственные данные). Современная ревматология. 2017;11(4):18–24.

Development of the index of idiopathic lobular panniculitis activity on the basis of the clinical and laboratory characteristics of a series of clinical observations (the authors' own data)

Egorova O.N.¹, Belov B.S.¹, Glukhova S.I.¹, Radenska-Lopovok S.G.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²11, Rossolimo St., Moscow 119021

Idiopathic lobular panniculitis (ILP) is regarded as a clinical and pathological variant of lobular panniculitis with typical clinical symptoms. To assess the nature of the disease and to solve therapy problems, there is a need to clarify and grade disease activity, which is the basis for this investigation.

Objective: to create a rating scale for the activity of the inflammatory process in ILP on the basis of clinical and laboratory parameters.

Patients and methods. 67 patients (9 men and 58 women) with a verified diagnosis of ILP, who have been followed up at the V.A. Nasonova

Research Institute of Rheumatology in 2007 to 2017, were examined. The patients' age was 20 to 76 years; the mean disease duration was 78.91 [48; 540] months. Physical examination, chest computed tomography, immunological and TB tests, and pathomorphological examination of the skin biopsy of the node were carried out; the serum concentrations of α_1 -antitrypsin, amylase, lipase, ferritin, creatine phosphokinase, and body mass index were determined.

Results. Analysis of clinical manifestations could identify four ILP forms: nodular ($n=30$), plaque ($n=10$), infiltrative ($n=15$), and mesenteric ($n=12$) ones that had clinical and laboratory features. Along with lesions of the skin and subcutaneous adipose tissue, 51 (76.11%) patients complained of weakness ($p<0.001$); 48 (71.64%) had rising body temperatures to febrile values ($p=0.0001$). 31 (46.26%) patients were noted to have articular syndrome that was characterized by polyarthralgia in 90.32% of cases ($p<0.0001$) and by knee and/or ankle arthritis in only 3 (9.67%) patients. The examinees showed a significant increase in erythrocyte sedimentation rate ($p=0.01$) and C-reactive protein levels ($p<0.0001$).

Based on these findings, the authors developed an ILP activity index (AI) that included the characteristics of the status of 7 organ systems. The maximum score for individual systems is 1 to 3 in relation to the number of estimated parameters.

Conclusion. The proposed ILP AI is of practical value. There is a need for further investigations and maybe a search for new parameters of ILP activity.

Keywords: idiopathic lobular panniculitis; activity index.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, Radenska-Lopovok SG. Development of the index of idiopathic lobular panniculitis activity on the basis of the clinical and laboratory characteristics of a series of clinical observations (the authors' own data). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):18–24.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-4-18-24>

Идиопатический лобулярный панникулит – ИЛП (панникулит Вебера–Крисчена) – системное заболевание жировой ткани, поражающее не только подкожную жировую клетчатку (ПЖК), но и жировую ткань внутренних органов. Заболевание характеризуется быстрым развитием ограниченных подкожных узлов, расположенных в ПЖК на разной глубине, как правило, множественных, с преимущественной локализацией на нижних и верхних конечностях, реже на груди, животе и лице. Обычно в течение нескольких недель узлы рассасываются, оставляя блюдцеобразные западения кожи вследствие развития атрофии ПЖК, в которых иногда откладываются соли кальция [1].

Согласно МКБ-10, ИЛП относится к системным поражениям соединительной ткани (СПСТ – М 35.6). Очевидно, что успех лечения СПСТ во многом зависит от их ранней диагностики и, соответственно, раннего начала патогенетической терапии, которая ориентирована на подавление активности и прогрессирования заболевания.

При изучении характера болезни и решении терапевтических задач возникает необходимость в уточнении и градации активности патологического процесса. В ревматологии активность заболевания соотносится в первую очередь с воспалительными реакциями, ее определение представляет большие трудности [2–4]. На сегодня не существует валидированных инструментов для оценки активности патологического процесса при СПСТ. В то же время от степени активности заболевания зависят выбор препарата и его дозы, продолжительность лечения, эффективность терапии и т. д.

Опубликовано незначительное количество работ описательного характера, посвященных ИЛП, в которых отсутствуют данные о градации активности заболевания [5–7]. Представлены также одно наблюдение, включавшее 60 пациентов с достоверным диагнозом ИЛП [1], и две работы с анализом исходов ИЛП через 10 и 13 лет [8, 9].

Цель настоящего исследования – разработка оценочной шкалы активности (индекса активности – ИА) воспалительного процесса при ИЛП на основании клинических и лабораторных показателей.

Пациенты и методы. Обследовано 67 больных (9 мужчин и 58 женщин) с верифицированным диагнозом ИЛП, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) с 2007 по 2017 г. Специального отбора больных не проводили. Возраст больных – от 20 до 76 лет, средняя длительность заболевания – 78,9 мес [48; 540] (табл. 1). У 47 (70,14%) пациентов длительность заболевания составляла менее 5 лет, причем у 27 (40,29%) из них – менее 1 года и у 9 (13,43%) – более 10 лет.

На момент обращения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой диагноз ИЛП установлен только у 16 (23,88%) больных. В остальных случаях имелись следующие направительные диагнозы: узловая эритема – у 32% пациентов, ревматическое заболевание – у 15,1%, включая системную красную волчанку – у 3%, ревматоидный артрит – у 4,5% и системную склеродермию – у 7,5%, а также гнойные заболевания ПЖК – у 10,6%, онкологические заболевания – у 4,5%, атерома – у 9% и неуточненный панникулит – у 4,5%.

В исследовании не включали пациентов с туберкулезной инфекцией, гематологическими и онкологическими заболеваниями, беременных и кормящих грудью женщин. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты обследованы по разработанному нами **диагностическому алгоритму** [10].

1. **Клиническое обследование**, включавшее сбор анамнеза (с акцентом на периоде года развития болезни, хронических заболеваниях, аллергическом статусе и т. д.), а также исследования органов и систем.

Для определения индекса массы тела (ИМТ) использовали значения индекса Кетле (ИК):

рост (в см)

масса тела (в кг).

ИК 18,5–24,9 см/кг свидетельствует об оптимальной массе тела, <18,5 см/кг – о недостаточной, >25–30 см/кг –



Рис. 1. Стадии узла (стрелки) при ИЛП: а – I стадия (начальная); б – II стадия (развернутая); в – III стадия (разрешение)

Таблица 1. Общая характеристика больных ИЛП (n = 67)

Параметр	Показатель
Пол, n (%): мужчины женщины	9 (13,43) 58 (86,56)
Возраст на момент обследования, годы, M±δ	47,00±13,11
Возраст начала заболевания, годы, M±δ	45,28±13,32
Длительность заболевания:	
Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мес	78,91 [48; 540]
<6 мес	14 (20,89)
6 мес – 1 год	13 (19,40)
1–5 лет	20 (29,85)
5–10 лет	11 (16,41)
>10 лет	9 (13,43)
ИК, см/кг:	
M±δ	24,10±12,01
n (%):	
дефицит массы тела	2 (2,98)
норма	25 (37,31)
избыточная масса тела	16 (23,88)
1-я степень ожирения	17 (25,37)
2-я степень ожирения	5 (7,46)
3-я степень ожирения	2 (2,98)
Форма ИЛП:	
узловатая	30 (44,77)
бляшечная	10 (14,92)
инфильтративная	15 (22,38)
мезентериальная	12 (17,91)
смешанная	31 (46,26)

об избыточной, 30–35 см/кг – об ожирении 1-й степени, 33–40 см/кг – об ожирении 2-й степени и >40 см/кг – об ожирении 3-й степени.

При характеристике поражения кожи оценивали количество, размер пораженных участков, распространенность и окраску уплотнений, а также интенсивность пальпаторной боли, которую определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя. Стадию узла идентифицировали по цвету уплотнения: 0 – нет высыпаний, I – начальная (уплотнение бледно-розовое или розовое; рис. 1, а), II – развернутая (уплотнение красное или багрово-красное; рис. 1, б) и III – разрешение (уплотнение синюшное и/или обычной окраски кожи; рис. 1, в). Площадь поражения ПЖК оценивали «методом ладони», при котором ладонь исследователя используется как единица измерения [11].

2. *Лабораторные и инструментальные исследования*, которые проводили по единому алгоритму: определение сывороточной концентрации α₁-антитрипсина, амилазы, липазы, трипсина, креатинфосфокиназы, лептина, фактора некроза опухоли α (ФНОα), СРБ, АНФ-Нер₂, ds-ДНК, ANCA, Scl-70, ревматоидного фактора, IgM, IgA, IgG, IgG4, а также проведение компьютерной томографии органов грудной клетки [10].

3. *Биопсия кожи и ПЖК*, которую выполняли из очагов наибольшего поражения с последующим патоморфологическим исследованием.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., USA). Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки p<0,05. Для оценки полученных результатов использованы методы: 2-критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, Z-тест для сравнения процентов; непараметрические тесты: U-тест по методу Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса. Для разработки ИА ИЛП применяли корреляционный анализ интегральных клинических и лабораторных показателей.

Результаты. Общая характеристика заболевания в зависимости от возраста выявил значимое преобладание в исследуемой группе больных старше 35 лет над более молодыми пациентами (67,2 и 32,83% соответственно; p<0,0001). Заболевание встречалось во всех возрастных группах, но более половины случаев (57%) приходилось на самый трудоспособный возраст – 45–60 лет.

У 40 (59,70%) пациентов ИЛП развился в холодное время года (с октября по март), в 8 (11,94%) случаях определить время возникновения заболевания не удалось.

В целом у пациентов с ИЛП средний ИК (24,10±12,01 см/кг) соответствовал нормальному ИМТ. Нормальный ИК и предожирение выявлены у 41 (61,19%) пациента, из которых 30,3% были в возрасте до 45 лет; 2-я и 3-я степени ожирения зафиксированы у 7 (10,44%) больных (см. табл. 1). Отмечена корреляция ИМТ с возрастом пациентов (p<0,05, r =0,43).

У 27 (40,29%) пациентов заболевание началось с появления от 3 до 35 уплотнений различной локализации, у 16 (23,88%) – уплотнений и повышения температуры тела с 37,3 до 39 °С, у 11 (16,41%) – боли в животе и у 2 (2,98%) – полиартралгий. Ни в одном наблюдении не зафиксированы узлы на лице.

Анализ клинических проявлений позволил выделить четыре формы ИЛП: узловатую (30 больных), бляшечную (10), инфильтративную (15) и мезентериальную (12; см. табл. 1). У наших пациентов были представлены все формы заболевания, ранее описанные другими исследователями [1, 5, 12, 13]. В дальнейшем у 31 (46,26%) больного наблюдалось сочетание разных форм ИЛП или переход одной формы в другую, т. е. имелся смешанный характер заболевания.

Характеристика поражения кожи и ПЖК у больных ИЛП представлена в табл. 2. Уплотнения зафиксированы у 62 (92,53%) пациентов, у 5 (7,46%) больных с мезентериальной формой ИЛП протекал без поражения кожи и ПЖК.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

I стадия уплотнений (начальная, дебют уплотнений) отмечена в 6 (8,95%) случаях (см. рис. 1, а), II стадия (развернутая) – в 25 (37,31%; см. рис. 1, б) и III стадия (разрешения) – в 31 (46,26%; см. рис.1, в). У 24 (35,82%) пациентов в процессе развития заболевания наблюдалось сочетание стадий. Уплотнения локализовались преимущественно на бедрах (71,64%; $p < 0,0001$) и в половине случаев на плечах, чаще на передней (82,08%) и латеральной (70,14%) поверхностях, симметричный характер уплотнений имелся у 53 (79,1%) больных ($p < 0,0001$). У 16 (23,88%) пациентов наблюдался распространенный характер уплотнений на верхних, нижних конечностях и туловище. В 79,1% ($p < 0,001$) случаев выявлен симптом «блюдца» (рис. 2) и в 35,82% – рубцовые изменения (см. табл. 2).

Наряду с поражением кожи и ПЖК 51 (76,11%; $p < 0,001$) пациент предъявлял жалобы на слабость, 48 (71,64%, $p = 0,0001$) – на повышение температуры тела до фебрильных цифр. Выявлена взаимосвязь поражения кожи с повышением температуры тела и количеством узлов ($p < 0,05$, $r = 0,68$).

У 31 (46,26%) больного отмечен суставной синдром, который в 90,32% случаев ($p < 0,0001$) характеризовался полиартралгиями и только в 9,67% (у 3 больных) – артритом коленных и/или голеностопных суставов. Асимметричное поражение суставов выявлено у 21 (67,74%) пациента ($p < 0,001$), симметричное – у 10 (32,25%). У 24 (77,41%, $p < 0,001$) больных в воспалительный процесс вовлекались коленные суставы и у 15 (48,38%) – плечевые. Каких-либо ассоциаций поражения суставов с возрастом, ИК и длительностью заболевания не выявлено.

У 17 (25,37%) больных установлен синдром раздраженного кишечника (СРК). Он характеризовался болью в околопупочной области в 100% случаев, метеоризмом в 14 (82,35%), тошнотой в 10 (58,82%) и диареей более 3 раз в день в 8 (47,05%). Длительность СРК составляла в среднем $12,37 \pm 6,72$ нед.

Как видно из данных табл. 3, у наших пациентов имелось значимое повышение СОЭ ($p = 0,01$) и уровня СРБ ($p < 0,0001$).

Патоморфологическое исследование биоптата кожи и ПЖК проведено у 65 больных (97,01%). У 2 пациентов с мезентериальной формой ИЛП биопсию не выполняли из-за трудности доступа. Во всех случаях подтверждено наличие лобулярного панникулита – ИЛП: в области гиподермы выявлены диффузная лейко-лимфоцитарная инфильтрация, единичные многоядерные клетки, очаги некроза и пролиферация липоцитов.

На основании полученных результатов мы разработали **ИА ИЛП**, который включает описание состояния 7 систем органов. Максимальный счет по отдельным системам органов составляет от 1 до 3 баллов в зависимости от количества оцениваемых параметров, общий максимально возможный счет – 42 балла. В балльную оценку включаются все типы повреждения с момента начала заболевания (обусловленные непосредственно ИЛП или развившиеся вследствие терапии), при этом учитываются только признаки, сохраняющиеся в течение

Таблица 2. Характеристика поражения кожи и ПЖК у больных ИЛП ($n = 67$)

Параметр	Показатель
Наличие уплотнений, n (%):	
>5	20 (29,85)
5–10	28 (41,79)
10<	14 (20,89)
Всего	62 (92,53)
Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	10,07 [10; 40]
Стадия узла:	
0	5 (7,46)
I	6 (8,95)
II	25 (37,31)
III	31 (46,26)
сочетание стадий	24 (35,82)
ВАШ боли уплотнения, мм, M±σ	55,15±30,54
Размер узла, см, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	6,62 [4,5; 32]
Площадь поражения (ладонь или ее часть), см, M±σ	3,18±2,57
Локализация уплотнений:	
плечо	35 (52,23)
бедро	48 (71,64)
голень	23 (34,32)
туловище	29 (43,28)
ягодичная область	20 (29,85)
лицо	0 (0)
голень + бедро + плечо	7 (10,44)
голень + бедро + плечо + туловище	9 (13,43)
Поверхность, n (%):	
передняя	55 (82,08)
латеральная	47 (70,14)
задняя	31 (46,26)
медиальная	36 (53,73)
смешанная	19 (28,35)
Симптом «блюдца»	53 (79,1)
Симметричность уплотнений, n (%)	53 (79,1)
Рубцовые изменения, n (%)	4 (35,82)

6 мес (табл. 4). Счет <5 баллов указывает на неактивное заболевание, от 5 до 10 – на возможную активность (1-я степень); от 11 до 20 – на 2-ю степень активности и >20 баллов – на явную активность (3-я степень).

Таким образом, 1-я степень активности характеризуется преобладанием в клинической картине ограниченных умеренно болезненных уплотнений при отсутствии сколько-либо значимых изменений в лабораторных тестах. При 2-й степени активности выявляются изменения различной локализации с преобладанием пролиферативных нарушений (распространенные болезненные I и/или III стадии уплотнения с умеренной площадью поражения туловища и конечностей, субфебрильной температурой, когнитивными нарушениями, мезентериальной недостаточностью др.) на фоне менее выраженных лабораторных тестов. Для



Рис. 2. Симптом «блюдца» (стрелки) у больных ИЛП

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 3. Особенности клинических и лабораторных показателей у больных ИЛП (n=67)

Параметр	Показатель
Температура тела >37 °С: n (%) M±δ	48 (71,64) 37,8±0,9
СРК	17 (25,37)
Суставной синдром	31 (46,26)
Слабость	51 (76,11)
Миалгии	22 (32,83)
Эмоциональная лабильность	16 (23,88)
Потливость	7 (10,44)
Озноб	5 (7,46)
Головная боль	2 (2,98)
Зуд кожи	8 (11,94)
Нв, г/л, M±δ	125,10±18,33
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л, M±δ	7,83±3,06
Нейтрофилы палочкоядерные, %, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	4,89 [4; 44]
СОЭ (по Вестергрену) >20 мм/ч: n (%) M±δ	41 (61,19) 23,96±16,58
СРБ >5,0 мг/л: n (%) Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	48 (71,64) 32,84 [10; 229]
АЛТ, Ед/л: n (%) Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	24 (35,82) 35,12 [22; 280]
АСТ, Ед/л: n (%) Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	15 (22,38) 32,08 [20,7; 262]
Лептин >11,8 мг/мл: n (%) M±δ	35 (52,23) 31,09 ±24,14
ФНОα >8,21 пг/мл: n (%) Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	27 (40,29) 21,97 [11; 123]

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

3-й степени активности типичны наличие лихорадки и других общих признаков болезни, преобладание II стадии уплотнения с интенсивной пальпаторной болью по ВАШ, распространенное поражение ПЖК, вовлечение в патологический процесс легких, сердца, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и т. д. При этом, по данным лабораторных исследований, определяются: значительное повышение СОЭ, уровня СРБ, лептина, ФНОα, иммуноглобулинов и трансаминаз. В соответствии с предложенным нами ИА у 33 пациентов имелась 1-я степень активности ИЛП, у 19 – 2-я степень и у 15 – 3-я степень.

Таблица 4. Расчет ИА ИЛП (Необходимо наличие нижеперечисленных симптомов не менее 6 мес)

Признак	Баллы
Кожа	
ВАШ боли уплотнения, мм:	
0–3	0
31–60	1
61–100	2
Стадия уплотнения:	
0	0
I	2
II	3
III	1
сочетание стадий	2
Изъязвления уплотнения (исключая тромбоз) в течение 6 мес	3
Площадь уплотнения (ладонь или ее часть), см:	
0–1	1
1,1–3	2
≥3,1	3
Распространенность уплотнений:	
верхние или нижние конечности либо туловище	1
верхние и нижние конечности	2
верхние и нижние конечности, туловище	3
Пострубцовые изменения	1
Температура тела, °С:	
≤37,5	1
37,6–38,0	2
≥38,0	3
Легкие	
Легочный фиброз (физикально и рентгенологически)	1
Сердечно-сосудистая система	
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)	1
Периферические сосуды	
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	1
ЖКТ	
Мезентериальная недостаточность	2
Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	1
Костно-мышечная система	
Миалгии или слабость	1
Артралгии	1
Артрит	1
Лабораторные показатели	
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч:	
≤20	0
21–35	1
≥35	2
СРБ, мг/л:	
5,1–8	0
8,1–20	1
20–40	2
≥40	3
Лептин, мг/мл:	
11,8–29	1
≥29	2
ФНОα, пг/мл:	
8,21–20	1
≥20	2
Сумма баллов	

Ни у одного пациента не выявлено признаков иных диффузных заболеваний соединительной ткани, системных васкулитов, болезней легких, почек и лимфопролиферативной патологии.

Обсуждение. ИЛП — рецидивирующее заболевание с мультиорганным поражением. Его симптоматика крайне разнообразна, течение характеризуется чередованием периодов относительно стабильного состояния и рецидивов. Основной задачей ревматологов, терапевтов и других специалистов, в поле зрения которых находятся такие пациенты, является оценка активности и течения заболевания, прогнозирование его исходов, что будет способствовать и разработке новых методов лечения ИЛП. Определение активности ревматических заболеваний остается трудной задачей [2–4, 14–17]. Под активностью обычно подразумевают такие аспекты болезни, которые варьируются во времени и потенциально, спонтанно или под действием терапии могут быть обратимыми в отличие от повреждения и тяжести заболевания [17]. Повреждением считают необратимую недостаточность органов и тканей, возникшую в результате патологического процесса. Общепринятого определения тяжести болезни в настоящее время нет. Одни исследователи рассматривают ее как модификатор активности и включают в оценку активности (при наличии признаков болезни, требующих терапии, фиксированных функциональных ограничений), другие приравнивают к оценке прогноза. Наконец, понятие тяжести заболевания применяют для обозначения общего воздействия болезни на функцию органов и систем в данное время, включая обратимые (активность) и необратимые (повреждение) параметры болезни [4, 18]. В настоящее время ни одна из существующих систем оценки активности забо-

левание не является общепринятой. Отсутствие «золотого стандарта» объясняется неоднородностью подходов к оценке активного органного поражения, возможностью существования скрытых изменений [2–4, 14–18].

Анализ полученных данных позволил определить клинические признаки, коррелирующие с отдельно взятыми параметрами активности ИЛП. Такое деление ИЛП по степени активности представляется в какой-то мере условным и во многом зависит не только от наличия тех или иных клинико-лабораторных параметров болезни, но и от опыта врача. Следует подчеркнуть, что термин «активность ИЛП» подразумевает обратимые нарушения, в то время как необратимые изменения рассматриваются как повреждение.

Выводы. Таким образом, предложенный нами ИА позволяет определять:

- симптомы, связанные только с активностью ИЛП, а не с повреждением, инфекцией, тромбозом (в отсутствие воспалительного процесса) или другими состояниями;
- симптомы ИЛП, имевшие место в течение 6 мес до момента обследования;
- терапию ИЛП (препараты, их дозы, схемы лечения и т. п.).

При трудностях дифференциации проявлений ИЛП от других заболеваний решение принимает врач, основываясь на своем опыте и балансе вероятностей.

Предложенный ИА ИЛП имеет определенные ограничения, обусловленные редкостью патологии и отсутствием валидированных инструментов для оценки изменений патологического процесса. Требуются дальнейшие исследования и, возможно, поиск новых параметров активности ИЛП для включения их в ИА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вербенка ЕВ, Беленький ГБ. К клинико-морфологической характеристике болезни Вебера–Крисчена. Вестник дерматологии и венерологии. 1971;(2):14–21. [Verbenka EV, Belen'kii GB. To the clinical and morphological characteristics of Weber-Christian disease. *Vestnik dermatologii i venereologii*. 1971;(2):14–21. (In Russ.)].
2. Клюквина НГ, Асеева ЕА, Ломанова ГВ и др. Индекс тяжести у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):410–6. [Klyukvina NG, Aseeva EA, Lomanova GV, et al. Severity index in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):410–6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-410-416
3. Олюнин ЮА. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. Современная ревматология. 2014;8(2):15–20. [Olyunin YuA. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis: recommendations and practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):15–20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-15-20
4. Старовойтова МН, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Использование международного индекса для оценки активности системной склеродермии. Современная ревматология. 2013;7(1):34–40. [Starovoitova MN, Anan'eva LP, Koneva OA, et al. Use of the international systemic sclerosis activity index. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(1):34–40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2365
5. Laperuta P, Napolitano F, Di Crescenzo RM, et al. Idiopathic pleural panniculitis with recurrent pleural effusion not associated with Weber-Christian disease. *Open Med (Wars)*. 2016 Nov 19;11(1):394–398. doi: 10.1515/med-2016-0071. eCollection 2016.
6. Platsidaki E, Kotsafti O, Kouris A, et al. Pfeifer-Weber-Christian disease during pregnancy successfully treated with corticosteroids. *Indian J Dermatol*. 2016 Sep-Oct;61(5):581. doi: 10.4103/0019-5154.190136.
7. Wang Y, Zhao J, Ji LL, et al. Weber-Christian disease present with lung nodules dramatically improved with corticosteroid therapy: one case report and literature review. *Int J Rheum Dis*. 2015 Jul 29. doi: 10.1111/1756-185X.12620. [Epub ahead of print]
8. Panush RS, Yonker RA, Dlesk A, et al. Weber-Christian disease. Analysis of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1985 May;64(3):181–91.
9. White JW, Winkelmann RK. Weber-Christian panniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Jul;39(1):56–62.
10. Егорова ОН, Белов ВС, Раденска-Лоповок СГ и др. Дифференциальная диагностика панникулита. Врач. 2014;(11):14–9. [Egorova ON, Belov BS, Radenska-Lopovok SG, et al. Differential diagnosis of panniculitis. *Vrach*. 2014;(11):14–9. (In Russ.)].
11. Мурадян РИ, Панченков НР. Экстренная помощь при ожогах. Москва: Медицина;1983. С. 63–4. [Murazyan RI, Panchenkov NR. *Ekstrennaya pomoshch' pri ozhogakh* [Emergency care for burns]. Moscow: Meditsina;1983. P. 63–4.]
12. Metha R, Gahlot GP, Das P, et al. Sclerosing mesenteric panniculitis in a young patient: common cause of diagnostic dilemma and treatment refractoriness. *Acta Gastroenterol Belg*. 2016 Apr-Jun;79(2):254–6.
13. Le Corguille M, Levy P, Nahon S, et al. Weber-Christian syndrome due to pancreaticomesenteric fistula secondary to acute alcoholic pancreatitis: treatment with pancreatic sphincterotomy alone. *Gastroenterol Clin Biol*.

2003 Jun;27(6-7):660-2.

14. Nossent JC. Course and prognostic value of systemic lupus erythematosus disease activity index in black Caribbean patients.

Semin Arthritis Rheum. 1993 Aug;23(1):16-21.

15. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical prac-

tice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Feb;42(2):244-57. doi: 10.1093/rheumatology/keg072

16. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S100-8.

17. Valentini G, Silman AJ, Veale D.

Assessment of disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3 Suppl 29):S39-41.

18. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3 Suppl 29):S42-6.

Поступила 15.09.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом с коморбидной патологией

Князева А.К., Комарова Е.Б., Блудова Н.Г.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск
91045, Луганск, Квартал 50-летия Обороны Луганска, 1г

Ревматоидный артрит (РА) и субклиническая гипотиреодная дисфункция (СГТД) имеют тесные патогенетические взаимосвязи, синергизм которых усугубляет клиническое течение и повышает риск развития висцеральных осложнений.

Цель исследования — изучить особенности ультразвуковых показателей эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных РА с СГТД.

Пациенты и методы. 139 больных РА были разделены на группы: I группа — 48 пациентов с РА, II группа — 91 больной РА в сочетании с СГТД. Выявление ультразвуковых показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса проводилось с помощью УЗИ сосудов в соответствии с международным руководством на аппарате ESAOTE MyLAB40.

Результаты и обсуждение. Исследование эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса установило наличие ЭД у всех обследованных больных РА, которая усиливалась с нарастанием степени активности РА и длительности заболевания. У больных РА с наличием СГТД отмечаются более значимые нарушения ультразвуковых показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и степени ЭД, нарастающие с увеличением длительности и активности заболевания. Раннее выявление и коррекция коморбидной патологии у пациентов с РА будут способствовать снижению сердечно-сосудистого риска и улучшению качества жизни.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; эндотелиальная дисфункция; коморбидность; ультразвуковая доплерография.

Контакты: Антонина Константиновна Князева; antonina-vifanskaya@yandex.ru

Для ссылки: Князева АК, Комарова ЕБ, Блудова НГ. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом с коморбидной патологией. Современная ревматология. 2017;11(4):25–29.

Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and comorbidity

Knyazeva A.K., Komarova E.B., Bludova N.G.

*Saint Luke Lugansk State Medical University, Lugansk
1g, 50 Years of Lugansk Defense Quarter, Lugansk 91045*

Rheumatoid arthritis (RA) and subclinical hypothyroidism (SHT) have close pathogenetic relationships, the synergism of which worsens the clinical course and increases the risk of visceral complications.

Objective: to study the ultrasound parameters of endothelial dysfunction (ED) in patients with RA concurrent with SHT.

Patients and methods: 139 patients with RA were divided into two groups: 1) 48 patients with RA; 2) 91 patients with RA concurrent with SHT. The ultrasound parameters of endothelial regulation of vascular tone were determined by intravascular ultrasonography using an ESAOTE MyLAB40 apparatus in accordance with the international guideline.

Results and discussion. The study of endothelial regulation of vascular tone established that all the examinees with RA had ED that increased with the higher degree of activity and longer duration of RA. Patients with RA in the presence of SHT had more significant abnormalities in the ultrasound parameters of endothelial regulation of vascular tone and in the degree of ED, which increased with the longer duration and higher activity of the disease. The early detection and correction of comorbidity in patients with RA will reduce cardiovascular risk and improve quality of life.

Keywords: rheumatoid arthritis; endothelial dysfunction; comorbidity; Doppler ultrasound.

Contact: Antonina Konstantinovna Knyazeva; antonina-vifanskaya@yandex.ru

For reference: Knyazeva AK, Komarova EB, Bludova NG. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and comorbidity. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):25–29.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-25-29>

В настоящее время очень актуальна проблема коморбидной патологии внутренних органов, что обусловлено высокой распространенностью самых разных заболеваний и их тесными патогенетическими взаимосвязями. Синергизм повреждающего действия отдельных патологических состояний значительно изменяет клиническую картину каждого из них, осуществляя неблагоприятное воздействие на организм в целом. Все это создает трудности как при постановке клинического диагноза, так и при

проведении лечения и медицинской реабилитации таких пациентов [1].

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [2]. В настоящее время доказано, что ведущей причиной снижения ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с РА являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [3]. Увеличение кардиоваскулярного риска у пациентов с РА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Характеристика обследованных больных РА по группам сравнения

Показатели	I группа (n=48)	II группа (n=91)
Пол, n (%): женщины мужчины	41 (85) 7 (15)	82 (90) 9 (10)
Возраст, годы, M±δ	45,7±8,1	49,3±5,2
Длительность РА, годы, M±δ	9,42±4,7	8,09±3,6
Длительность РА, n (%): <2 лет 2–5 лет >5 лет	17 (35) 20 (42) 11 (23)	20 (22) 44 (48) 27 (30)
РФ-позитивность, n (%)	33 (68)	63 (70)
DAS28, M±δ	4,67±1,8	4,7±1,67
DAS28, n (%): высокий (DAS28 >5,1) умеренный (>3,2 DAS28 ≤5,1) низкий (DAS28 ≤3,2)	9 (19) 29 (60) 10 (21)	14 (15) 58 (64) 19 (21)
Метотрексат, n (%)	41 (85)	82 (90)
Лефлуномид, n (%)	8 (17)	21 (23)
Сульфасалазин, n (%)	2 (4)	4 (4)
НПВП, n (%)	21 (44)	56 (62)

Примечание. РФ – ревматоидный фактор; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

связано с увеличением прогрессирующего атеросклеротического сосудистых поражений за счет аутоиммунных механизмов, лежащих в основе патогенеза РА и атеросклероза [4]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) сегодня рассматривается как предиктор ССЗ и является одним из диагностических критериев раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов [5]. Аутоиммунный воспалительный процесс при РА влияет на сосудистый эндотелий, что способствует возникновению кардиоваскулярных осложнений и повышению смертности пациентов с РА, при этом атеросклеротические изменения и ЭД наблюдаются даже на ранних стадиях РА [6] и ухудшают течение основного заболевания. Для пациентов с тяжелым системным воспалительным процессом характерен повышенный риск кардиоваскулярной летальности. Предполагается, что одной из причин развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных РА является не активность заболевания на момент исследования, а уровень хронического ревматоидного воспаления, который повышен даже при «низкой» активности заболевания [7].

Субклиническая гипотиреоидная дисфункция (СГТД) – это состояние, при котором выявляются повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и нормальный уровень тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) [8]. Данная патология может дебютировать большим количеством синдромов, выраженность и сочетание которых варьируемы и неспецифичны, так как дефицит тиреоидных гормонов приводит к снижению скорости окислительно-восстановительных реакций, активности анаболических и катаболических процессов, накоплению продуктов обмена и как следствие – к функциональным и органическим нарушениям сердечно-

сосудистой, нервной, пищеварительной и других систем [9]. Особый интерес вызывает влияние СГТД на развитие и течение ССЗ. Повышение уровня ТТГ сопровождается ростом содержания атерогенных фракций липидов, что способствует развитию и прогрессированию атеросклероза. Выявлено, что риск ССЗ и смертности коррелировал с уровнем ТТГ [10].

У женщин с РА клинический гипотиреоз наблюдается в три раза чаще, чем у женщин в общей популяции, и связан с 4-кратно более высоким риском ССЗ независимо от традиционных факторов риска [11]. Также известно, что сопутствующая СГТД увеличивает уровни провоспалительных цитокинов и толщину комплекса интима–медиа (КИМ) у больных РА [12]. Наличие СГТД способствует прогрессирующему развитию ЭД, связанной с дислипидемией и хроническим системным воспалением, которая приводит к возникновению ССЗ у больных РА, и так имеющих высокий кардиоваскулярный риск.

В связи с этим выявление общих механизмов развития ЭД и ее особенностей у больных РА с СГТД является актуальной задачей современной медицины в целом и ревматологии в частности.

Цель исследования – изучить особенности ультразвуковых показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных РА с СГТД.

Пациенты и методы. В условиях ревматологического отделения Луганской республиканской клинической больницы было обследовано 139 больных РА (верификация диагноза согласно критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги – ACR/EULAR – 2010 г.), среди обследованных было выделено две группы: I группа состояла из 48 пациентов с РА, II группа – из 91 больного РА с наличием СГТД. Клиническая характеристика пациентов по группам представлена в табл. 1. Как видно из таблицы, выделенные группы больных были однородны и ранжированы по основным клиническим показателям и базисной терапии ($p>0,05$).

Выявление ЭД проводилось с помощью УЗИ сосудов в соответствии с международным руководством на аппарате ESAOTE MyLAB40 (Нидерланды, 2008), с использованием линейного датчика 7–14 МГц. Регистрировали следующие показатели: внутренний диаметр общей сонной артерии (ОСА) и плечевой артерии (ПА), толщину КИМ в миллиметрах, скоростные показатели кровотока в ПА в сантиметрах в секунду. Рассчитывали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД); эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНВД) после приема нитроглицерина по формулам. Прирост диаметра ПА в ответ на манжеточную пробу на 7,5–9,9% относится к I (легкой) степени ЭД, на 3,0–7,5% – к II (средней) степени тяжести ЭД, на 2,0–3,0% – к III (тяжелой) степени и вазоспазм – к IV степени тяжести [13].

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Для стандартизации результатов пробы ЭЗВД вычисляли коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (К). Этот коэффициент позволяет учитывать степень проявления реакции дилатации в зависимости от силы гемодинамического удара. Критериями вазомоторной ЭД считали отсутствие прироста диаметра ПА в ответ на реактивную гиперемиию более чем на 10% или появление парадоксальной вазоконстрикции; снижение коэффициента чувствительности ПА к напряжению сдвига $<0,59$.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено этическим комите-

Таблица 2. Показатели состояния функции эндотелия в группах сравнения

Показатели	I группа (n=48)	II группа (n=91)	p
D ₀ , см	3,8 [3,7; 3,9]	3,9 [3,7; 4,2]	0,16
D ₁ , см	4,3 [4,1; 4,5]	4,3 [4,0; 4,5]	0,83
D ₂ , см	4,5 [4,3; 4,7]	4,5 [4,2; 4,7]	0,09
V ₀ , см/с	55,6 [52,6; 61,1]	52,6 [44,2; 58,2]*	0,002
V ₁ , см/с	76,1 [71,6; 79,6]	70,8 (62,6; 76,6)*	$<0,001$
ЭЗВД, %, M±δ	10,6±2,1	8,3±3,0*	$<0,001$
ЭНВД, %, M±δ	15,4±1,5	12,9±3,8*	$<0,001$
КИМ, мм	0,73 [0,71; 0,79]	0,97 [0,95; 1,0]*	$<0,001$
К	0,45 [0,34; 0,71]	0,26 [0,18; 0,46]*	0,002

Примечание. * – различия между аналогичными показателями в группах сравнения достоверны. Данные представлены в виде: Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иное.

Таблица 3. Распределение больных по степени ЭД, n (%)

Показатели	I группа (n=48)	II группа (n=91)	Статистические различия	
			χ^2	p
ЭД 0	9 (19)	12 (13)	0,07	0,79
ЭД I	24 (50)	31 (34)	2,7	0,1
ЭД II	13 (27)	43 (47)	4,51	0,03
ЭД III	2 (4)	5 (6)	0	0,9

том ГУ ЛГМУ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных результатов проводили в системе Statistica, версия 8.0 (StatSoft, США). Использовались непараметрические методы: медиана (Ме) нижний и верхний квартили [25-й; 75-й перцентили], тест Манна–Уитни (Z), Краскела–Уоллисса (KW), χ^2 . Достоверным считался результат при $p < 0,05$.

Результаты. При исследовании эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса в обеих группах больных установлено наличие нарушений (табл. 2): уменьшение показателей ЭЗВД и ЭНВД, коэффициента К в отношении нормативных показателей, в соответствии с которыми ЭЗВД ПА $\geq 10\%$, а ЭНВД ПА $\geq 15\%$. Однако уменьшение показателей ЭЗВД и ЭНВД во 2-й группе было достоверно больше, чем в 1-й группе ($Z=4,5$, $p < 0,001$ в обоих случаях).

Также увеличение показателя толщины КИМ во 2-й группе было больше чем в 1-й группе ($Z=9,7$; $p < 0,001$). Отмечалось достоверное снижение коэффициента К у больных обеих групп по сравнению с КГ (1,1 [0,7; 3,3]; $p < 0,001$), но более низким он был во 2-й группе ($Z=3,6$; $p < 0,001$).

При распределении больных в зависимости от степени ЭД (табл. 3) было установлено, что ЭД отсутствовала у небольшого числа больных в обеих группах. ЭД легкой степени тяжести чаще встречалась в 1-й группе больных (50%), но разница со 2-й группой (34%) была статистически недостоверной. ЭД средней степени тяжести достоверно преобладала во 2-й группе больных ($p < 0,05$), а ЭД тяжелой степени одинаково редко встречалась в обеих группах наблюдения.

Следует отметить, что уменьшение показателей ЭЗВД, ЭНВД и коэффициента К по мере увеличения степени активности РА отмечалось в обеих группах сопоставления (табл. 4). При низкой степени активности различия были достоверны только по показателю ЭЗВД: он был ниже во 2-й группе ($p < 0,01$), чем в 1-й группе. При умеренной степени активности различия были достоверны по всем изучаемым показателям, с выраженным снижением их во 2-й группе ($p < 0,001$). При высокой степени активности также ухудшение показателей преобладало во 2-й группе больных, но с меньшей статистической достоверностью ($p < 0,05$).

Показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса в зависимости от длительности РА у обследованных больных представлены в табл. 5. Следует отметить, что с увеличением длительности РА отмечается ухудшение показателей в обеих группах сравнения. При длительности РА < 2 лет в обеих группах отмечалось снижение показателя ЭЗВД и коэффициента К, разница между группами была недостоверной. При длительности РА 2–5 лет показатели ЭЗВД и ЭНВД были достоверно ниже во 2-й группе ($p < 0,01$). При длительности РА > 5 лет достоверная разница зафиксирована только в снижении ЭНВД ($p < 0,05$), хотя наблюдалась тенденция к большему уменьшению показателей ЭЗВД и коэффициента К во 2-й группе, но различия были недостоверны.

Проведенный дисперсионный анализ выявил влияние наличия СГТД на ухудшение показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных РА. Коэффициент Краскела–Уоллисса (KW) составлял для показателя ЭЗВД –

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 4. Показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса в группах сравнения в зависимости от степени активности РА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	I группа (n=48)	II группа (n=91)	Статистические различия	
			Z	p
Низкая	n=9	n=14		
ЭЗВД	13,9 [11,5; 14,1]	9,8 [7,9; 12,8]	2,83	0,004
ЭНВД	16,2 [16,1; 18,8]	15,9 [10,5; 16,7]	1,45	0,15
К	0,77 [0,44; 0,92]	0,48 [0,23; 0,88]	1,63	0,10
Умеренная	n=29	n=58		
ЭЗВД	10,5 [9,3; 11,3]	8,3 [6,7; 9,3]	3,37	<0,001
ЭНВД	15,3 [14,3; 15,7]	12,7 [10,5; 14,7]	3,38	<0,001
К	0,46 [0,33; 0,57]	0,27 [0,18; 0,44]	2,71	0,007
Высокая	n=10	n=19		
ЭЗВД	10,4 [8,1; 10,7]	6,4 [4,5; 9,3]	2,43	0,01
ЭНВД	15,1 [14,9; 16,3]	10,9 [7,5; 13,9]	2,43	0,01
К	0,36 [0,22; 0,62]	0,21 [0,12; 0,26]	2,02	0,04

Таблица 5. Показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса в группах сравнения в зависимости от длительности РА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	I группа (n=48)	II группа (n=91)	Статистические различия	
			Z	p
<2 лет	n=17	n=20		
ЭЗВД	10,8 [9,6; 13,1]	9,8 [9,3; 11,9]	1,32	0,19
ЭНВД	15,4 [15,0; 16,2]	15,9 [12,0; 16,7]	0,67	0,5
К	0,49 [0,43; 0,77]	0,53 [0,35; 0,76]	0,44	0,65
2–5 лет	n=20	n=44		
ЭЗВД	10,5 [9,4; 11,8]	8,1 [6,7; 10,7]	2,95	0,003
ЭНВД	15,3 [14,7; 16,3]	12,9 [10,9; 16,7]	2,71	0,007
К	0,45 [0,28; 0,71]	0,26 [0,20; 0,46]	1,7	0,08
>5 лет	n=11	n=27		
ЭЗВД	9,3 [6,8; 10,8]	6,8 [4,5; 9,1]	1,83	0,06
ЭНВД	14,3 [13,6; 15,9]	10,9 [7,9; 13,5]	2,19	0,03
К	0,31 [0,24; 0,45]	0,21 [0,13; 0,31]	1,65	0,09

13,8 (p<0,001), для ЭНВД – 14,5 (p<0,001), для коэффициента К – 10,2 (p=0,001).

Обсуждение. Таким образом, исследование эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса установило у всех больных РА наличие ЭД, которая усиливалась с нарастанием степени активности РА и длительности заболевания, что подтверждает ряд других работ [3, 5–7]. Аутоиммунное воспаление способствует отложению липидов в сосудистой стенке, имеет существенное патогенетическое значение в «дестабилизации» атеросклеротической бляшки и тем самым в развитии атеротромботических осложнений [14]. По данным патоморфологического исследования коронарных артерий больных РА отмечены низкий процент критических стенозов, но при этом высокая частота ранимых бляшек и более выраженные признаки воспаления сосудистой стенки [15].

По некоторым данным, раннее развитие атеросклероза при РА также связано с побочными эффектами противовоспалительной терапии, в основном применением глюкокортикоидов и НПВП [16]. В настоящее время доказан кардиопротективный эффект метотрексата, основанный на его противовоспалительном, антиатерогенном и цитопротективном действии [17]. Несмотря на терапию метотрексата в качестве базисного препарата, у обследованных пациентов ЭД нарастает с увеличением длительности РА. Возможно, это связано с негативным влиянием ряда других факторов,

таких как возраст, курение, неправильная тактика лечения, наличие коморбидной патологии.

У больных РА с наличием СГТД выявлено более значимое снижение ЭЗВД, ЭНВД и коэффициента К, нарастающее при увеличении длительности и активности РА. Это может быть следствием нарушения секреции тиреоидных гормонов при СГТД, так как доказано, что даже незначительные изменения в концентрациях гормонов щитовидной железы отрицательно влияют на сердечно-сосудистую систему посредством дислипидемии, ЭД, изменения артериального давления и прямого действия тиреоидных гормонов на миокард [18]. С помощью инструментальных методов обследования больных СГТД выявлена корреляция повышенного уровня ТТГ и диастолической дисфункции, уменьшенного напряжения левого желудочка в систолу, увеличения периферического сопротивления сосудов, ЭД [8].

Развитие ССЗ при СГТД связано не только с дислипидемией, оно может быть опосредовано хроническим воспалением. Тиреоидные гормоны могут стимулировать продукцию фактора некроза опухоли α [19], С-реактивного белка (СРБ) и факторов роста [20], у пациентов с СГТД были обнаружены повышенная СОЭ и высокие уровни СРБ в крови [11]. Также установлено, что при длительно существующей СГТД отмечаются биохимические и иммунологические признаки вялотекущего сосудистого воспаления [21], что, безусловно, является фактором риска развития атероскле-

роза и усиления тяжести ЭД. Непосредственно дефицит гормонов щитовидной железы увеличивает окислительный стресс, уменьшает продукцию оксида азота и увеличивает активацию тромбоцитов, что приводит к ЭД и развитию атеросклероза [11].

Таким образом, наличие СГТД у пациентов с РА усиливает активность заболевания, ухудшает ЭД и повышает кардиоваскулярный риск. Раннее выявление и коррекция СГТД у пациентов с РА будут способствовать улучшению прогноза и качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362-5 [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365.
2. Насонов ЕЛ. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 345с. [Nasonov EL. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical recommendations]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 345p.].
3. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):1-10. doi: 10.1186/ar2383
4. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Рекомендации по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). Современная ревматология. 2010;4(1):7-11 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Recommendations for reducing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis (based on the recommendations of the EULAR). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(1):7-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-579.
5. Глазун ЛО, Оттева ЭН, Зеленева НВ. Особенности изменений сосудистого русла у больных ревматоидным артритом, взаимосвязь изменений с функциональным состоянием эндотелия. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2009;2:102-10 [Glazun LO, Otteva EN, Zeleneva NV. Features of changes in the vascular bed in patients with rheumatoid arthritis, the relationship of changes with the functional state of the endothelium. *Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2009;2:102-10 (In Russ.)].
6. Новикова ДС, Попкова ТВ, Кириллова ИГ и др. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):24-31 [Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: preliminary data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):24-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-24-31.
7. Aubry MC, Kremers MH, Reinalda MC, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34:937-42.
8. Шестакова ТП. Субклинический гипотиреоз – современный взгляд на проблему. Русский медицинский журнал. 2016;24(1):6-8 [Shestakova TP. Subclinical hypothyroidism – a modern view of the problem. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2016;24(1):6-8 (In Russ.)].
9. Теплова ЛВ, Еремеева АВ, Байкова ОА, Суворова НА. Ревматические проявления гипотиреоза. Современная ревматология. 2017;11(2):47-53. [Teplova LV, Ereemeeva AV, Baykova OA, Suvorova NA. Rheumatic manifestations of hypothyroidism. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):47-53 (In Russ.)].
10. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304(12):1365-74. doi: 10.1001/jama.2010.1361
11. Raterman HG. Rheumatoid Arthritis: The link between thyroid dysfunction, cardiovascular disease and B cell targeting. Netherlands: Monnickendam; 2013. 198 p.
12. Türemen EE, Cetinarslan B, Sahin T, et al. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J*. 2011;58(5):349-54. doi: 10.1507/endocrj.K10E-333
13. Лелюк ВГ, Лелюк СЭ. Ультразвуковая оценка состояния периферической артериальной системы в норме и при патологии. Методическое руководство. Москва; 2005. 40 с. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. *Ul'trazvukovaya otsenka sostoyaniya perifericheskoi arterial'noi sistemy v norme i pri patologii. Metodicheskoe rukovodstvo* [Ultrasonic assessment of the peripheral arterial system in normal and pathological conditions. Methodical guidance]. Moscow; 2005. 40 p.].
14. Teir J, Koduri G, Meadows A. An audit of recording cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in centres in East Anglia and the South East. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1252-4. doi: 10.1093/rheumatology/ken232.
15. Dhingra S, Bansal MP. Attenuation of LDL receptor gene expression by selenium deficiency during hypercholesterolemia. *Mol Cell Biochem*. 2006;282:75-82. doi: 10.1007/s11010-006-1266-1.
16. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004;141:764-70. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00007.
17. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: new facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433.
18. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):39-55. doi: 10.1038/nrcardio.2016.174.
19. Hase H, Ando T, Eldeiry L, et al. TNF- α mediates the skeletal effects of thyroid-stimulating hormone. *PNAS*. 2006;103(34):12849-54. doi: 10.1073/pnas.0600427103.
20. Arpacı D, Karakece E, Tocoglu AG, et al. Endocan, TGF-beta, and ADMA as Risk Factors for Endothelial Dysfunction and Possible Vascular Disease in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Ann Clin Lab Sci*. 2016;46(6):601-7.
21. Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J*. 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx050.

Поступила 31.07.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Оценка эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом пациентов с системной формой ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного наблюдения

Костик М.М., Исупова Е.А., Чикова И.А., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Снегирева Л.С.,
Калашникова О.В., Часнык В.Г.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) пациентов с системной формой ювенильного идиопатического артрита (сЮИА).

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование было включено 48 детей с активным течением сЮИА, которым терапия ТЦЗ была инициирована в связи с отсутствием эффекта от применения различных противоревматических препаратов. Изучались динамика основных показателей активности сЮИА, а также возможность достижения ремиссии в соответствии с критериями С. Wallace 2004 г.

Результаты и обсуждение. Основные демографические параметры исследованной группы (Ме [25-й; 75-й перцентили]): возраст пациентов – 9,9 [5,0; 12,7] года, продолжительность терапии ТЦЗ – 27,0 [5,9; 89,7] мес. Ремиссия была достигнута у 40 (83,3%) пациентов, медиана достижения ремиссии составила 138,5 [56,0; 255,0] дня. Пациенты, достигшие ремиссии, имели более легкое течение сЮИА: реже отмечались гепатоспленомегалия, поражения легких и сердца, синдром макрофагальной активации. Также они имели исходно более высокий уровень гемоглобина и более низкие значения СОЭ, уровни лейкоцитов, гранулоцитов, С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ферритина. Основными предикторами достижения ремиссии, оцененными при помощи анализа чувствительности и специфичности, а также регрессионных моделей Cox, были уровень СРБ $\leq 82,0$ мг/л [отношение шансов (ОШ) – 7,9; относительный риск (ОР) – 1,17], СОЭ ≤ 32 мм/ч (ОШ – 17,0; ОР – 0,85), уровни ферритина ≤ 273 нг/мл (ОШ – 56,5; ОР – 2,6), гемоглобина > 113 г/л (ОШ – 17,0; ОР – 1,33), ЛДГ ≤ 676 Ед/л (ОШ – 113,6; ОР – 3,2), тромбоцитов $> 335 \cdot 10^9$ /л (ОШ – 5,0; ОР – 2,5), снижение уровня лейкоцитов через 2 нед после первой инфузии более чем на 11% (ОШ – 13,0; ОР – 6,0) и гранулоцитов – более чем на 12% (ОШ – 14,0; ОР – 4,7).

Выводы. Дети с менее тяжелыми вариантами течения сЮИА быстрее достигали ремиссии во время терапии ТЦЗ. Мужской пол, высокая воспалительная активность, предшествующая глюкокортикоидная терапия, длительные сроки достижения ремиссии, а также отклонения в режиме дозирования ТЦЗ были основными факторами обострения сЮИА.

Ключевые слова: системный ювенильный идиопатический артрит; интерлейкин 6; тоцилизумаб; ремиссия.

Контакты: Михаил Михайлович Костик; kost-mikhail@yandex.ru

Для ссылки: Костик ММ, Исупова ЕА, Чикова ИА и др. Оценка эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом пациентов с системной формой ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного наблюдения. Современная ревматология. 2017;11(4):30–39.

Evaluation of the efficiency and safety of tocilizumab therapy in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: results of a retrospective follow-up

Kostik M.M., Isupova E.A., Chikova I.A., Dubko M.F., Masalova V.V., Snegireva L.S., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G.

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100

Objective: to study the efficiency and safety of tocilizumab (TCZ) therapy in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA).

Patients and methods. The retrospective study included 48 children with active sJIA in whom TCZ therapy was initiated because of the inefficiency of using different anti-rheumatic drugs. The investigators studied the time course of changes in the main indicators of sJOA activity, as well as the possibility of achieving remission in accordance with the Wallace criteria (2004).

Results and discussion. The main demographic characteristics of the study group (median [25th and 75th percentiles]) included the age of the patients (9.9 [5.0; 12.7] years) and the duration of TCZ therapy (27.0 [5.9; 89.7] months). 40 (83.3%) patients achieved remission; the median of its achievement was 138.5 [56.0; 255.0] days. The patients who had achieved remission had milder sJOA: hepatosplenomegaly, pul-

monary and cardiac involvements, and macrophage activation syndrome were less frequently observed. At baseline, they also had higher hemoglobin values and a lower erythrocyte sedimentation rate, and decreased levels of leukocytes, granulocytes, C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH) and ferritin. The main predictors for achieving remission, which were estimated using the analysis of sensitivity and specificity, as well as Cox regression models, were CRP ≤ 82.0 mg/l (OR – 7.9; HR – 1.17); ESR ≤ 32 mm/h (OR – 17.0; HR – 0.85), ferritin ≤ 273 ng/ml (OR – 56.5; HR – 2.6), hemoglobin >113 g/l (OR – 17.0; HR – 1.33), LDH ≤ 676 U/l (OR – 113.6; HR – 3.2), platelets $>335 \cdot 10^9/l$ (OR – 5.0; HR – 2.5), and a decline in white blood cells two weeks after the first infusion by more than 11% (OR – 13.0; HR – 6.0) and in granulocytes by more than 12% (OR – 14.0; HR – 4.7).

Conclusion. Children with a less severe course of sJIA more promptly reached remission during TCZ therapy. Male gender, high inflammatory activity, previous glucocorticoid therapy, long time to achieve remission, and TCZ dosing regimen deviations were the main factors for an exacerbation of sJIA.

Male sex, signs of the high disease activity, preceding CS treatment, long time to achievement of inactive disease and treatment protocol deviations increased risk of sJIA flare.

Keywords: systemic juvenile idiopathic arthritis; interleukin-6; tocilizumab; remission.

Contact: Mikhail Mikhailovich Kostik; kost-mikhail@yandex.ru

For reference: Kostik MM, Isupova EA, Chikova IA, et al. Evaluation of the efficiency and safety of tocilizumab therapy in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: results of a retrospective follow-up. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11 (4):30–39.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-30-39>

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) является одной из самых тяжелых форм ювенильного артрита, которая часто требует назначения терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) по причине резистентности к терапии глюкокортикоидами (ГК) и другими противоревматическими препаратами, а также в случаях развития нежелательных явлений, обусловленных терапией ГК [1]. В основе патогенеза сЮИА лежит неконтролируемая гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 β и ИЛ6 [2, 3]. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии ревматологов (ACR) 2013 г. блокада цитокинов рассматривается в качестве первой или второй линии терапии в зависимости от особенностей течения заболевания [4].

В настоящее время в мире существуют две основные стратегии в лечении сЮИА – блокада ИЛ1 и ИЛ6 [5–7]. Несмотря на одинаковый профиль эффективности и безопасности, в последних рекомендациях ACR блокатор ИЛ6 тоцилизумаб (ТЦЗ) в большинстве случаев признан препаратом второй линии терапии после блокатора ИЛ1 анакинры. В целом ряде стран блокаторы ИЛ1 по-прежнему являются малодоступными либо вообще недоступными, и именно в таких условиях блокатор ИЛ6 является основным биологическим препаратом для лечения сЮИА. При сравнении уровней доказательности эффективности анакинры и ТЦЗ следует отметить, что эффективность анакинры была показана в небольших исследованиях, соответствующих уровню доказательности «В» в соответствии с Оксфордской шкалой [4], тогда как эффективность ТЦЗ, моноклональных антител к рецептору ИЛ6 была наглядно продемонстрирована в контролируемых многоцентровых исследованиях, соответствующих уровню доказательности «А». Тем не менее экспертами ACR ТЦЗ рекомендован в качестве второй линии биологической терапии при неэффективности анакинры. Вопрос о том, какой препарат выбрать в качестве первой линии терапии у больных сЮИА – анакинру или ТЦЗ, – остается открытым и требует дальнейшего изучения [4]. В России основным ГИБП, используемым для лечения сЮИА, является ТЦЗ, в отношении которого в ряде центров накоплен уже более чем 5-летний опыт применения [8–10].

Целью нашего исследования было изучение эффективности и безопасности терапии ТЦЗ у больных сЮИА.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование включено 48 пациентов с активным сЮИА, устойчивым к терапии ГК, метотрексатом (МТ), циклоспорином А (ЦсА) и их комбинациями. ТЦЗ назначался детям внутривенно, каждые 2 нед, в дозе 12 мг/кг, если масса тела была <30 кг, и 8 мг/кг, если масса тела была ≥ 30 кг. Оценивали динамику таких клинических симптомов и лабораторных показателей, как наличие и частота лихорадки, гепатоспленомегалии, серозитов, экзантемы, лимфаденопатии, синдрома активации макрофагов (САМ), а также числа активных суставов, уровней гемоглобина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), числа лейкоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов. Использовали диагностические критерии САМ, разработанные группой профессора A. Ravelli [11] и нашей исследовательской группой [12]. Определяли уровень гранулоцитов в течение 1-й и 2-й недель после первого введения ТЦЗ. Эффективность ТЦЗ оценивали по изменению наиболее значимых симптомов, уменьшению объема сопутствующей противоревматической терапии, времени и возможности наступления ремиссии в соответствии с критериями C. Wallace и соавт. 2004 г. [13]. Олигоартикулярный вариант течения сЮИА устанавливался при наличии <5 активных суставов, а полиартикулярный – при наличии ≥ 5 активных суставов до начала терапии ТЦЗ.

Статистический анализ. Использовали методы описательной статистики (определяли медиану и интерквартильный размах), критерий χ^2 , точный критерий Фишера; для сравнения двух групп применяли тест Манна–Уитни. Также осуществляли анализ специфичности и чувствительности, ROC-анализ (определение отрезных значений, чувствительности, специфичности и AUC – area under the curve – площади под кривой).

Описательные статистические данные были представлены медианой и интерквартильными диапазонами [25-й; 75-й перцентили] для количественных переменных и в виде процентов для категориальных переменных. Мы использовали критерий Манна–Уитни (U-test) для сравнения количественных переменных в двух группах и критерий χ^2 для сравне-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

ния качественных данных или точный критерий Фишера в случае, если ожидаемая частота была <5 . Способность каждого параметра дискриминировать каждую из групп устанавливали при помощи анализа специфичности и чувствительности, ROC-анализа (определение отрезных значений при помощи AUC-теста с 95% доверительным интервалом – ДИ), использовали расчет отношения шансов (ОШ) для определения диагностической ценности каждого признака. Для лабораторных показателей мы использовали AUC–ROC-анализ с 95% ДИ. Анализ выживаемости с достижением статуса «неактивное заболевание» и обострений как интересующего события проводился при помощи метода Каплана–Мейера. Кривые выживаемости сравнивались с помощью log-rank теста. Факторы, связанные со временем достижения ремиссии и обострений, были оценены при помощи регрессионных моделей Cox. Для анализа данных были использованы пакеты статистических программ Statistica (версия 10.0, StatSoft Corporation, США), Biostat, MedCalc. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

Результаты. Демографические характеристики представлены в табл. 1. Следует отметить, что некоторые параметры активности сЮИА изменились под влиянием заболевания, предшествующей и сопутствующей терапии по сравнению со значениями в дебюте заболевания.

В процессе лечения ТЦЗ у 40 из 48 (83,3%) пациентов была достигнута ремиссия, что послужило поводом для отмены сопутствующей терапии ГК, МТ и ЦсА; 25%, 50% и 75% кумулятивная способность достижения ремиссии составила 63, 143 и 289 дней соответственно (рис. 1). ГК обычно отменяли полностью в течение 3–4 мес от момента начала терапии ТЦЗ, у 25% больных терапия системными ГК продолжалась ≥ 522 дней (рис. 2). Для достижения ремиссии требовалось в среднем 4 мес. Обострения были зафиксированы у 31,8% и определялись на основании более чем 30% ухудшения согласно педиатрическим критериям АСР. Кумулятивная способность (25, 50 и 75%) сохранять ремиссию составила 1152, 880 и 655 дней соответственно. Ремиссия сохранялась у 92; 68; 28; 12 и 6% пациентов,

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование ($n=48$)

Показатель	Значение
Женский пол, n (%)	28 (58,3)
Продолжительность сЮИА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [2,9; 7,8]
Возраст начала терапии ТЦЗ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,9 [5,5; 12,7]
Длительность терапии ТЦЗ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,8 [5,9; 89,7]
Симптомы сЮИА до начала терапии ТЦЗ, n (%):	
лихорадка	36 (75,0)
сыпь	32/47 (68,1)
гепатомегалия	25 (52,1)
лимфаденопатия	18 (37,5)
спленомегалия	12 (25,0)
поражение сердца	6 (12,5)
интерстициальное поражение легких	10 (20,8)
дисфункция ЦНС	6 (12,5)
коагулопатия с гемorragиями	6 (12,5)
Число системных проявлений, n (%):	
0	6 (12,5)
1	6 (12,5)
2	11 (22,9)
≥ 3	25 (52,1)
Гемоглобин, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	111,5 [102,5; 121,5]
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,1 [8,5; 17,0]
Гранулоциты, в 1 мкл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7807 [5107,5; 13 465,0]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,5 [10,8; 102,4]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	42,0 [21,0; 52,0]
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	359,0 [305,5; 457,5]
Ферритин, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	147,0 [84,0; 841,0]
ЛДГ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	488,0 [426,5; 714,0]
Рост <10-го перцентиля, n (%)	13/39 (33,3)
Масса тела >90-го перцентиля, n (%)	10/40 (25,0)
Число активных суставов до начала терапии ТЦЗ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [2,0; 21,0]
В том числе, n (%):	
нет активных суставов	5 (10,4)
олигоартрит	18 (37,5)
полиартрит	25 (52,1)
Терапия до инициации ТЦЗ, n (%):	
ГК	38 (79,2)
МТ	40 (83,3)
ЦсА	18 (37,5)
САМ до начала терапии ТЦЗ, n (%)	14 (29,2)
Результаты	
Отмена ГК*, n (%)	25/48 (65,8)
Отмена ГК*, дни, Ме [25-й; 75-й перцентили]	101,0 [63,0; 419,0]
Отмена МТ*, n (%)	12/40 (30,0)
Отмена МТ*, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,5 [4,0; 26,0]

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Показатель	Значение
Отмена ЦсА*, n (%)	8/18 (44,4)
Отмена ЦсА*, дни, Ме [25-й; 75-й перцентили]	59,0 [30,0; 90,0]
Продолжительность терапии ТЦЗ, дни: Ме [25-й; 75-й перцентили] min-max	806,0 [467,0; 1095,0] 0-1988
Достигнута ремиссия, n (%)	40/48 (83,3)
Время достижения ремиссии, дни, Ме [25-й; 75-й перцентили]	138,5 [56,0; 255,0]
Отмена ТЦЗ, n (%): всего из-за ремиссии из-за нежелательных явлений (САМ, ИР)	15/47 (31,9) 8/15 (53,3) 7/15 (46,7)
САМ, n (%)/*100 пациенто-лет: пациенты случаи	4/48 (8,3)/3,9 5/48 (10,4)/4,8
Тяжелые ИР, n (%)/*100 пациенто-лет	4/48 (8,3)/3,9
Продолжительность ремиссии после отмены ТЦЗ, дни (n=7): Ме [25-й; 75-й перцентили] min-max	639,0 [354,0; 930,0] 182,0-1111,0
Летальный исход, n (%)	2/48 (4,2)
Обострения сЮИА, n (%)	14/44 (31,8)
Время до первого обострения сЮИА, дни, Ме [25-й; 75-й перцентили]	288,0 [169,0; 533,0]

Примечание. ИР – инфузионные реакции; * – по причине ремиссии сЮИА.

исходно достигших ремиссии и получавших терапию ТЦЗ в течение 1 года, 2, 3, 4 и 5 лет соответственно (рис. 3). Во время терапии ТЦЗ лечение было прекращено у 8 (16,7%) пациентов из-за наступления ремиссии и еще у 7 пациентов

ремиссии. У пациентов, достигших фазы ремиссии, гораздо реже отмечались проявления САМ, вовлечение внутренних органов (например, спленомегалия, поражение сердца, легких, ЦНС). Гораздо реже перед началом терапии ТЦЗ им требовалось назначение ГК и ЦсА. Лабораторно отмечался более высокий уровень гемоглобина, более низкое содержание лейкоцитов и гранулоцитов, С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, ЛДГ и ферритина (табл. 2).

Основные предикторы достижения ремиссии были оценены с помощью ROC-анализа для определения отрезных значений, а затем путем подсчета ОШ и применения регрессионных моделей Соx (табл. 3). Также во время исследования было обращено внимание на факт различного ответа лейкоцитов и гранулоцитов на терапию ТЦЗ у больных, достигших ремиссии. Пациенты, у которых отмечалось более выраженное снижение уровней гранулоцитов и лейкоцитов после первой инфузии ТЦЗ, гораздо чаще достигали ремиссии (рис. 4). За время исследования у 31,8% больных отмечался хотя бы один эпизод обострения сЮИА. Необходимо отметить, что эти обострения протекали гораздо

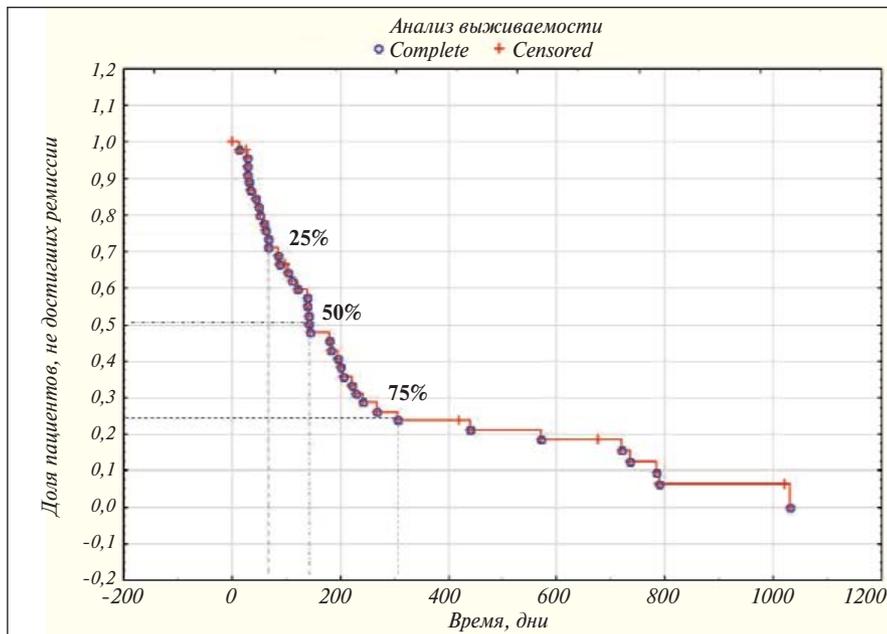


Рис. 1. Длительность терапии ТЦЗ (анализ методом Каплана–Мейера).
Здесь и далее: complete – полные наблюдения, censored – неполные (цензурированные) наблюдения

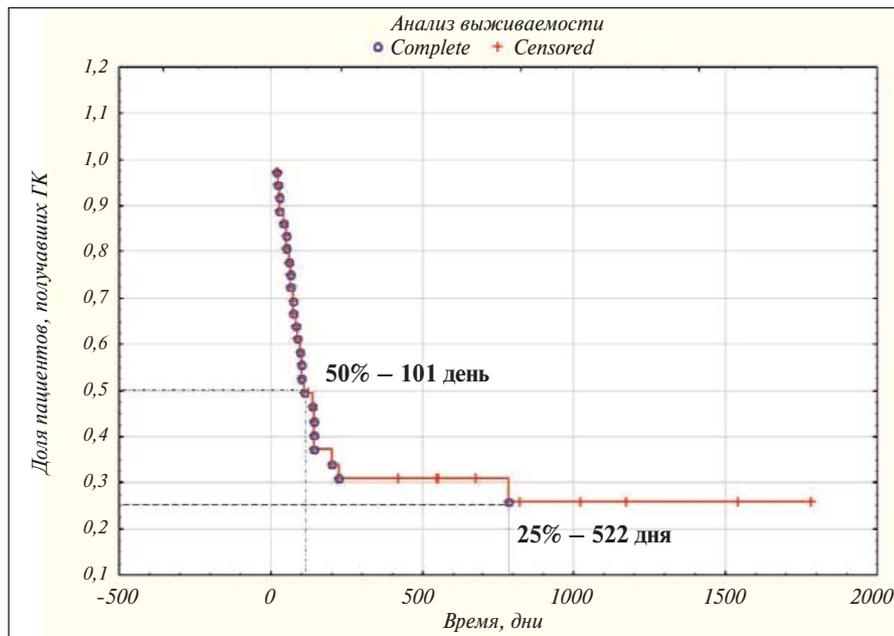


Рис. 2. Динамика отмены системных ГК (анализ методом Каплана–Мейера)

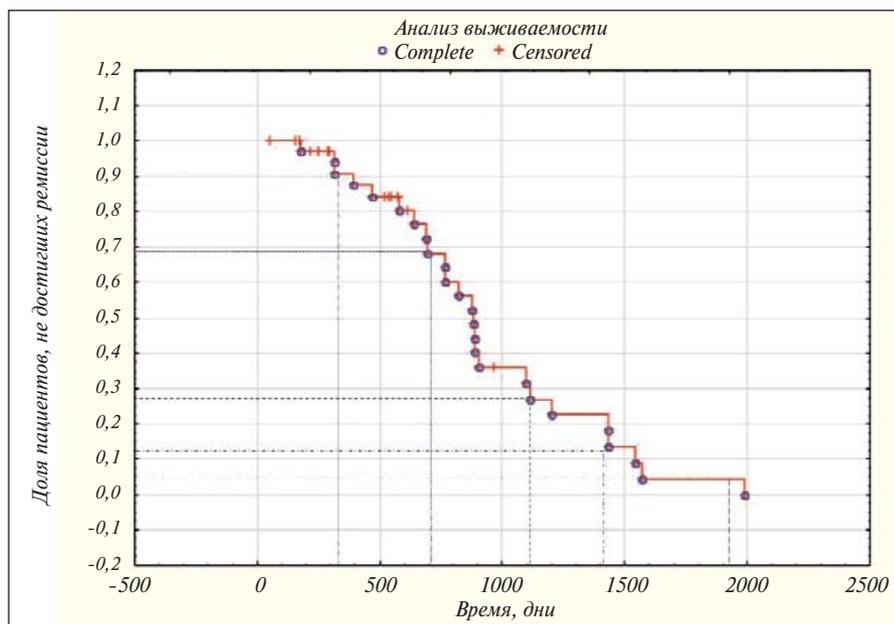


Рис. 3. Длительность сохранения ремиссии (анализ методом Каплана–Мейера)

легче, чем до начала терапии ТЦЗ. Так, во время обострений у пациентов отмечалось меньшее число активных суставов, более низкие показатели СОЭ, СРБ и ферритина, чем до начала терапии ТЦЗ (данные не представлены). Для определения предикторов обострения мы сравнивали статус перед первым введением ТЦЗ у пациентов, у которых развилось и не развилось обострение сЮИА. Обострения чаще фиксировались у мужчин с исходно более низким уровнем общего белка и меньшей степенью снижения уровня лейкоцитов и гранулоцитов после первого введения ТЦЗ (табл. 4).

Основные предикторы обострений представлены в табл. 5. Необходимо особо отметить, что такие факторы, как отмена ГК, МТ и ЦсА, так же как предшествующий началу

терапии ТЦЗ САМ, достоверно не влияли на развитие обострений сЮИА. Основными факторами риска развития обострений были высокая активность заболевания и отклонения от протокола введения ТЦЗ.

Обсуждение. Системная форма ЮИА ввиду своей тяжести является заболеванием, которое требует незамедлительного и полного контроля. В наиболее крупном постмаркетинговом исследовании, включающем сведения о 417 пациентах, показано, что блокада ИЛ6 ТЦЗ является надежным и безопасным способом достижения ремиссии у детей с сЮИА [14]. Данные постмаркетинговых исследований, как правило, отличаются от результатов рандомизированных контролируемых исследований характеристикой пациентов (доза ГК, комбинации противоревматических препаратов, различия в течении и исходах сЮИА, частота и выраженность нежелательных явлений) [15]. При сравнении с крупнейшими постмаркетинговыми исследованиями по применению ТЦЗ при сЮИА следует отметить, что наши пациенты имели более высокую активность сЮИА: гораздо чаще у них выявлялись лихорадка (75,0 против 35,7%), лимфаденопатия (68,1 против 28,5%), гепатомегалия (52,1 против 7,9%), спленомегалия (25,0 против 6,5%), вовлечение в патологический процесс сердца и легких, проявления САМ. Также имелись различия в оценке числа системных проявлений: «0» – 12,5 против 61,2%, «1» – 12,5 против 8,4%, «2» – 22,9 против 12,7%, «≥3» – 52,1 против 17,5% [14]. Таким образом, пациенты из постмаркетинговых исследований имели меньшее число системных проявлений по сравнению с нашими пациентами [5, 16]. Несмотря на большое число системных проявлений, наши пациенты смогли не только достигнуть полной ремиссии, но и полностью отменить терапию ТЦЗ (часть пациентов). У больных с меньшим числом системных проявлений ремиссия была достигнута в более короткие сроки. Также пациенты, быстрее достигшие статуса «неактивное заболевание», имели более низкие показатели лейкоцитов и гранулоцитов после первого введения ТЦЗ. Поскольку нейтрофилия с точки зрения патофизиологии является ИЛ6-зависимым состоянием у больных сЮИА, степень снижения лейкоцитов и нейтрофилов после инфузии ТЦЗ может рассматриваться у них в качестве маркера биологической восприимчивости к блокаторам ИЛ6 [17]. Доля пациентов, достигших состояния ремиссии, в нашем исследовании была выше, чем в предыдущих работах, и составила 83,3% в течение 138,5 [56;0; 255;0] дня.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

У 16,7% пациентов терапия ТЦЗ удалось прекратить по причине достижения длительной стойкой ремиссии. Еще у 14,6% больных терапия ТЦЗ была прекращена из-за возникновения нежелательных явлений (тяжелые ИР), новых случаев САМ (n=1; 0,97 на 100 пациенто-лет), 1 летальный исход из-за тяжелого САМ, осложненного системной микотической инфекцией, который имел место еще до начала терапии ТЦЗ. Частота ИР составила 4/48 (8,3%, или 3,9 на 100 пациенто-лет), в том числе 3 пациента имели тяжелый сЮИА, осложненный САМ. Все ИР развились между 2-м и 4-м введениями ТЦЗ, что соответствует данным профессора S. Yokota и соавт. [14], и послужили причиной для прекращения терапии ТЦЗ. В предыдущих исследованиях была описана связь между появлением ИР и наличием антител к ТЦЗ [16, 18]. Частота ИР различается по данным разных авторов. Так, например, при полиартикулярной форме ЮИА частота ИР колебалась от нуля [19] до 0,5% [20], при сЮИА она была выше и колебалась от 0,9% [16] до 1,9% (11,3 на 100 пациенто-лет) [14] и 3,5% [5]. В нашем исследовании частота ИР была выше, возможно, из-за высокого процента пациентов с САМ, которые обычно исключаются из рандомизированных исследований, но показатель ИР был ниже (3,9 на 100 пациенто-лет) по сравнению с предыдущими данными. Остается не ясным, почему у «системных» пациентов уровень антител к ТЦЗ был выше, несмотря на аутовоспалительный генез сЮИА, а у пациентов с полиартикулярной формой, в генезе которой преобладают аутоиммунные механизмы, уровень антител к ТЦЗ и частота ИР были ниже.

За время исследования только у 5 пациентов были зафиксированы случаи САМ (10,4%, или 4,8 на 100 пациенто-лет), у 4 из них ранее развивался САМ до начала терапии ТЦЗ. В течение всего периода наблюдения мы выявили только один новый случай САМ (2,1%, или 0,97 на 100 пациенто-лет) у 2-летней девочки, через 1 год после начала терапии ТЦЗ, что значительно ниже, чем в предыдущих исследованиях [14]. Частота САМ у больных сЮИА, которые не получали ГИБП, по данным предыдущих исследований, составляет 6,8–13,0%, тогда как у детей, получавших ТЦЗ, —

Таблица 2. Сравнение исходных показателей у пациентов с сЮИА до первого введения ТЦЗ в зависимости от достижения ремиссии

Показатели	Неактивное заболевание (n=40)	Активное заболевание (n=8)	p
Женский пол, n (%)	23/40 (57,5)	5/8 (62,5)	1,0*
Возраст дебюта сЮИА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,45 [3,1; 7,1]	8,0 [1,3; 12,2]	0,35
Возраст на момент первого введения ТЦЗ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,9 [5,5; 11,8]	10,6 [5,4; 13,6]	0,74
Длительность симптоматики до первой инфузии ТЦЗ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,0 [9,2; 94,2]	15,0 [1,0; 31,5]	0,1
Симптомы сЮИА, n (%):			
лихорадка	29/40 (72,5)	7/8 (87,5)	0,66*
сыпь	25/39 (64,1)	7/8 (87,5)	0,41*
гепатомегалия	18/40 (45,0)	7/8 (87,5)	0,05*
лимфаденопатия	13/40 (32,5)	5/8 (62,5)	0,13*
спленомегалия	7/40 (17,5)	5/8 (62,5)	0,017*
поражение легких	2/40 (5,0)	4/8 (50,0)	0,005*
поражение сердца	6/40 (15,0)	4/8 (50,0)	0,047*
поражение ЦНС	1/40 (2,5)	5/8 (62,5)	0,0002*
коагулопатия с геморрагиями	1/40 (2,5)	5/8 (62,5)	0,0002*
Рост <10-го перцентиля, n (%)	8/35 (22,9)	2/5 (40,0)	0,58*
Масса тела >90-го перцентиля, n (%)	12/34 (35,3)	1/5 (20,0)	0,65*
Число активных суставов до терапии ТЦЗ:			
всего, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [2,0; 22,0]	4,5 [2,0; 11,0]	0,57*
нет активных суставов, n (%)	5/39 (12,8)	0/8 (0,0)	0,69*
олигоартрит, n (%)	19/40 (47,5)	4/8 (50,0)	1,0*
полиартрит, n (%)	21/40 (52,5)	4/8 (50,0)	
Лечение до терапии ТЦЗ, n (%):			
ГК	30/40 (75,0)	8/8 (100,0)	0,18*
МТ	34/40 (85,0)	6/8 (75,0)	0,6*
ЦсА	12/39 (30,8)	6/8 (75,0)	0,04*
САМ до терапии ТЦЗ, n (%)	9/40 (22,5)	5/8 (62,5)	0,037*
Гемоглобин, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	114 [106; 126]	100 [89; 111]	0,019
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,4 [7,9; 15,4]	18,2 [11,1; 21,3]	0,048
Гранулоциты, клеток в 1 мкл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7587 [4887; 11 912]	13 465 [9380; 17 723]	0,015
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,7 [8,5; 89,1]	102,3 [51,4; 152,0]	0,05
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	34 (13,5; 50,0)	47,5 [43,5; 62,0]	0,034
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	363 [331; 457,5]	312,5 [175; 426,5]	0,12
Ферритин, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	137,0 [55,0; 224,0]	2949,0 [841,0; 6150,0]	0,0007
ЛДГ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	464,0 [423,0; 571,0]	821,0 [743,0; 1550,0]	0,0003

Примечание. * — точный критерий Фишера.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Основные предикторы достижения ремиссии у пациентов с сЮИА

Клинические проявления	ОШ (95% ДИ)	p	ОР	P
СРБ $\leq 82,0$ мг/л**	7,9 (1,4–45,3)	0,016*	1,17	0,66
СОЭ ≤ 32 мм/л**	17,0 (0,9–314,3)	0,014*	0,85	0,62
Ферритин ≤ 273 нг/мл**	56,5 (2,8–1124,9)	0,0001*	2,6	0,02
Гемоглобин > 113 г/л**	17,0 (0,9–314,3)	0,014*	1,33	0,38
ЛДГ ≤ 676 Ед/л**	113,6 (5,3–2451,8)	0,000014*	3,18	0,029
Тромбоциты $> 335 \cdot 10^9$ /л**	5,0 (0,9–28,9)	0,11*	2,54	0,007
Возраст на момент первого введения ТЦЗ ≤ 11 лет**	2,6 (0,6–12,4)	0,24*	1,44	0,3
Снижение уровня лейкоцитов через 2 нед после первого введения ТЦЗ $> 11\%$ **	13,0 (1,4–124,3)	0,03*	6,03	0,019
Снижение содержания гранулоцитов через 2 нед после первого введения ТЦЗ $> 12\%$ **	14,0 (1,1–185,5)	0,05*	4,7	0,13
САМ до начала терапии ТЦЗ	0,17 (0,04–0,87)	0,037*	0,7	0,34

Примечание. ОР – относительный риск; * – точный критерий Фишера; ** – AUC.

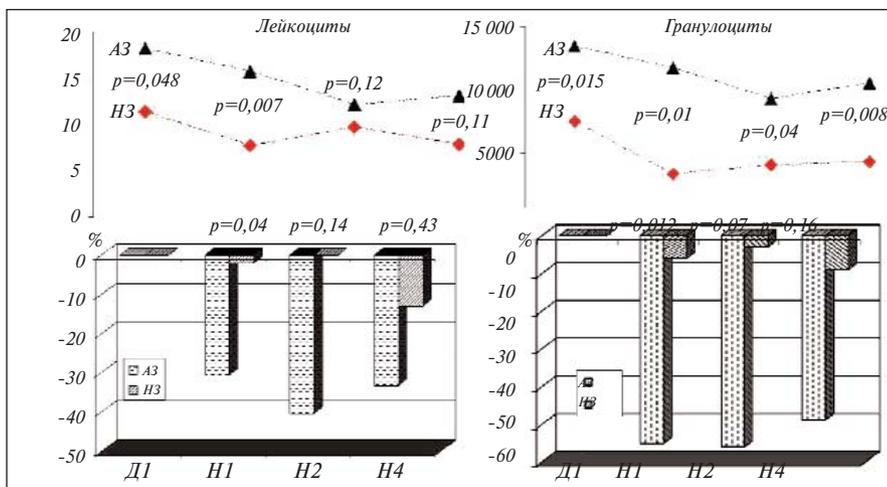


Рис. 4. Изменение уровней лейкоцитов и гранулоцитов у пациентов, достигших ремиссии сЮИА. АЗ – активное заболевание, НЗ – неактивное заболевание. Д1 день 1, Н1, Н2, Н4 – недели 1, 2, 4 соответственно

около 3,0–4,4% [18, 21, 22]. Частота новых случаев САМ на фоне терапии блокаторами ИЛ1 зависит от вида препарата и колеблется от 2,3%, или 2,8 на 100 пациенто-лет, у пациентов, получавших канакинумаб, до 7,7 на 100 пациенто-лет у получавших плацебо и 20,0% у получавших анакинру [23, 24]. Сведения о новых случаях САМ на фоне терапии ТЦЗ ограничиваются несколькими сообщениями, в которых этот показатель колеблется от 1,24 до 6,4 на 100 пациенто-лет [14, 25]. По-видимому, терапия блокаторами ИЛ6 обеспечивает наибольшую защиту от новых случаев САМ по сравнению с небиологическими противоревматическими препаратами. Однако следует помнить о факте модификации симптомов САМ на фоне терапии ГИБП. Сегодня

известно, что ТЦЗ в большей степени, чем другие ГИБП, видоизменяет картину САМ, и это существенно затрудняет его диагностику [26]. Именно этот факт может лежать в основе разброса данных о частоте САМ на фоне терапии ТЦЗ.

Обострения фиксировались у 31,8% наблюдаемых нами пациентов. Наибольший риск развития обострений отмечался у пациентов с исходно высокой активностью сЮИА, а также при отклонении от стандартного протокола введения препарата (обычно пропуск инфузий). Интересно, что отмена ГК, МТ и Цса, а также наличие САМ в анамнезе не повышали риск развития обострений.

К сожалению, международными рекомендациями и протоколами место ТЦЗ в терапии сЮИА до сих пор четко не определено. В рекомендациях ACR 2013 г. ТЦЗ позиционируется как препарат второй линии терапии, но на сегодняшний день нет сравнительных исследований и анализа преимуществ блокаторов ИЛ1 и ИЛ6. Также нет четких представлений о том, в каких случаях при сЮИА требуется применение ТЦЗ: только у тех пациентов, кто не отвечает на стандартное лечение МТ и ГК, или лучше использовать ТЦЗ в качестве первой линии терапии вместо ГК в комбинации с небиологическими базисными противовоспалительными препаратами или даже без них. Наше исследование показывает, что пациенты с более низкой активностью заболевания лучше и быстрее отвечают на терапию ТЦЗ. Следовательно, мы можем использовать ТЦЗ как у тяжелых пациентов, так и при более мягком течении сЮИА, где он показывает наиболее хорошие результаты и пациенты имеют шансы обойтись в последующем без противоревматической терапии, особенно в случаях так называемого

«моноциклического» течения сЮИА, которое встречается у 30–40% пациентов. Следует отметить, что предшествующая терапия ГК увеличивает риск развития обострений, но прекращение приема МТ, Цса и ГК не повышает риск развития обострений, что позволяет думать о возможности применения ТЦЗ как препарата первой линии, подобно применению анакинры в рекомендациях ACR 2013 г. В нашем исследовании не было продемонстрировано связи рисков обострения с наличием или отсутствием сопутствующей небиологической противоревматической терапии, что отчасти согласуется с данными предшествующих исследований, убедительно не доказавших выраженной эффективности терапии МТ у пациентов с сЮИА [27]. Этот факт может быть

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 4. Различия исходных параметров между группами пациентов, у которых развилось и не развилось обострение сЮИА на фоне терапии ТЦЗ, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Обострение было (n=14)	Обострения не было (n=30)	P
Женский пол, n (%)	5/14 (35,7)	18/26 (69,2)	0,04
Общий белок, г/л	67,9 [66,9; 68,2]	72,5 [68,0; 78,0]	0,016
Лейкоциты через 1 нед после первого введения ТЦЗ · 10 ⁹ /л	10,9 [9,1; 16,1]	5,5 [4,1; 7,7]	0,001
Гранулоциты через 1 нед после первого введения ТЦЗ, клеток в 1 мкл	7486,5 [5208,5; 9059,0]	2160,0 [1665,0; 3773,0]	0,0015
Снижение содержания гранулоцитов через 1 нед после первого введения ТЦЗ, %	28,4 [1,2; 51,0]	60,4 [37,6; 79,9]	0,017

Примечание. Учитывалось наступление первого обострения после начала терапии ТЦЗ.

объяснен особенностями патогенеза сЮИА, который является аутовоспалительным заболеванием, а не аутоиммунным. Известно, что МТ демонстрирует более убедительную эффективность при тех формах артрита, а также системных заболеваниях соединительной ткани, где имеют место аутоиммунные нарушения [28].

Наше исследование имеет существенные ограничения в связи с ретроспективным характером, отсутствием группы контроля, необходимостью проведения непрямого сравнительного анализа с другими видами ГИБП, исполь-

зуемых для лечения сЮИА. Несомненным плюсом нашего исследования является то, что оно содержит данные о пациентах из реальной клинической практики, в отличие от «рафинированных» рандомизированных клинических испытаний, жестко ограниченных рамками протокола с не менее жесткими критериями включения, не всегда позволяющими экстраполировать такие данные в реальную клиническую практику.

Выводы. Таким образом, факторами, повышающими риск обострений сЮИА, были: мужской пол, признаки

Таблица 5. Основные предикторы развития обострений сЮИА на фоне терапии ТЦЗ (регрессионные модели Cox)

Показатели	ОШ (95% ДИ)	p	ОР	P
Мужской пол	4,1 (1,0–16,0)	0,04	3,16	0,02**
Стаж болезни сЮИА ≥5 лет	3,6 (0,9–14,2)	0,06	2,72	0,06
Предшествующее назначение ГК	2,7 (0,5–14,8)	0,45*	2,32	0,2**
Лихорадка до начала терапии ТЦЗ	3,2 (0,6–17,4)	0,27*	2,9	0,17
Отсутствие эффекта после 10-й инфузии ТЦЗ (138 дней)*	3,4 (0,8–13,8)	0,08	2,6	0,02**
ЛДГ >340 Ед/л*	9,4 (0,5–188,2)	0,05	118,8	0,01
Тромбоциты >339 · 10 ⁹ /л*	2,7 (0,6–12,0)	0,19	2,16	0,19
Лейкоциты >11,5 · 10 ⁹ /л*	4,7 (1,1–19,4)	0,026	3,7	0,01
Гранулоциты >5530 клеток в 1 мкл*	5,1 (1,0–27,7)	0,04	3,7	0,04
СРБ >19,2 мг/л*	2,9 (0,7–11,1)	0,12	2,1	0,08
Снижение уровня лейкоцитов через 1 нед от начала терапии ТЦЗ ≤20,0%*	7,5 (1,4–40,2)	0,014	3,09	0,05
Снижение уровня гранулоцитов через 1 нед от начала терапии ТЦЗ ≤55,0%*	10,8 (1,8–65,6)	0,005	6,6	0,01
Отклонение от протокола введений ТЦЗ	2,9 (0,1–65,6)	0,54*	29,4	0,52
Продолжение приема МТ	0,5 (0,1–2,8)	0,65*	0,52	0,32
Отмена ГК	1,0 (0,1–7,1)	1,0*	1,06	0,91
Отмена МТ	1,3 (0,3–5,9)	1,0*	1,29	0,67
Отмена ЦсА	0,6 (0,1–6,8)	1,0*	0,73	0,74
САМ до начала терапии ТЦЗ	0,9 (0,2–4,4)	1,0*	0,79	0,72

Примечание. Учитывалось наступление первого эпизода обострения после начала терапии ТЦЗ. * – точный критерий Фишера; * – AUC; ** – log-rank тест.

исходно высокой активности заболевания, предшествующее лечение ГК, длительные сроки достижения ремиссии и отклонения от протокола терапии ТЦЗ. Степень снижения уровней лейкоцитов и нейтрофилов может рассцениваться как маркер биологической восприимчивости к ТЦЗ, возможности достижения ремиссии или развития обострения. Необходимо определить место ТЦЗ в стан-

дарте лечения сЮИА и, возможно, использовать его раньше, чем предлагается международными рекомендациями. Требуются дальнейшие контролируемые исследования для определения сравнительной эффективности двух основных стратегий лечения сЮИА (анти-ИЛ1 и анти-ИЛ6) для выработки более эффективной и безопасной стратегии терапии сЮИА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012;12:56-9. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.022.
- Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2005;201:1479-86. doi: 10.1084/jem.20050473.
- De Benedetti F, Massa M, Pignatti P, et al. Serum soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6/soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1994;93:2114-9. doi: 10.1172/JCI117206.
- Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2499-512. doi: 10.1002/art.38092.
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet.* 2008;371:998-1006. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7.
- Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):747-54. doi: 10.1136/ard.2010.134254.
- Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:2396-406. doi: 10.1056/NEJMoA1205099.
- Калед МИ, Никишина ИП. Тоцилизумаб в лечении детей с системным вариантом ювенильного артрита: анализ факторов, влияющих на эффективность терапии в долгосрочном периоде. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(2):236-45 [Kaleda MI, Nikishina IP. Tocilizumab in the treatment of children with systemic options for juvenile arthritis: an analysis of factors affecting the effectiveness of therapy in the long-term. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii.* 2015;14(2):236-45 (In Russ.)].
- Калед МИ, Никишина ИП. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):204-13 [Kaleda MI, Nikishina IP. Efficacy and safety of tocilizumab in children with systemic juvenile arthritis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):204-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-204-213.
- Баранов АА, Алексеева ЕИ, Денисова РВ и др. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(2):26-34 [Baranov AA, Alekseeva EI, Denisova RV, et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of TOCILIZUMAB in patients with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: 12 months of follow-up. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii.* 2013;12(2):26-34 (In Russ.)].
- Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):481-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208982.
- Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(4):417-22. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.004.
- Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *J Rheumatol.* 2004;31:2290-4.
- Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2015 Dec 7. pii: annrheumdis-2015-207818. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207818. [Epub ahead of print].
- Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: «to whom do the results of this trial apply?» *Lancet.* 2005;365:82-93. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17670-8.
- De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:2385-95. doi: 10.1056/NEJMoA1112802.
- Костик ММ, Дубко МФ, Снегирева ЛС и др. Сравнительная характеристика разных режимов терапии тоцилизумабом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(5):18-23 [Kostik MM, Dubko MF, Snegireva LS, et al. Comparative characteristics of different regimens of therapy with tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii.* 2013;12(5):18-23 (In Russ.)].
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2014;41:759-67. doi: 10.3899/jrheum.130690.
- Imagawa T, Yokota S, Mori M, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2012;22:109-15. doi: 10.3109/s10165-011-0481-0.
- Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation PRINTO; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1110-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205351.
- Moradinejad MH, Ziaee V. The incidence of macrophage activation syndrome in children with rheumatic disorders. *Minerva Pediatr.* 2011;63:459-66.
- Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheum.* 2014;66(11):3160-9. doi: 10.1002/art.38802.

23. Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, et al. Rate and clinical presentation of macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with canakinumab. *Arthritis Rheum.* 2016;68(1):218-28. doi: 10.1002/art.39407.
24. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):545-55. doi: 10.1002/art.30128.
25. De Benedetti F, Schneider R, Weitzman S, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab [abstract]. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12 Suppl 1:P55. doi: 10.1186/1546-0096-12-S1-P55.
26. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al. Biologic therapy modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 May 12. doi: 10.1002/acr.23277. [Epub ahead of print].
27. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1849-57. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1849::AID-ANR22>3.0.CO;2-F.
28. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326:1043-9. doi: 10.1056/NEJM199204163261602.

Поступила 10.09.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Первичная идиопатическая гипертрофическая остеоартропатия у детей – характеристика заболевания с описанием клинического случая

Любимова Н.А., Снегирева Л.С., Терентьев Н.А., Идрисова Р.В., Авраменко В.В., Имельбаев А.И., Красногорская О.Л., Костик М.М.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

В статье приведены данные литературы о сравнительно редком заболевании – гипертрофической остеоартропатии (ГОА). Это синдром, включающий такие признаки, как «барабанные палочки» (гипертрофия дистальных отделов фаланг пальцев), периостоз (субпериостальное формирование новой костной ткани вдоль дистального диафиза длинных трубчатых костей, с дальнейшим прогрессированием в проксимальном направлении) и артрит, а также изменения кожных покровов (пахидермию), не являющиеся облигатным признаком.

Приведены сведения, касающиеся патогенеза, клинических, лабораторных и инструментальных проявлений этого заболевания. Представлено клиническое наблюдение подростка с первичной ГОА, у которого был ошибочно диагностирован ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). Показана необходимость включения ГОА в круг дифференциальной диагностики у детей с суставным поражением, поскольку ГОА может по своим клиническим проявлениям напоминать ЮИА.

Пациенты с первичной ГОА, которым ошибочно выставлен диагноз ЮИА, имеют длительный неэффективный опыт иммуносупрессивной, а иногда даже и глюкокортикоидной терапии. Специфическими особенностями, позволяющими отличить полную форму первичной ГОА от хронического артрита, являются отсутствие воспалительных изменений в синовиальной жидкости, наличие «барабанных палочек», пахидермии и отсутствие утренней скованности.

Ключевые слова: гипертрофическая остеоартропатия; пахидермия; периостоз; ювенильный идиопатический артрит.

Контакты: Михаил Михайлович Костик; kost-mikhail@yandex.ru

Для ссылки: Любимова НА, Снегирева ЛС, Терентьев НА и др. Первичная идиопатическая гипертрофическая остеоартропатия у детей – характеристика заболевания с описанием клинического случая. Современная ревматология. 2017;11(4):40–47.

Primary idiopathic hypertrophic osteoarthropathy in a child: characteristics of the disease with a case report

Lyubimova N.A., Snegireva L.S., Terentyev N.A., Idrisova R.V., Avramenko V.V., Imelbaev A.I., Krasnogorskaya O.L., Kostik M.M.
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100

The paper gives the data available in the literature on the relatively rare disease hypertrophic osteoarthropathy (HOA). This syndrome includes symptoms, such as clubbed fingers (hypertrophy of the distal phalanges), periostosis (subperiosteal new bone formation along the distal diaphysis of the long bones with further progression in the proximal direction) and arthritis, as well as skin changes (pachydermia) that are not an obligate sign.

There is information concerning the pathogenesis, clinical, laboratory, and instrumental manifestations of this disease.

The paper describes a clinical case of primary HOA in a teenager who has been misdiagnosed with juvenile idiopathic arthritis (JIA). It shows the necessity of including HOA in the spectrum of differential diagnosis in children with articular involvement since HOA may resemble JIA in its clinical manifestations.

Patients with primary HOA who have been misdiagnosed with JIA have a long ineffective experience with immunosuppressive and sometimes even glucocorticoid therapies. The specific features that can distinguish the full form of primary HOA from chronic arthritis is the absence of inflammatory changes in the synovial fluid, the presence of clubbed fingers, pachydermia and the lack of morning stiffness.

Key words: hypertrophic osteoarthropathy; pachydermia; periostosis; juvenile idiopathic arthritis.

Contact: Mikhail Mikhailovich Kostik; kost-mikhail@yandex.ru

For reference: Lyubimova NA, Snegireva LS, Terentyev NA, et al. Primary idiopathic hypertrophic osteoarthropathy in a child: characteristics of the disease with a case report. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11 (4):40–47.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-40-47>

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

Причины развития вторичной ГОА

Классы заболеваний	Нозологические формы
Пульмонологические заболевания	Хронические абсцессы легких, бронхоэктатическая болезнь, эмфизема легких, муковисцидоз, бластомироз
Сердечно-сосудистые заболевания	Врожденные пороки сердца «синего типа», артериовенозные фистулы в малом круге кровообращения
Поражение желудочно-кишечного тракта	Портальный/билиарный цирроз, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, полипоз кишечника
Злокачественные новообразования	Назофарингеальная карцинома, рак пищевода, мезотелиома плевры, рак желудка и кишечника, лимфогранулематоз, бронхогенная карцинома, лимфома

Гипертрофическая остеоартропатия (ГОА) — это синдром, включающий в себя триаду признаков: «барабанные палочки», периостоз длинных трубчатых костей и артрит [1]. Это заболевание было известно еще приблизительно с конца XIX в. и называлось гипертрофической легочной остеоартропатией. Изменение дистальных фаланг пальцев рук, известное как «барабанные палочки», было описано еще Гиппократом 2500 лет назад, в связи с чем к этому симптому применим термин «пальцы Гиппократа» [2].

Юджин фон Бамбергер (1889) и Пьер Мари (1890) первыми описали гипертрофию дистальных фаланг у пациентов с тяжелыми легочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в связи с чем данная патология получила еще одно название — болезнь Пьера Мари—Бамбергера [3].

В настоящее время ГОА классифицируется либо как первичная (наследственная или идиопатическая), либо как вторичная.

Известны три формы первичной ГОА: 1) полная (пахидермия, «барабанные палочки» и периостоз); 2) неполная (без пахидермии); 3) форма fruste (пахидермия с немногочисленными скелетными проявлениями). Эта классификация была предложена A. Tougaie и соавт. [4].

Первичная ГОА составляет примерно 3% всех случаев ГОА [5]. Ее распространенность в общей популяции точно неизвестна. Интересно, что иногда ГОА может за 6–20 лет предшествовать развитию заболеваний, при которых она носит вторичный характер (болезнь Крона, миелофиброз), что делает деление ГОА на первичную и вторичную отчасти условным [6, 7].

Первичная ГОА — достаточно редкое состояние, данные о распространенности заболевания отсутствуют. Она может возникать у людей всех рас, с заметным преобладанием в структуре заболеваемости лиц мужского пола, соотношение мужчины:женщины составляет 9:1 [8]. В большинстве случаев имеет место аутосомно-доминантный тип наследования, с разной степенью экспрессивности и пенетрантности и семейной агрегацией в 25–38% случаев [9, 10]. Аутосомно-рецессивное и X-сцепленное наследование также могут присутствовать, но они отличаются по степени тяжести и распространенности клинических проявлений [11]. Первичная ГОА имеет бимодальный пик начала заболевания, которое возникает у больных в возрасте до 1 года и у пациентов в период полового созревания, т. е. примерно в возрасте 15 лет [8]. Первичная ГОА обычно дебютирует после полового созревания. Некоторые изменения могут начаться в раннем детстве. Кожные и костные изменения ма-

ксимально прогрессируют в течение 5–10 лет, а потом, как правило, остаются неизменными на протяжении всей жизни. Иногда болезнь может продолжать прогрессировать. Поскольку пациенты изначально обращаются за медицинской помощью при незначительных болях в плечах и руках или рецидивирующих отеках в области коленных суставов или лодыжек (гидрартроз, остеоартрит), пациентов иногда удивляет интерес врача к форме их пальцев.

Вторичная ГОА возникает у некоторых пациентов с легочной, сердечной, печеночной, онкологической, гематологической или желудочно-кишечной патологией и часто имеет бурное течение. Интересно, что не у всех пациентов с соматическими заболеваниями, при которых описана вторичная ГОА, она развивается, а степень выраженности и скорость прогрессирования не всегда коррелируют с тяжестью основного заболевания.

Вторичная ГОА редко встречается у детей и подростков, наиболее часто она отмечается у лиц в возрасте 55–75 лет [12]. Клиническая картина ГОА варьирует в зависимости от темпов возникновения и эволюции основного заболевания. В таблице представлены основные причины развития вторичной ГОА.

Патофизиология гипертрофической остеоартропатии. Этиология ГОА неизвестна. В качестве возможных этиологических причин обсуждались влияние паранеопластических факторов роста [13], таких как простагландин и ряд других цитокинов, неврологические, гормональные [14], иммунные механизмы [15], образование сосудистых тромбов, связанных с измененными тромбоцитами и антифосфолипидными антителами [16]. Вероятно, какие-то из вышеописанных механизмов способствуют развитию данного заболевания в определенных клинических ситуациях. Более современные теории предполагают наличие эндотелиальной дисфункции как ключевого звена патогенеза [16, 17]. M. Matucci-Cerinic и соавт. [16] показали повышенный уровень антигена фактора фон Виллебранда у пациентов с первичной ГОА, а также у лиц со вторичной ГОА на фоне пороков сердца. Наличие повышенного уровня фактора фон Виллебранда в крови является косвенным маркером активации и повреждения эндотелия. Высокий уровень в плазме крови фактора фон Виллебранда обнаруживается при различных васопатиях: васкулитах, инфаркте миокарда, диабетической микроангиопатии, склеродермии [16]. Считается, что при ГОА в основе повреждения сосудов лежит локализованная активация эндотелиальных клеток популяцией аномальных тромбоцитов. Считается, что повышение плазменных уровней различных веществ, таких как эндотелин 1, β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор, фактор фон

Виллебранда, а также сосудистого эндотелиального фактора у больных как с первичной, так и с вторичной ГОА могут играть роль в прогрессировании заболевания и возникновении периостальных разрастаний [18].

Важная роль в патогенезе ГОА принадлежит различным цитокинам и клеточным рецепторам, в том числе интерлейкину 6 и компонентам системы RANKL–RANK–остеопротегерин. Считается, что избыточная продукция этих цитокинов сопровождается повышением уровней продуктов деградации С-концевых телопептидов коллагена I типа, соотношения гидроксипролин/креатинина в моче вместе со сниженными уровнями костной щелочной фосфатазы; таким образом, предполагается, что ГОА характеризуется повышенной костной резорбцией [19]. Активация сигнального Wnt-пути при первичной ГОА способствует развитию пахидермии путем усиления функции дермальных фибробластов [20].

Генетика гипертрофической остеоартропатии. В настоящее время установлено, что мутации в генах 15-гидроксипростагландин дегидрогеназы (*15-PGDH*) и в гене *SLCO2A1* (Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 2A1), участвующем в метаболизме простагландинов, связаны с развитием пахидермопериостоза [21–23].

Клиническая картина. Приводим описание основных симптомов, составляющих комплекс ГОА.

А. «Барабанные палочки», или гипертрофия дистальных отделов фаланг, – появление этого симптома связано с развитием интерстициального воспаления с отеком капиллярного ложа, пролиферацией капилляров, избыточным накоплением коллагена в тканях. Реактивное асептическое воспаление способствует усилению кровоснабжения ногтевого ложа и роста соединительной ткани, что приводит к характерному виду дистальных фаланг [24].

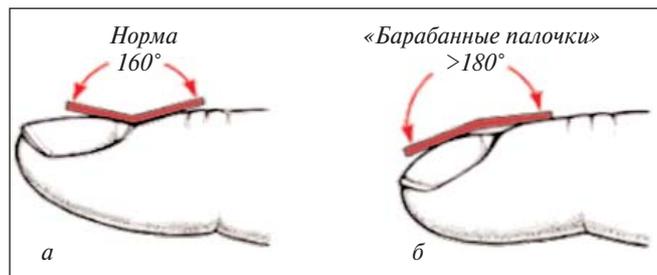


Рис. 1. Изменения дистальной фаланги пальца кисти рук в норме (а) и у пациента с ГОА (б)

Возникновение «барабанных палочек», как правило, проходит через следующие 4 этапа (рис. 1) [25]:

1) флюктуация и размягчение ногтя, ощущение «покачивания» при пальпации из-за увеличения отека и мягкотканного компонента;

2) потеря нормального угла 15° (угол Lovibond [26]) между ногтем и кутикулой. Величина угла, образованного дорсальной поверхностью дистальной фаланги и ногтевой пластиной (угол Lovibond), составляет примерно 160° , однако, с появлением «барабанных палочек» этот угол «стирается» и достигает 180° или больше;

3) акцентуация выпуклости ногтей и приобретение ими вида «барабанных палочек», с повышением местной температуры и потливостью;

4) появление блеска или изменения по типу «глянцевой» поверхности ногтей и прилегающей кожи, с исчезновением нормальных складок и появлением продольной исчерченности ногтя.

Периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты и сосудистая гиперплазия приводят к утолщению сосудистой стенки и являются маркером воспалительной природы гипертрофии дистальных фаланг. Электронная микроскопия выявляет тельца Вайбеля–Паладе (это особые везикулы в клетках сосудистого эндотелия, которые содержат фактор фон Виллебранда и Р-селектин и секретируют их в случае активации эндотелия при повреждении ткани) [27]. Также можно наблюдать большое количество артериовенозных анастомозов в области ногтевого ложа [28].

Б. Периостоз. У пациентов с ГОА одним из симптомов является субпериостальное формирование новой костной ткани вдоль дистального диафиза трубчатых костей, с дальнейшим прогрессированием в проксимальном направлении. Неравномерная пролиферация надкостницы затрагивает преимущественно дистальные отделы длинных костей, включая эпифизы, у 80–97% больных. Обычно в патологический процесс вовлечены малоберцовые, большеберцовые, лучевые, локтевые, бедренные, плечевые кости, но возможно также вовлечение ключиц, пястных костей, костей плюсны. Большеберцовые кости затронуты периостозом почти всегда [25, 29]. Эпифизарный периостоз является патогномичным для первичной ГОА симптомом и позволяет отличить ее от вторичных форм в случаях, когда ГОА является единственным синдромом и у пациента нет признаков соматического заболевания [29]. Периостоз бывает бессимптомным или может вызвать сильное жжение и глубокие боли в дистальных отделах конечностей. В некоторых случаях отмечается нарушение чувствительности пальцев, сопровождающееся ощущением жара, потливостью, неуклюжестью и скованностью рук [25]. Взрослые с первичной ГОА имеют бессимптомное течение [8].

В основе патогенеза периостоза лежат избыточное образование соединительной ткани и субпериостальный отек, которые приподнимают надкостницу. Затем новая остеонидная матрица депонируется под надкостницу и приводит к формированию новой кости, и, в конце концов, дистальные отделы длинных костей становятся окруженными новой костной тканью, как «манжетой» [30]. Гистологически выявляются неоангиогенез, отек и пролиферация остеобластов в дистальных отделах трубчатых костей, что приводит к субпериостальному костеобразованию. По всей видимости, процесс периостоза также носит воспалительный характер [25].

У пациентов с ГОА выделяют два типа костных изменений в области дистальных фаланг: гипертрофические и остеолитические [31]. Гипертрофия, или костные разрастания, преобладает у пациентов с раком легких и с гипертрофической легочной остеоартропатией, в то время как акроостеолизис чаще выявляется у пациентов с врожденными пороками сердца с цианозом и ГОА [32]. Считается, что тип костных изменений костной ткани зависит от возраста, в котором начался процесс: так, если «барабанные палочки» появляются в детстве (в основном это пациенты с врожденным пороком сердца), остеолиз более заметен; однако если они развиваются после периода полового созревания, преобладают гипертрофические изменения [31].

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

В. Вовлечение синовиальной оболочки является третьим симптомом ГОА и часто возникает вместе с появлением субпериостальных изменений [25].

Суставные симптомы варьируют от легкого проявления артралгии до выраженного болевого синдрома, которые возникают в пястных, лучезапястных, локтевых, коленных и голеностопных суставах [25]. В пораженных суставах может быть незначительно уменьшен объем движений. Выпот обычно присутствует в крупных суставах (например, коленных, голеностопных) и лучезапястных суставах [33]. Пункция сустава показывает наличие очень вязкой невоспалительной жидкости с количеством клеток <500 в 1 мкл [15]. Появление выпота, скорее всего, связано с симпатической реакцией на наличие периостоза. Могут отмечаться сужение суставной щели, появление контрактур, которые обычно развиваются на более поздних стадиях. Редко могут возникать околоуставные эрозии [10, 34]. Также возможно поражение осевого скелета в виде спондилолистеза, с сужением межпозвоночного пространства [10, 34].

При гистологическом исследовании синовиальной оболочки выявляют утолщение субсиновиальных кровеносных сосудов и гиперплазию медики [25, 35]. Могут также отмечаться воспалительные изменения в виде отека синовиальной оболочки, умеренно выраженной лимфоплазматической инфильтрации, иногда — с примесью полиморфноядерных лейкоцитов.

При исследовании пациентов с ГОА и хроническим артритом S.A. Lauter и соавт. [36] обнаружили многослойное утолщение базальной мембраны, утолщение мелких субсиновиальных кровеносных сосудов [36]. Синовиальная жидкость у пациентов с ГОА, в отличие от пациентов с воспалительными артропатиями, обычно отличается невоспалительным характером, содержит небольшое количество лейкоцитов, единичные нейтрофилы [15, 36].

Г. Изменения кожных покровов не являются облигатным признаком; они наиболее выражены у пациентов с первичной ГОА и характеризуются плотностью кожи, которая обусловлена дисрегуляторными процессами в мезенхимальных клетках [20]. Характерные кожные проявления включают пахидермию (т. е. утолщение кожи, в результате которого лицо приобретает вид «львиного»), появление на волосистой части головы cutis verticis gyrata и развитие двустороннего блефароптоза из-за изменений эластических свойств кожи. Эти изменения приводят к характерному внешнему виду — по типу «бульдога» [10]. Другие изменения кожи встречаются реже: акне, экзема, себорея и ладонно-подошвенный гипергидроз. Кожа рук и ног утолщена, но, как правило, утолщение не образует складок.

При исследовании биоптатов кожи выявляются пролиферация фибробластов, диффузная эпидермальная гиперплазия, лимфогистиоцитарные инфильтраты, разрастание и дезорганизация волокон коллагена.

Лабораторные обследования. Специфических лабораторных тестов, подтверждающих диагноз ГОА, не существует. У части пациентов, как с первичной, так и с вторичной ГОА, возможно повышение СОЭ, связанное с гиперпростагландинемией, а также с особенностями заболевания, вызвавшего ее, например карциномы [25]. Уровень сывороточной щелочной фосфатазы может быть повышен вторично в связи с периостальным формированием новой костной ткани [25]. Отдельные сообщения указы-

вают на увеличение некоторых костных маркеров формирования и резорбции, таких как общая щелочная фосфатаза и ее костная изофракция, остеокальцин и N-терминальный пропептид проколлагена I типа у пациентов с первичной или вторичной ГОА, предполагая, что его измерение может быть полезным для мониторинга активности заболевания [25].

Дифференциальная диагностика. ГОА требует дифференцирования с заболеваниями, в основе которых может лежать артрит в сочетании с периостальной реакцией, а также с заболеваниями, при которых возможен изолированный периостит. Среди ревматических заболеваний ГОА следует дифференцировать с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), в особенности с псориатическим артритом, SAPHO-синдромом, небактериальным остеомиелитом. Также следует проводить дифференциальную диагностику с изменениями конечностей, которые наблюдаются у профессиональных спортсменов. Помимо этого, в круг дифференциальной диагностики должны быть включены метаболические заболевания скелета, такие как гиперпаратиреоз, гипофосфатазия, доброкачественные и злокачественные заболевания скелета (остеобластома, хондробластома, хондросаркома).

Лечение. Подходы к лечению окончательно не разработаны. Заболевание бывает самоограничивающимся, но иногда может продолжать прогрессировать. Медицинская помощь носит паллиативный характер и включает в себя применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоиды, тамоксифен, ретиноиды и бисфосфонаты. Все эти препараты используются преимущественно для уменьшения болевого синдрома, связанного с явлениями полиартрита либо остеоартропатией [12]. Колхицин и глюкокортикоиды могут оказаться эффективными при болевом синдроме, связанном с субпериостальным формированием новой костной ткани, поскольку ингибируют хемотаксис нейтрофилов и тем самым уменьшают отек тканей, являющийся причиной болей. Бисфосфонаты оказывают антирезорбтивный эффект, ингибируя активность остеокластов, а также стимулируют их апоптоз, что влияет на их «продолжительность жизни» и содержание в единице объема костной ткани [37]. Ретиноиды уменьшают количество матричной РНК проколлагена в фибробластах, что снижает их способность синтезировать новые молекулы коллагена и приводит к уменьшению выраженности пахидермии, себореи, акне, фолликулита [38]. Отдельные сообщения указывают, что октреотид также способен уменьшать степень выраженности костного болевого синдрома [39].

Осложнения. Основным осложнением ГОА является развитие вторичного остеоартрита, который может потребовать как консервативного, так и оперативного лечения. Прогноз вторичной ГОА определяется заболеванием, которое его вызвало; в случаях первичной ГОА прогноз достаточно благоприятный, однако зависит от степени вовлечения костей и суставов в патологический процесс [7].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент А., 16 лет 4 мес, поступил в клинику Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) с жалобами на изменения формы коленных и голеностопных суставов, сопровождающиеся ограничением объема движений, без болевого синдрома, гиперемии

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ



Рис. 2. Пациент А., 16 лет, ГОА. Деформация в области лучезястного сустава (а); внешний вид пациента (б); изменение формы и размеров коленных (в) и голеностопных (z) суставов. Изменения формы ногтей по типу «часовых стекол», «барабаных палочек» (а, z)

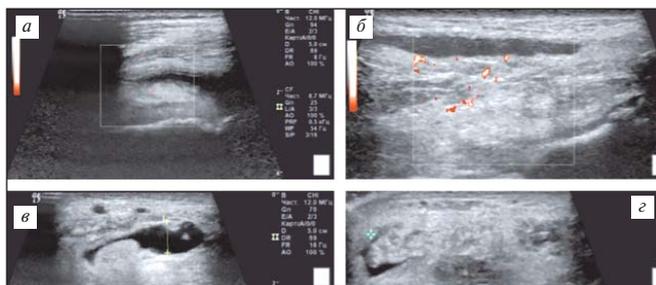


Рис. 4. Ультразвуковые изменения суставов у пациента А. с ГОА. а — продольный передний срез на уровне дистальной трети бедра: в супрапателлярном завороте лоцируется скопление однородной, анэхогенной жидкости с признаками гиперэхогенного интраартикулярного компонента, несмещаемого, несжимаемого, с единичными сосудистыми сигналами; б — визуализируются субфасциально расположенные участки скопления однородной анэхогенной жидкости с умеренным повышением васкуляризации по периферии; в—z — переднебоковой медиальной скан голеностопного сустава: определяется расширение капсулы сустава за счет однородного анэхогенного скопления жидкости в суставе с признаками пролиферации синовиальной ткани, без признаков неоваскуляризации в режиме цветового доплеровского картирования

и гипертермии. Подросток отмечал наличие «тяжести» в области нижних конечностей.

Из анамнеза известно, что заболевание дебютировало в возрасте 12 лет с появления деформации коленных и голеностопных суставов и сопровождалось непостоянной умеренной лабораторной активностью. Утренней скованности не отмечалось.

В возрасте 13 лет в одном из стационаров был установлен диагноз ЮИА, негативный по ревматоидному фактору полиартрит и была инициирована терапия системными глюкокортикоидами продолжительностью 7 мес и болезнь-модифицирующая противоревматическая терапия метотрексатом длительностью 12 мес. На фоне проводимого лечения улучшения не отмечалось, и терапия была самостоятельно отменена.

В возрасте 15 лет отмечено вовлечение в патологический процесс лучезястных, локтевых и плечевых суставов в виде ограничения объема движений в соответствующих суставах, деформации в области лучезястных суставов. В 16 лет —



Рис. 3. Рентгенологическое исследование пациента А. с ГОА. а—г — явления периостоза большеберцовых и малоберцовых костей; д — периостоз лучевой, локтевой костей, фаланг кистей рук, изменения дистальных фаланг по типу «барабаных палочек»; е — гиперостоз бедренных костей; ж — гиперостоз плюсневых костей стоп, изменения дистальных фаланг по типу «барабаных палочек». Изменения указаны стрелками

прогрессирование изменений со стороны суставов нижних конечностей в виде увеличения в объеме мягких тканей в области коленных, голеностопных суставов, стоп. В возрасте 16 лет 4 мес (ноябрь 2016 г.) пациент был впервые госпитализирован в ревматологическое отделение СПбГПМУ. При осмотре обращали на себя внимание утолщенная кожа ладонной поверхности кистей, подошвенной поверхности стоп, «булавовидные» утолщения дистальных фаланг пальцев кистей/стоп, изменение формы ногтей по типу «часовых стекол», деформация лучезястных суставов с умеренно выраженным ограничением объема тыльного сгибания, ограничение объема движений в локтевых, плечевых суставах, в поясничном отделе позвоночника, значимое ограничение объема движений в тазобедренных, коленных, голеностопных суставах. Отмечалась резко выраженная деформация коленных суставов шаровидной формы за счет экссудативно-пролиферативных изменений и костной гиперплазии в виде увеличения в размерах эпифизов костей, формирующих суставы (рис. 2). Движения в суставах безболезненные. Также обращала на себя внимание выраженная деформация в области предплюсны, нижней трети голени, увеличение в объеме мягких тканей вокруг голеностопных суставов (см. рис. 2, z). Ткани данной области плотные на ощупь, безболезненные, без локальной гипертермии, с наличием элементов пятнисто-папулезной сыпи по передней поверхности голени и стоп. Выраженный гипергидроз в нижней части голени и стоп. При лабораторном обследовании выявлена умеренная воспалительная активность: СОЭ — 22–31 мм/ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) — 10,2–40 мг/л; имеет место повышение уровней маркеров костной резорбции: остеокальцин — 15,90 нг/мл (норма — 3,10–13,70), β-Crosslaps (С-терминальный телопептид коллагена I типа) — 1,59 нг/мл (норма — 0,00–0,58).

При рентгенологическом исследовании (голеней с захватом коленных и голеностопных суставов, тазобедренных суставов, стоп, кистей) — умеренный остеопороз. Кортикальный слой диафизов костей утолщен (рис. 3). Ультразвуковые изменения суставов представлены на рис. 4.

При инструментальном обследовании (МРТ суставов и МРТ всего тела) выявляются признаки синовита без явлений воспалительной неоваскуляризации (рис. 5).

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

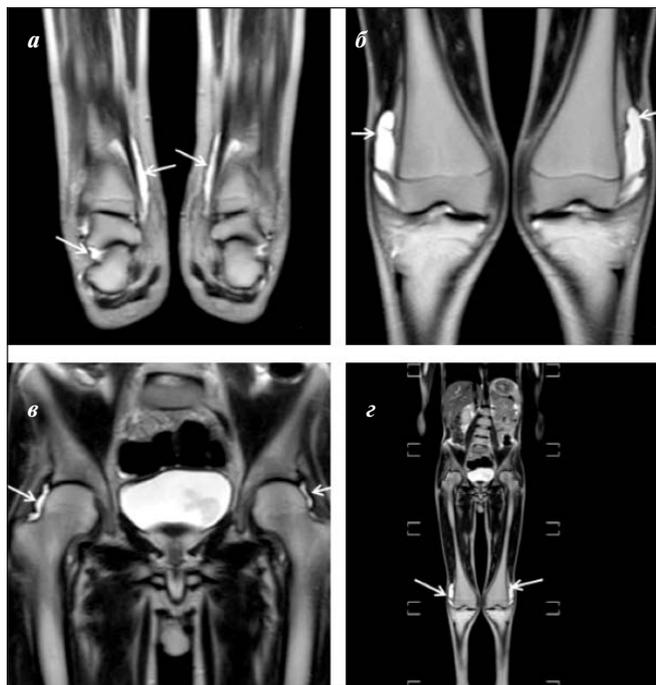


Рис. 5. Магнитно-резонансные изменения суставов у пациента А. с ГОА. а — незначительное количество жидкости в голеностопных суставах, скопление жидкости вдоль сухожилий задней большеберцовой мышцы, длинного сгибателя пальцев и большого пальца стопы; б — выраженное количество жидкости в коленных суставах; в — незначительное количество жидкости в тазобедренных суставах; г — МРТ всего тела: скопление жидкости в коленных суставах

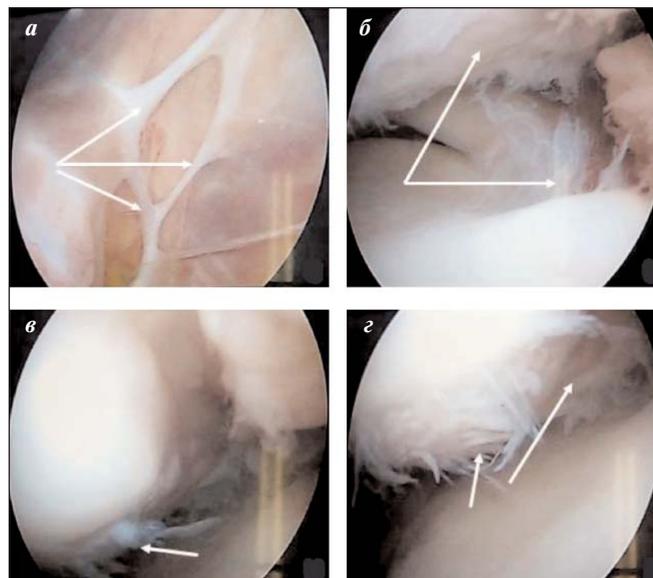


Рис. 6. Изменения синовиальной оболочки у пациента А. с ГОА при проведении артроскопии. а — синовит коленного сустава. Нитевидные и шнуровидные спайки в супрапателлярной области; б—в — хондромалация мыщелков бедренной кости. Грубые фибрилляции и дефекты хрящевого покрова нагружаемых поверхностей; г — хондромалация надколенника. Грубые фибрилляции на фоне дефекта покровного хряща фасеток надколенника

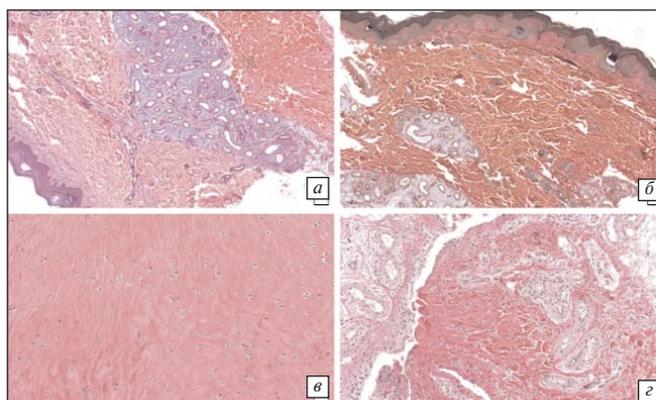


Рис. 7. Гистологическое исследование у пациента А. с ГОА. а — окраска гематоксилином и эозином. Ув. 50. В дерме — выраженное разрастание соединительной ткани, гомогенизация коллагеновых волокон; гиперплазия потовых желез; б — окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув. 50. В дерме — выраженное разрастание соединительной ткани, гомогенизация коллагеновых волокон; гиперплазия потовых желез; в — окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув. 200. Гиалиновый хрящ с дезорганизацией и изменениями тинкториальных свойств основного вещества. Изогенные группы неравномерно распределены в основном веществе, хондроциты с дистрофическими изменениями; г — окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув. 200. Синовиальная оболочка отечная, с разрастанием соединительной ткани; полнокровные сосуды с утолщенными стенками и фибриноидным набуханием

Произведено исследование синовиальной жидкости — посев стерильный, цитология: клеточного материала мало, единичные лимфоциты и синовиоциты. В связи с нетипичностью изменений синовиальной оболочки была выполнена диагностическая артроскопия коленного сустава — выявлен участок гиалинового хряща с дезорганизацией и размягчением (рис. 6).

При гистологическом исследовании: хрящевые капсулы неравномерно распределены в основном веществе, содержат дистрофированные хондроциты. Вдоль границы хряща — ободок фибриноидного некроза без перифокальной клеточной инфильтрации. Синовиальная оболочка отечная, гипертрофирована. Рыхлая соединительная ткань с большим количеством полнокровных сосудов, стенки которых утолщены, а просветы сужены ввиду фибриноидного набухания. Вокруг сосудов — очаговая и рассеянная мононуклеарная инфильтрация. Также для уточнения характера увеличения мягких тканей была выполнена биопсия кожи с подкожной жировой клетчаткой. При гистологическом исследовании в дерме наблюдаются выраженная гомогенизация коллагеновых волокон и диффузное разрастание соединительной ткани. Вокруг сосудов присутствуют слабо выраженные воспалительные инфильтраты, состоящие в основном из лимфоидных клеток. Периваскулярно отмечается разрастание соединительной ткани, в стенке сосудов — пролиферация эндотелия. Также в дерме отмечается выраженная гиперплазия потовых желез. Волосные фолликулы мелкие, с разрастанием соединительной ткани вокруг (рис. 7).

За время нахождения в стационаре при лабораторно-инструментальном обследовании были исключены ревматические заболевания, при которых могут встречаться периодоз и артрит, такие как SAPHO-синдром, небактериальный остеомиелит, гиперпаратиреоз, ЮИА. На основании

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

таких симптомов, как наличие «колбовидного» утолщения концевых фаланг пальцев кистей, периостоз трубчатых костей, пахидермия, синовит, пациенту выставлен диагноз первичной ГОА, учитывая также отсутствие патологии сердечно-легочной системы, воспалительных заболеваний кишечника, поражение щитовидной железы, которые могут быть причиной вторичной ГОА.

Заключение. ГОА является редким заболеванием детского возраста и может по своим клиническим проявлениям

напоминать ЮИА. Пациенты с первичной ГОА, которым ошибочно выставлен диагноз ЮИА, имеют длительный неэффективный опыт иммуносупрессивной, а иногда даже и глюкокортикоидной терапии. Специфическими особенностями, позволяющими отличить полную форму первичной ГОА от хронического артрита, являются отсутствие воспалительных изменений в синовиальной жидкости, наличие «барабанных палочек», пахидермии и отсутствие утренней скованности.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. 2650 p.
2. Hippocrene Books. Hippocrates: Prognostic: Regimen in Acute Diseases, Sacred Disease, Art, Breaths, Law, Decorum, Physician, Dentition (Loeb Classical Library). London, UK: Harvard University Press; 1849; Vol 1.
3. Manger B, Lindner A, Manger K, et al. [Hypertrophic osteoarthropathy. Bamberger-Marie disease]. *Z Rheumatol*. 2011;70(7):554-60. doi: 10.1007/s00393-011-0813-7.
4. Touraine A, Solente G, Gole L. Un syndrome osteodermopathique: La pachydermie plicaturee avec pachyperostose des extremités. *Presse Med*. 1935;43:1820-4.
5. Poormoghim H, Hosseynian A, Javadi A. Primary hypertrophic osteoarthropathy. *Rheumatol Int*. 2012;32(3):607-10. doi: 10.1007/s00296-010-1667-z.
6. Martinez-Lavin M, Vargas A, Rivera-Vinas M. Hypertrophic osteoarthropathy: a palindrome with a pathogenic connotation. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(1):88-91. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f14a5a.
7. Narayanan S, Mohamed Gani VM, Sundararaju V. Primary hypertrophic osteoarthropathy with hypertrophic gastropathy. *J Clin Rheumatol*. 2010;16(4):190-2. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181e04d80.
8. Martinez-Lavin M, Pineda C, Valdez T, et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy. *Semin Arthritis Rheum*. 1988;17(3):156-62. doi: 10.1016/0049-0172(88)90017-0.
9. Karnan S, Krishnamoorthy V, Ethiraj P, Sathyanathan BP. Touraine-Solente-Gole syndrome: The complete form needs to be recognized. *Indian J Nucl Med*. 2012;27(3):201-4.
10. Kumar S, Sidhu S, Mahajan BB. Touraine-solente-gole syndrome: a rare case report and review of the literature. *Ann Dermatol*. 2013;25(3):352-5. doi: 10.5021/ad.2013.25.3.352.
11. Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R, et al. Pachydermoperiostosis: an update. *Clin Genet*. 2005;68(6):477-86. doi: 10.1111/j.1399-0004.2005.00533.x.
12. Nguyen S, Hojjati M. Review of current therapies for secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Clin Rheumatol*. 2011;30(1):7-13. doi: 10.1007/s10067-010-1563-7.
13. Martinez-Lavin M. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: a unifying hypothesis. *J Rheumatol*. 1987;14(1):6-8.
14. Ginsburg J, Brown JB. Increased oestrogen excretion in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Lancet*. 1961;2(7215):1274-6. doi: 10.1016/S0140-6736(61)91139-4.
15. Schumacher HR Jr. Articular manifestations of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in bronchogenic carcinoma. *Arthritis Rheum*. 1976;19(3):629-36. doi: 10.1002/art.1780190317.
16. Matucci-Cerinic M, Martinez-Lavin M, Rojo F, et al. von Willebrand factor antigen in hypertrophic osteoarthropathy. *J Rheumatol*. 1992;19(5):765-7.
17. Martinez-Lavin M. Hypertrophic osteoarthropathy. *Curr Opin Rheumatol*. 1997;9(1):83-6. doi: 10.1097/00002281-199701000-00016.
18. Martinez-Ferrer A, Peris P, Alos L, et al. Prostaglandin E₂ and bone turnover markers in the evaluation of primary hypertrophic osteoarthropathy (pachydermoperiostosis): a case report. *Clin Rheumatol*. 2009;28(10):1229-33. doi: 10.1007/s10067-009-1197-9.
19. Da Costa FV, de Magalhaes Souza F, Sonia C, et al. Infliximab treatment in pachydermoperiostosis: a rare disease without an effective therapeutic option. *J Clin Rheumatol*. 2010;16(4):183-4. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181df91c6.
20. Kabashima K, Sakabe J, Yoshiki R, et al. Involvement of Wnt signaling in dermal fibroblasts. *Am J Pathol*. 2010;176(2):721-32. doi: 10.2353/ajpath.2010.090454.
21. Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, et al. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLCO2A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J Dermatol Sci*. 2012;68(1):36-44. doi: 10.1016/j.jjdermsci.2012.07.008.
22. Zhang Z, He JW, Fu WZ, et al. Two novel mutations in the *SLCO2A1* gene in a Chinese patient with primary hypertrophic osteoarthropathy. *Gene*. 2014;534(2):421-3. doi: 10.1016/j.gene.2013.10.051.
23. Cheng R, Li M, Guo Y, et al. Three novel mutations in the *SLCO2A1* gene in two Chinese families with primary hypertrophic osteoarthropathy. *Eur J Dermatol*. 2013;23(5):636-9.
24. Toovey OT, Eisenhauer HJ. A new hypothesis on the mechanism of digital clubbing secondary to pulmonary pathologies. *Med Hypotheses*. 2010;75(6):511-3. doi: 10.1016/j.mehy.2010.07.009.
25. Altman RD, Tenenbaum J. Hypertrophic osteoarthropathy. In: Kelley W, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge C, editors. Textbook of Rheumatology. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1997. P. 1514-20.
26. Swartz MH. Textbook of Physical Diagnosis: History and Examination. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1994. P. 76-8.
27. Padula SJ, Broketa G, Sampieri A, et al. Increased collagen synthesis in skin fibroblasts from patients with primary hypertrophic osteoarthropathy. Evidence for transactivational regulation of collagen transcription. *Arthritis Rheum*. 1994;37(9):1386-94. doi: 10.1002/art.1780370918.
28. Bigler FC. The morphology of clubbing. *Am J Pathol*. 1958;34(2):237-61.
29. Rothschild BM, Rothschild C. Recognition of hypertrophic osteoarthropathy in skeletal remains. *J Rheumatol*. 1998;25(11):2221-7.
30. Altman RD. Hypertrophic osteoarthropathy. In: McCarty JD, Koopman WJ, editors. Arthritis and Allied Conditions. 12th ed. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1993. P. 1511-7.
31. Pineda C, Fonseca C, Martinez-Lavin M. The spectrum of soft tissue and skeletal abnormalities of hypertrophic osteoarthropathy. *J Rheumatol*. 1990;17(5):626-32.
32. Pineda CJ, Guerra J Jr, Weisman MH, et al. The skeletal manifestations of clubbing: a study in patients with cyanotic congenital

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

- heart disease and hypertrophic osteoarthropathy. *Semin Arthritis Rheum.* 1985;14(4):263-73. doi: 10.1016/0049-0172(85)90045-9
33. Martinez-Lavin M. Hypertrophic osteoarthropathy. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology.* 2nd ed. London, UK: Mosby; 1998. P. 8.46.1-4.
34. Resnick D. Enostosis, hyperostosis, and periostitis. In: Resnick D, Kransdorf MJ, editors. *Bone and Joint Imaging.* 3rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2005. P. 1433-5.
35. Fam AG, Chin-Sang H, Ramsay CA. Pachydermoperiostosis: scintigraphic, thermographic, plethysmographic, and capillaroscopic observations. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(1):98-102. doi: 10.1136/ard.42.1.98.
36. Lauter SA, Vasey FB, Hü tner I, Osterland CK. Pachydermoperiostosis: studies on the synovium. *J Rheumatol.* 1978;5(1):85-95.
37. Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. *N Engl J Med.* 2009;360(1):53-62. doi: 10.1056/NEJMoa0802633.
38. Beckenbach L, Baron JM, Merk HF, et al. Retinoid treatment of skin diseases. *Eur J Dermatol.* 2015;25(5):384-91.
39. Birch E, Jenkins D, Noble S. Treatment of painful hypertrophic osteoarthropathy associated with non-small cell lung cancer with octreotide: a case report and review of the literature. *BMJ Support Palliat Care.* 2011;1(2):189-92. doi: 10.1136/bmjspcare-2011-000052.

Поступила 15.08.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Позитивность по антителам к рибонуклеопротеину при ревматических заболеваниях: фокус на системную склеродермию

Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П.

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

Обзор посвящен проблеме антителообразования при системной склеродермии (ССД), с акцентом на антитела к рибонуклеопротеину (РНП): частоте встречаемости, структуре, клиническим ассоциациям. ССД – прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерным поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (сердца, легких, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которых лежат процессы дезорганизации соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических изменений и сосудистой патологии по типу своеобразного облитерирующего эндартериита. Наличие антител к различным аутоантигенам – характерная черта ССД. Среди пациентов, удовлетворяющих классификационным критериям ССД, имеется подгруппа больных, у которых не выявляются специфические для ССД антиядерные антитела, но присутствуют антитела к растворимым ядерным аутоантигенам, а именно – антителам к РНП. Данный тип аутоантител (аутоАТ) описан при различных системных заболеваниях соединительной ткани: системной красной волчанке, дерматомиозите и полимиозите, ССД. Частота выявления антител к РНП при ССД варьирует в разных этнических группах в пределах 5–30%. Кроме того, позитивность по антителам к РНП является характерной чертой смешанного заболевания соединительной ткани. На сегодняшний день представляет интерес более детальное изучение больных ССД, позитивных по антителам к U1-РНП, с возможностью выделения нового субтипа ССД, а также сравнения и поиска отличий носителей антител к U1-РНП от других хорошо описанных фенотипов ССД. Данная проблема представляется актуальной, учитывая активно разрабатываемый в ревматологии персонализированный подход к курации больных.

Ключевые слова: системная склеродермия; аутоантитела; U1-РНП; смешанное заболевание соединительной ткани.

Контакты: Лидия Петровна Ананьева; lpna@yandex.ru

Для ссылки: Шаяхметова РУ, Ананьева ЛП. Позитивность по антителам к рибонуклеопротеину при ревматических заболеваниях: фокус на системную склеродермию. Современная ревматология. 2017;11(4):48–55.

Positivity for antiribonucleoprotein antibodies in rheumatic diseases: focus on systemic scleroderma

Shayakhmetova R.U., Ananyeva L.P.

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

The review deals with the problem of antibody production in systemic scleroderma (SDS), with a focus on antiribonucleoprotein (RNP) antibodies: frequency, structure, and clinical associations. SDS is a progressive polysyndromic disease with characteristic lesion of the skin, locomotor apparatus, viscera (heart, lungs, digestive tract, and kidneys), and common vasospastic disorders as Raynaud's syndrome, the basis for which are the processes of connective tissue disorganization with a predominance of fibrosclerotic changes and vascular pathology as peculiar endarteritis obliterans. The presence of antibodies to different autoantigens is a distinguishing feature of SDS. Among the patients who meet the classification criteria for SDS, there is a subgroup of patients who are not found to have SDS-specific antinuclear antibodies, but have antibodies to soluble nuclear autoantigens, namely, antibodies to RNP. This type of autoantibodies is described in various systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, polymyositis, and SDS. The detection rate of anti-RNP antibodies in SDS varies from 5 to 30% in different ethnic groups. In addition, positivity for anti-RNP antibodies is a characteristic feature of mixed connective tissue disease. A more detailed study of anti-U1-RNP antibody-positive patients with SDS, by identifying a new subtype of SDS, comparing, and searching for dissimilarities of anti-U1-RNP antibody carriers from other well-described phenotypes of SDS, is of interest today. This problem is relevant, by taking into account the personalized approach to following up patients, which is actively being elaborated in rheumatology.

Keywords: scleroderma systematica; autoantibodies; U1-ribonucleoprotein; mixed connective tissue disease.

Contact: Lidia Petrovna Ananyeva; lpna@yandex.ru

For reference: Shayakhmetova RU, Ananyeva LP. Positivity for antiribonucleoprotein antibodies in rheumatic diseases: focus on systemic scleroderma. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11 (4):48–55.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-48-55>

Системная склеродермия (ССД) – прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерным поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (сердца, легких, пищеварительного тракта, почек) и распространенными васоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которых лежат процессы дезорганизации соединительной ткани с преобладанием фиброно-склеротических изменений и сосудистой патологии по типу своеобразного облитерирующего эндартериита [1]. ССД отличается комплексным характером патогенетических нарушений, отражающихся в ярком клиническом полиморфизме. Прогрессирующее течение ССД приводит к развитию необратимых изменений и нарушению функции жизненно важных органов, что определяет высокую инвалидизацию больных и общий плохой прогноз болезни.

Клинические проявления и варианты течения заболевания включают как неблагоприятные быстро прогрессирующие формы, так и длительно текущие доброкачественные варианты болезни. Основные формы, или субтипы, ССД – диффузная, с обширным поражением кожи и внутренних органов, и лимитированная (поражение кожи ограничено дистальными отделами конечностей и лицом), а также ювенильная (дебют заболевания до 16 лет). В 10–38% случаев встречается перекрестная форма, при которой ССД сочетается с ревматоидным артритом (РА), полимиозитом/дерматомиозитом (ПМ/ДМ), системной красной волчанкой (СКВ), синдромом Шегрена (СШ) и другими аутоиммунными заболеваниями. Очень редко (1–2%) встречается ССД без поражения кожи – висцеральная форма. Разные клинические формы ССД различаются по частоте и выраженности проявлений, скорости прогрессирования поражения внутренних органов и исходам. Диффузная форма имеет плохой прогноз, возможности ее лечения ограничены, особенно в развернутой стадии, когда преобладают процессы необратимого фиброза [1]. Патогенез ССД включает три основных звена: облитерирующую васкулопатию мелких сосудов, гуморальные и клеточные нарушения, дисфункцию фибробластов, вырабатывающих избыточное количество компонентов экстрацеллюлярного матрикса [2–7].

Известно, что одними из важных иммунных нарушений при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях (САРЗ) являются потеря толерантности к собственным антигенам и хроническая В-лимфоцитарная активация, вследствие которой происходит повышенная выработка различных аутоантител (аутоАТ). Обнаружение аутоАТ важно для диагностики САРЗ, и некоторые из них входят в число классификационных критериев заболевания, используются для оценки активности, их наличие имеет определенное прогностическое значение при отдельных субтипах САРЗ [8–13].

АутоАТ, ассоциирующиеся с ССД, впервые были описаны в 60-х гг. прошлого века [14]. Циркуляция антител к различным аутоантигенам – характерная черта ССД, частота их обнаружения достигает 95% [15–18]. В последние годы накапливается все больше данных о значимости аутоиммунных нарушений в патогенезе заболевания. Возможно, аутоантигены при ССД высвобождаются в процессе ишемически-реперфузионного повреждения тканей, возникающего на фоне васоспастических сосудистых реакций, характерных для этого заболевания. В процессе В-клеточной презентации аутоантигенов через костимуляторные поверхно-

стные молекулы происходит активация Т-лимфоцитов с последующей клональной экспансией Т-клеточных субпопуляций, аутореактивных в отношении эндотелия и фибробластов. Полагают, что В-клетки играют важную роль в пусковых механизмах фиброобразования при ССД, а хроническая активация В-клеток непосредственно взаимосвязана с развитием склеродермического фиброза через продукцию аутоАТ и фиброгенных цитокинов [19, 20]. Однако в целом роль аутоАТ в патогенезе ССД до конца не ясна. В то же время накоплен огромный объем информации об их диагностической и прогностической значимости [21–24].

Специфичные для ССД аутоАТ представлены гетерогенной группой иммуноглобулинов, реагирующих с различными компонентами ядра клетки (антиядерные антитела). В настоящее время из большого спектра аутоАТ, ассоциированных с ССД, наиболее изучены 7, к ним относятся антитела к центромерам (АЦА), к топоизомеразе I (Scl-70), антитела к РНК-полимеразе III, антитела к Th/To, антитела к Pm/Scl, а также аутоАТ к рибонуклеопротеинам (РНП) U1-РНП и U3-РНП [16, 25, 26]. Установлено, что «склеродермические» аутоАТ имеют значение как серологические маркеры определенных клинических субтипов и могут служить предикторами течения и исхода болезни [27]. Специфичные для ССД аутоАТ появляются на самом раннем этапе, до развернутой клинической картины болезни, поэтому они информативны при доклинической диагностике ССД. Для ССД характерно наличие у больного одного специфического аутоАТ, которое сохраняется на протяжении всего заболевания [16, 28–30]. Ранняя диагностика позволяет своевременно установить диагноз и начать терапию. Особое значение имеют ассоциации специфических для ССД антиядерных антител (АЦА, антителами к Scl-70 и к РНК-полимеразе III), которые включены в новые классификационные критерии ССД, с характерными клиническими фенотипами. Так, наличие антител к Scl-70 (10–40%) ассоциировано с диффузной формой болезни, быстро прогрессирующим течением и высоким риском тяжелого интерстициального поражения легких (ИПЛ), в то время как АЦА (16–39%) чаще встречаются при лимитированной форме, длительном изолированном синдроме Рейно с отсутствием тяжелого ИПЛ и поражением почек, но с высоким риском развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Определение антител к РНК-полимеразе III имеет большое значение в связи с ассоциацией с быстрым прогрессированием уплотнения кожи и наиболее высоким риском в отношении развития поражения почек – склеродермического почечного криза. Таким образом, клинико-иммунологические ассоциации имеют важное значение для определения клинической формы ССД на раннем этапе, прогнозирования развития органной патологии, определения темпов прогрессирования и прогноза.

Кроме того, при ССД встречаются аутоАТ, обнаруживаемые при других аутоиммунных системных РЗ: ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к Ro/SS-A (aRo), антитела к La/SS-B (aLa), антитела к кардиолипину (АКЛ). У больных с перекрестным синдромом (OVERLAP-синдром) они встречаются чаще, чем в общей группе больных ССД, и их наличие связано с определенными клиническими проявлениями. Так, к примеру, присутствие АЦЦП у таких больных ассоциируется с эрозивным артритом [31], РФ и aRo – с синдромом Шегрена [32].

О Б З О Р Ы

Таблица 1. Частота выявления антител к РНП при ССД

Источник	Число больных*	Доля РНП-положительных больных, %
Старовойтова М.Н. и соавт., 2016 [33]	26/300	8,6
Jung M. и соавт., 2014 [34]	195/1145	17
Hoffmann A.M. и соавт., 2013 [35]	21/425	5
Mehra S. и соавт., 2013 [36]	29/528	5,5
Graf S.W. и соавт., 2012 [37]	9/129	7
Krzyszczak M.E. и соавт., 2011 [38]:		
всего	19/105	18
кавказоиды	10/75	13
афроамериканцы	7/24	30
Hamaguchi Y. и соавт., 2008 [22]	11/203	5
Steen V.D. и соавт., 2005 [16]	71/1432	13
Reveille J.D. и соавт., 2001 [39]:		
всего	345	
испанцы	9/77	11
афроамериканцы	22/77	29
кавказоиды	9/191	5
Jacobsen S. и соавт., 1998 (реакция гемагглютинации) [40]	15/230	6,5
Ihn H. и соавт., 1996 [41]	3/13	23
Kuwana M. и соавт., 1994 [42]	67/246	27

*В числителе — число положительных по РНП больных, в знаменателе — общее число обследованных (здесь и в табл. 2).

Неспецифические аутоАТ при ССД включают антитела к клеткам эндотелия, фибробластам, а также антитела к матриксным металлопротеиназам, различным ростовым факторам и другим внеклеточным антигенам. Считают, что подобные аутоАТ имеют патогенетическое значение, действуя посредством активации сигнальных внутриклеточных путей, вовлеченных в фиброз и сосудистое повреждение при ССД [27].

Среди пациентов, удовлетворяющих классификационным критериям ССД, имеется подгруппа больных, у которых не выявляются специфические для ССД антиядерные антитела, но циркулируют антитела к различным РНП. Клиническое значение антител к U1-РНП при ССД до сих пор остается не ясным, в связи с чем данная группа больных вызывает особый интерес. Имеющиеся данные исследований и литературы об особенностях клинического течения и прогноза больных с повышенным уровнем антител к U1-РНП позволяют выдвинуть гипотезу о том, что носительство антител к U1-РНП у больных ССД может указывать на определенный фенотип болезни. Наряду с возможностью выделения нового субтипа ССД интерес представляют также сравнение и поиски отличий у носителей антител к U1-РНП от других хорошо описанных фенотипов ССД. Частота выявления антител к РНП при ССД широко варьирует в зависимости от метода определения, особенностей когорты обследованных больных и их этнической принадлежности (табл. 1).

Как видно из табл. 1, частота выявления антител к РНП при ССД варьирует в разных этнических группах от 5 до 30%, достигая максимума у японцев и афроамериканцев. Частота повышения уровней антител к РНП в российской

группе оказалась близкой к таковой в европейских группах больных ССД.

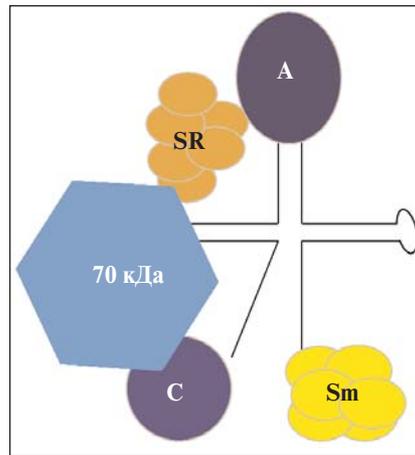
По предварительным данным, у носителей антител к U1-РНП чаще развивается и более выражено поражение сухожилий и суставов, чаще встречается поражение мышц, более очевидно повышение воспалительной активности, особенно в дебюте — лихорадка, высокие титры СРБ и СОЭ. Важно также выяснить ряд других вопросов, в частности: каковы частота и выраженность поражения жизненно важных органов: легких (частота ЛАГ, ИПЛ), сердца (кардиомиопатия, нарушения ритма), почек? Коррелирует ли наличие антител к U1-РНП с активностью заболевания? Отличается ли прогноз по сравнению с классическими субтипами ССД и САРЗ в целом? Актуальными также остаются вопросы об изменении титра аутоАТ к U1-РНП у больных ССД на фоне лечения, о возможной корреляции титра аутоАТ к U1-РНП с активностью заболевания (их изменение в ответ на проводимую терапию). Учитывая отсутствие достаточных сведений в этой области, дальнейшее изучение этой проблемы представляется перспективным как в научном, так и в практическом плане.

Антитела к РНП направлены против U1 — малого ядерного РНП (комплекс U1—мяРНП — один из основных компонентов сплайсосомы; см. рисунок). В реакциях сплайсинга пре-иРНК принимают участие 5 мяРНП — U1, U2, U4, U5 и U6.

Некоторые из белков мяРНП-частиц входят в состав всех мяРНП-комплексов, как, например, семь Sm-белков, которые распознаются антителами, вырабатываемыми у больных с СКВ. Другие белки, обнаруживаемые в мяРНП-

О Б З О Р Ы

комплексах, проявляют более высокую специфичность и могут быть связаны только с одной-единственной мяРНК. Так, аутоАТ против РНП осаждают только специфическую РНК U1 [43]. Комплекс U1–мяРНК включает три белка: U1-A, U1-C, U1-70 кДа – и семь общих белков ядра, называемых белками Смита (Sm): Sm-B/SmB', Sm-D1, Sm-D2, Sm-D3, Sm-E, Sm-F и Sm-G [44–46]. Все эти аутоантигены могут взаимодействовать с анти-U1-РНП-специфическими антителами. P.G. Vlachouanopoulos и соавт. [47] показали, что IgG-антитела к U1-РНП более свойственны смешанному заболеванию соединительной ткани (СЗСТ), тогда как IgM-изотип чаще встречается у больных СКВ, хотя оба изотипа могут быть обнаружены при обоих заболеваниях. Антитела U1-РНП направлены против белка U1-70 кДа (РНП-70). Они чаще обнаруживаются при ССД и СЗСТ и, как правило, не обнаруживаются при СКВ [48]. Антитела к U1-РНП при определении методом непрямой иммунофлуоресценции дают чистый крапчатый тип свечения в высоких титрах. Больные с антителами к U1-РНП часто бывают позитивны и по антителам к Sm-антигену (что может объясняться особенностями структуры комплекса U1–мяРНК), к Ro/SSA и La/SSB, имеются единичные сообщения о сочетании с АЦА [46, 49, 50].



Комплекс U1–мяРНК

Присутствие антител к РНП нередко ассоциируется с чертами нескольких ревматических заболеваний – СКВ, ССД, РА, ПМ. Данный тип аутоАТ описан при различных системных заболеваниях соединительной ткани, включающих СКВ, СЗСТ, ДМ/ПМ и ССД [51].

В последние годы накапливаются данные о том, что комплекс U1–мяРНК играет центральную роль в аутоиммунном патогенезе у ряда пациентов с СКВ, ССД и у большинства (если не у всех) пациентов со СЗСТ. Как компонент U1-РНК, так и специфические белки, особенно U1-70 кДа, взаимодействуют с иммунными клетками и их рецепторами путем сложных взаимодействий, которые в конечном итоге приводят к выраженным изменениям в иммунной системе, воспалению и повреждению тканей [51].

Как видно из табл. 2, частота встречаемости аутоАТ к РНП наиболее высока при СЗСТ, поскольку они являются маркером заболевания и включены в классификационные критерии заболевания [57]. Частота встречаемости аутоАТ к РНП при СКВ, по данным разных исследований, значительно варьирует – от 13 до 40% [52–55], что сопоставимо с

этим параметром при ССД и также вызывает большой интерес для дальнейшего изучения. При ДМ/ПМ частота выявления аутоАТ к РНП составляет 15% и ассоциируется с перекрестным синдромом и хорошим ответом на терапию глюкокортикоидами (ГК) [56]. При РА аутоАТ к РНП встречаются редко – в 3% случаев [58].

По имеющимся данным, у больных с антителами к РНП заболевание начинается в более молодом возрасте, дебютом заболевания могут быть как синдром Рейно и отек кистей, так и признаки воспалительной артропатии и миопатии, часто возникающие подросто [51, 59–62]. Со временем болезнь может эволюционировать в различные

САРЗ. В целом поражение внутренних органов менее характерно, однако поражение легких – как ЛАГ, так и ИПЛ, – может иметь тяжелое течение. Основная причина смерти больных, позитивных по аутоАТ к U1-РНП, – ЛАГ [63].

Имеются единичные данные об ассоциации РНП-позитивных заболеваний соединительной ткани с HLA-DR. Так, в ряде исследований была показана ассоциация анти-РНП-антител с HLA-DR4 [64–66]. P. Szodoray и соавт. [67] в своем исследовании показали важность не только наличия анти-U1-РНП-антител, но и одновременного присутствия антител, специфичных для других РЗ. Так, сочетание с АТ к эндотелиальным клеткам и АКЛ ассоциировалось с тяжелыми сосудистыми поражениями (ЛАГ), тогда как сочетание анти-U1-РНП-антител и АЦЦП ассоциировалось с развитием эрозивного артрита. Формирование иммунных комплексов и компонентов комплемента было связано с ИПЛ и миозитом. В исследовании S. Carrelli и соавт. [68] были отмечены клинически значимые ассоциации U1-РНП аутоАТ с другими антиядерными антителами и клиническими проявлениями: анти-Sm – с вовлечением почек, анти-SSA/Ro – с вовлечением нервной системы и легких, анти-Scl-70 – с поражением пищевода, АЦА– со склеродактилией, анти-dsDNA и анти-SSA/Ro – с серозитами.

Как уже отмечалось, позитивность по антителам к U1-РНП является отличительной чертой СЗСТ – болезни, существование которой продолжает обсуждаться уже более 40 лет. В 1972 г. G.C. Sharp и соавт. выдвинули гипотезу о существовании особой болезни, которая представляет собой своеобразный клинко-иммунологический синдром системного поражения соединительной ткани воспалительного характера, проявляющийся сочетанием отдельных при-

Таблица 2. Частота выявления антител к РНП при некоторых САРЗ

Заболевание	Источник	Число больных*	Доля РНП-позитивных больных, %
СКВ	Ambrose N. и соавт., 2016 [52]	511	29
	Faria A.C. и соавт., 2005 [53]	47/130	36
	Hoffman I.E.A. и соавт., 2004 [54]	291	13,2
	St Clair E.W. и соавт., 1990 [55]	31/96	32
ПМ/ДМ	Koenig M. и соавт., 2007 [56]	15/100	15
СЗСТ	Gunnarsson R. и соавт., 2011 [57]	147/147	100
РА	Smeenk R.J.T. и соавт., 1998 [58]	–	3

Таблица 3. Классификационные критерии СЗСТ

Sharp G.C., 1987 [71]	Alarcon-Segovia D. и Villarreal M., 1987 [72]	Kahn M.F. и Appelboom T., 1991 [73]	Kasukawa R. и соавт., 1987 [74]
<p>Большие критерии:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Миозит (тяжелый) 2. Поражение легких (DLCO <70%, и/или ЛАГ, и/или пролиферативные поражения сосудов по данным биопсии) 3. Синдром Рейно и/или гипомобильность пищевода 4. Отек кистей и/или склеродактилия 5. Позитивность по анти-U1-РНП и негативность по Sm-антителам <p>Малые критерии:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Алопеция 2. Лейкопения 3. Анемия 4. Плеврит 5. Перикардит 6. Артрит 7. Невралгия тройничного нерва 8. Скуловая сыпь 9. Тромбоцитопения 10. Миозит (легкий) 11. Отек кистей в анамнезе 	<p>Клинические критерии:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Отек кистей 2. Склеродактилия с проксимальной склеродермией или без нее 3. Синдром Рейно 4. Миозит (гистологически подтвержденный) 5. Синовит <p>Серологические критерии: анти-U1-РНП антитела >1:1600, крапчатое свечение</p>	<p>Клинические критерии:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Синдром Рейно 2. Отек кистей 3. Миозит 4. Синовит <p>Серологические критерии: Высокие титры анти-U1-РНП-аутоантител, соответствующие антиядерным антителам в титре >1:2000, крапчатое свечение</p>	<p>Общие:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Синдром Рейно 2. Отек пальцев кистей <p>Проявления СКВ, ССД и ПМ</p> <p>СКВ:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Полиартрит 2. Лимфаденопатия 3. Скуловая сыпь 4. Серозит 5. Лейкопения и/или тромбоцитопения <p>ССД:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Склеродактилия 2. Фиброз, и/или изменения по рестриктивному типу, и/или снижение DLCO 3. Гипомобильность или дилатация пищевода <p>ПМ:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Слабость мышц 2. Повышение мышечных ферментов 3. Изменения по данным электромиографии

знаков СКВ, ССД, РА, ПМ/ДМ с наличием антител к растворимому ядерному РНП в высоких титрах [69, 70] и отличающегося доброкачественным течением и хорошим ответом на терапию ГК [71].

В настоящее время общепринятых критериев диагноза СЗСТ нет. Было предложено 4 варианта классификационных критериев [71–74], они кратко приведены в табл. 3.

Критерии G.S. Sharp 1987 г. [71] включают в себя 5 больших и 11 малых критериев и, в отличие от других, не требуют для постановки диагноза обязательного наличия высокого титра анти-U1-РНП-антител. Критерии D. Alarcon-Segovia и M. Villarreal, 1987 г. [72] включают 5 клинических признаков в сочетании с высоким титром анти-РНП аутоАТ. Диагноз СЗСТ выставляется при наличии трех и более клинических критериев (если имеются 1–3-й признаки, необходимо дифференцировать заболевание от ССД), в сочетании с серологическим признаком. Критерии M.F. Kahn и T. Appelboom 1991 г. [73] схожи с критериями D. Alarcon-Segovia и M. Villarreal. В отличие от последних, они включают 4 клинических критерия. Диагноз выставляется при наличии двух и более клинических проявлений (2–4) в сочетании с серологическими изменениями и синдромом Рейно. Критерии P. Kasukawa и соавт., 1987 г. [74] включают два общих клинических критерия и определенные признаки СКВ, ССД, ПМ. Для постановки диагноза необходимо наличие одного из общих критериев и как минимум по одному проявлению в двух или во всех трех из представленных групп заболеваний соединительной ткани (СКВ и/или ССД и/или ПМ) в сочетании с серологическими изменениями. По данным S. Capelli и соавт. [68], критерии P. Kasukawa и соавт. оказались наиболее чувствительными (75%) по сравнению с критериями D. Alarcon-Segovia и M. Villarreal (73%) и G.C. Sharp (42%).

В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о нозологической самостоятельности СЗСТ. В частности, иммуногенетические исследования подтверждают отличия этого заболевания от других CAP3. Так, R. Gunnarsson и соавт. [75, 76] в норвежской когорте больных обнаружили ассоциацию аллелей HLA-DRB1*04:01 и HLA-B*08 со СЗСТ, в отличие от СКВ и ПМ/ДМ, для которых наиболее характерными иммуногенетическими маркерами оказались DRB1*03:01 и B*08, а для ССД – DRB1*08:01. Эти результаты были частично подтверждены позже на польской когорте пациентов [77].

Вместе с тем представления о взаимоотношениях СЗСТ с другими системными ревматическими заболеваниями остаются не вполне ясными и требуют дальнейшего изучения. Так, некоторые авторы связывают позитивность по антителам к U1-РНП с перекрестным синдромом, при котором у больного имеется сочетание двух РЗ, удовлетворяющих двум классификационным критериям [68]. Наряду с концепцией самостоятельного заболевания существует мнение о том, что СЗСТ – это дебют иной конкретной системной болезни. Длительные наблюдения показывают нередкую эволюцию СЗСТ в типичные формы ССД или СКВ [78, 79]. В то же время около половины больных сохраняют стабильную клинко-иммунологическую картину на протяжении многих лет [68, 80, 81]. В этом плане интересна гипотеза о протективности аутоАТ к U1-РНП, согласно которой их наличие ассоциируется с более мягким и благоприятным течением РЗ и медленным его прогрессированием [71].

Изучение роли антител к U1-РНП в патогенезе РЗ и формировании клинического фенотипа представляется актуальным, учитывая активно разрабатываемый в ревматологии персонализированный подход к курации больных.

1. Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн.: Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. С. 343-487 [Guseva NG. Systemic scleroderma. In: Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffuse connective tissue diseases]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 343-487].
2. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993 [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodermiteskie sindromy* [Systemic scleroderma and pseudoscleroderma syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993].
3. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun Rev*. 2016 May;15(5):417-26. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.007
4. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystemfibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117(3):557-67. doi: 10.1172/JCI31139
5. Hunzelmann N, Brinckmann J. What are the milestones in the pathogenesis of systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69 Suppl 1: S2-6. doi: 10.1136/ard.2009.117119
6. Cipriani P, Marrelli A, Liakouli V, et al. Cellular players in angiogenesis during the course of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011;10:641-6. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.016
7. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;8(1):42-54. doi: 10.1038/nrrheum.2011.149
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
9. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11): 2737-47. doi: 10.1002/art.38098
10. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8): 2677-86. doi: 10.1002/art.34473
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
12. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1101-7.
13. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrom (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8): 1094-100. doi: 10.1002/art.1780330806
14. Rothfield NF, Rodnan GP. Serum antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1968; 11(5):607-17. doi: 10.1002/art.1780110502
15. Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:723-32. doi: 10.1097/01.bor.0000144760.37777.fa.
16. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:35-42. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005
17. Walker JG, Fritzler MJ. Update on autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(6):580-91. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282e7d8f9.
18. Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, et al. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011; 10:276-81. doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.016.
19. Bosello S, De Luca G, Tolusso B, et al. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev*. 2011;10(10): 624-30. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.013.
20. Sato S. Abnormalities of adhesion molecules and chemokines in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11:503-7. doi: 10.1097/00002281-199911000-00010.
21. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA Jr, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1363-73. doi: 10.1002/art.10977.
22. Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol*. 2008;158(3): 487-95. doi: 10.1111/j.13652133.2007.08392.x.
23. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3902-12. doi: 10.1002/art.24038.
24. Walker UA, Tyndall A, Czirik 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: 754-63. doi: 10.1136/ard.2006.062901.
25. Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. *Autoantibodies*. 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V.; 2007.
26. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2010;(5):5-9 [Nasonov EL, Aleksandrova EN. Modern technologies and perspectives of laboratory diagnostics of rheumatic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2010;(5):5-9 (In Russ.)].
27. Аняньева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):86-99 [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in scleroderma systematica: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):86-99 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99.
28. Villalta D, Imbastro T, Di Giovanni S, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):114-20. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.005.
29. Fanning GC, Welsh KI, Bunn C, et al. HLA associations in three mutually exclusive autoantibody subgroups in UK systemic sclerosis patients. *Br J Rheumatol*. 1998;37:201-7. doi: 10.1093/rheumatology/37.2.201.
30. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22:709-35. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70297-0.
31. Stamenkovic B, Stankovic A, Dimic A, et al. The clinical significance of antibody determination to cyclic citrullinated peptides in systemic sclerosis. *Srp Arh Celok Lek*. 2012 May-Jun;140(5-6):350-4. doi: 10.2298/SARH1206350S.
32. Horimoto AMC, de Macedo Possamai V, da Costa IP (2016) Sjögren's Syndrome and Sicca Symptoms in Patients with Systemic Sclerosis. *J Arthritis*. 2016;5:190. doi: 10.4172/2167-7921.1000190.
33. Старовойтова МН, Десинова ОВ, Конева ОА и др. Профиль аутоантител при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):418-23 [Starovoitova MN, Desinova OV, Koneva OA, et al. Profile of autoantibodies in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):418-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-418-423.
34. Jung M, Baron M, Hudson M, et al. Myopathy is a poor prognostic feature in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) cohort. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3): 217-20. doi: 10.3109/03009742.2013.868512.
35. Hoffmann AM, Gunnarsson R, Garen T, et al. Performance of the 2013

О Б З О Р Ы

- American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Classification Criteria for Systemic Sclerosis (SSc) in Large, Well-defined Cohorts of SSc and Mixed Connective Tissue Disease. *J Rheumatol.* 2015;42:60-3. doi: 10.3899/jrheum.140047.
36. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2013;12:350-4. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.011.
37. Graf SW, Hakendorf P, Lester S, et al. South Australian Scleroderma Register: autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome. *Int J Rheum Dis.* 2012;15:102-9. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01688.x.
38. Krzyszczyk ME, Li Y, Rosset SJ, et al. Gender and ethnicity differences in the prevalence of scleroderma-related autoantibodies. *Clin Rheumatol.* 2011 Oct;30(10):1333-9. doi: 10.1007/s10067-011-1751-0.
39. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30:332-46. doi: 10.1053/sarh.2001.20268
40. 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;37:39-45. doi: 10.1093/rheumatology/37.1.39.
41. Ihn H, Sato S, Fujimoto M, et al. Measurement of anticardiolipin antibodies by ELISA using β_2 -glycoprotein I (β_2 -GPI) in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 1996;105:475-9. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.d01-774.x.
42. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:75-83. doi: 10.1002/art.1780370111.
43. Lerner MR, Steitz JA. Antibodies to small nuclear RNAs complexed with proteins are produced by patients with systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979;76:5495-9. doi: 10.1073/pnas.76.11.5495.
44. Lutz CS, James J. Antibodies to Spliceosomal Components Dubois' Lupus Erythematosus. Lippincott: Williams & Wilkins; 2007.
45. Hoffman RW, Maldonado ME. Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: a short analytical review. *Clin Immunol.* 2008 Jul;128(1):8-17. doi: 10.1016/j.clim.2008.03.461.
46. Takada K, Suzuki K, Matsumoto M, et al. Clinical characteristics of patients with both anti-U1RNP and anti-centromere antibodies. *Scand J Rheumatol.* 2008 Sep-Oct; 37(5):360-4. doi: 10.1080/03009740802116190.
47. Vlachoyiannopoulos PG, Petrosas C, Tzioufas AG, et al. No evidence of epitope spreading after immunization with the major Sm epitope P-P-G-M-R-P-P anchored to sequential oligopeptide carriers (SOCs). *J Autoimmun.* 2000 Feb;14(1):53-61. doi: 10.1006/jaut.1999.0344.
48. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(2):80-93. doi: 10.1186/ar628.
49. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:112-6. doi: 10.1038/nrrheum.2009.238.
50. Mierau R, Moizadeh P, Riemekasten G, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R172. doi: 10.1186/ar3495.
51. Kattah NH, Kattah MG, Utz PJ. The U1-snRNP complex: structural properties relating to autoimmune pathogenesis in rheumatic diseases. *Immunol Rev.* 2010 Jan;233(1):126-45. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00863.x.
52. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups on behalf of the UK JSLE Study Group. *Lupus.* 2016;25:1542-50. doi: 10.1177/0961203316644333.
53. Faria AC, Barcellos KS, Andrade LE. Longitudinal fluctuation of antibodies to extractable nuclear antigens in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2005;32:1267-72.
54. Hoffman IEA, Peene I, Meheus L, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1155-8. doi: 10.1136/ard.2003.013417.
55. St Clair EW, Query CC, Bentley R, et al. Expression of autoantibodies to recombinant (U1) RNP-associated 70K antigen in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol.* 1990;54:266-80. doi: 10.1016/0090-1229(90)90088-8.
56. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, et al. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:78. doi: 10.1186/ar2276.
57. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM, et al. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multi-centre survey of Norwegian patients. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1047-51. doi: 10.1136/ard.2010.143792
58. Smeenk RJT, Feltkamp TEW. Antinuclear antibodies. In: Delves PJ, Roitt IM, editors. Encyclopedia of Immunology. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1998. P. 125-33.
59. Ihn H, Yamane K, Yazawa N, et al. Distribution and antigen specificity of anti-U1RNP antibodies in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 1999;117:383-7. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00961.x.
60. Coppo P, Clauvel JP, Bengoufa D, et al. Inflammatory myositis associated with anti-U1-small nuclear ribonucleoprotein antibodies: a subset of myositis associated with a favourable outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1040-6. doi: 10.1093/rheumatology/41.9.1040.
61. Lundberg I, Nennesmo I, Hedfors E. A clinical, serological, and histopathological study of myositis patients with and without anti-RNP antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 1992;22:127-38. doi: 10.1016/0049-0172(92)90006-Y.
62. Generini S, Steiner G, Miniati I, et al. Anti-hnRNP and other autoantibodies in systemic sclerosis with joint involvement. *Rheumatology.* 2009;48:920-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep138.
63. Sobanski V, Giovannelli J, Lynch BM, et al. Characteristics and Survival of Anti-U1RNP Antibody-Positive Patients With Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheum.* 2016 Feb;68(2):484-93. doi: 10.1002/art.39432.
64. Genth E, Zarnowski H, Mierau R, et al. HLA-DR4 and Gm(1,3;5,21) Are Associated With U1-nRNP Antibody Positive Connective Tissue Disease. *Ann Rheum Dis.* 1987 Mar;46(3):189-96. doi: 10.1136/ard.46.3.189.
65. Hoffman RW, Greidinger EL. Mixed connective tissue disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2000 Sep;12(5):386-90. doi: 10.1097/00002281-200009000-00006.
66. Jury EC, D'Cruz D, Morrow WJ. Autoantibodies and overlap syndromes in autoimmune rheumatic disease. *J Clin Pathol.* 2001 May;54(5):340-7. doi: 10.1136/jcp.54.5.340.
67. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, et al. Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. *Lupus.* 2012 Nov;21(13):1412-22. doi: 10.1177/0961203312456751.
68. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovic D, et al. «To Be or Not To Be», Ten Years After: Evidence for Mixed Connective Tissue Disease as a Distinct Entity. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(4):589-98. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.010.
69. Sharp GC, Irvin WS, May CM. Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigens with mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *N Engl J Med.* 1976;295:1149-54. doi: 10.1056/NEJM197611182952101.
70. Minkin W, Rabhan N. Mixed connective tissue disease. *Arch Dermatol.* 1976 Nov;112(11):1535-8. doi: 10.1001/archderm.1976.01630350011003.
71. Sharp GC. Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.

О Б З О Р Ы

- (Biomedical Division); 1987. P. 23-30.
72. Alarcon-Segovia D, Villarreal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division); 1987. P. 33-40.
73. Kahn MF, Appelboom T. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, et al. Les Maladies Systemiques. Paris: Flammarion; 1991. P. 545-56.
74. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S, et al. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V. (Biomedical Division); 1987. P. 41-7.
75. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, et al. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30:95-111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002
76. Flam ST, Gunnarsson R, Garen T, et al. The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:528-35. doi: 10.1093/rheumatology/keu310.
77. Paradowska-Gorycka A, Stypinska B, Olesinska M, et al. Association of HLA-DRB1 alleles with susceptibility to mixed connective tissue disease in Polish patients. *HLA Immun Res Genet.* 2016;87:13-8. doi: 10.1111/tan.12698.
78. Nimelstein SH, Brody S, McShane D, Holman HR. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine (Baltimore).* 1980; 59:239-48. doi: 10.1097/00005792-198007000-00001.
79. Van den Hoogen FH, Spronk PE, Boerbooms AM, et al. Long-term follow-up of 46 patients with anti-(U1)snRNP antibodies. *Br J Rheumatol.* 1994;33:1117-20. doi: 10.1093/rheumatology/33.12.1117.
80. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum.* 1999;42:899-909. doi: 10.1002/1529-0131(199905)42:5<899::AID-ANR8>3.0.CO;2-L.
81. Lundberg I, Hedfors E. Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. *J Rheumatol.* 1991;18:1511-9.

Поступила 10.08.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Абатацепт и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите: современные данные

Попкова Т.В.

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

Одной из основных причин летальности при ревматоидном артрите (РА) являются сердечно-сосудистые осложнения (ССО) — инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и внезапная сердечная смерть, — обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза сосудов.

Показано, что при РА возникновение атеросклероза и его клинических проявлений обусловлено традиционными факторами риска (ТФР) и иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза этих заболеваний. Поскольку ключевая роль в развитии атеросклероза и связанных с ним ССО при РА принадлежит хроническому воспалению и аутоиммунным нарушениям, важное место в их профилактике занимает эффективная противовоспалительная терапия.

В обзоре представлены современные данные о влиянии абатацепта на общую летальность и ССО, ТФР сердечно-сосудистых заболеваний, клинические и субклинические проявления атеросклероза при РА.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск; ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; абатацепт.

Контакты: Татьяна Валентиновна Попкова; popkovatv@mail.ru

Для ссылки: Попкова Т.В. Абатацепт и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите: современные данные. Современная ревматология. 2017;11(4):56–61.

Abatacept and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: update

Popkova T.V.

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

Cardiovascular events (CVEs), such as myocardial infarction, stroke, and sudden cardiac death, which are due to the early development and rapid progression of atherosclerosis, is one of the main causes of mortality in rheumatoid arthritis (RA).

Traditional risk factors (TRFs) and immunoinflammatory mechanisms underlying the pathogenesis of these diseases are shown to be responsible for atherosclerosis and its clinical manifestations in RA. Since the key role in the development of atherosclerosis and related CVEs in RA is played by chronic inflammation and autoimmune disorders, effective anti-inflammatory therapy occupies an important place in the prevention of the latter.

The review gives an update on the effect of abatacept on overall mortality and CVEs, TRFs for cardiovascular disease, and the clinical and subclinical manifestations of atherosclerosis in RA.

Keywords: cardiovascular risk; rheumatoid arthritis; biological agents; abatacept.

Contact: Tatiana Valentinovna Popkova; popkovatv@mail.ru

For reference: Popkova TV. Abatacept and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: update. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):56–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-56-61>

Ревматоидный артрит (РА) — заболевание с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Сердечно-сосудистые катастрофы — инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и внезапная сердечная смерть, — связанные с ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза сосудов, являются одной из основных причин летальности при РА [1–3].

Метаанализ 17 проспективных исследований свидетельствует о повышении уровня сердечно-сосудистой смертности при РА на 60% по сравнению с аналогичным показателем в общей популяции, причем за последние 50 лет не наблюдается тенденции к ее снижению [4]. Относи-

тельный риск (ОР) развития ССО при РА выше, чем при сахарном диабете 2-го типа и остеоартрите [5, 6].

Сердечно-сосудистые катастрофы при РА характеризуются множественным поражением коронарных сосудов; ранними рецидивами острого коронарного синдрома; увеличением летальности после первого ИМ; высокой частотой безболевого ишемии миокарда и «бессимптомного» ИМ (ОР — 5,8 и 2,13 соответственно) [7–11]. У больных РА отмечен низкий процент «критических» стенозов коронарных артерий, но при этом установлены высокая частота «ранних» бляшек и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки [12].

Клинические проявления атеросклероза (стенокардия, ИМ, поражение мозговых и периферических артерий) наблюдаются у 20–25% пациентов с РА. Субклинические его признаки в виде дисфункции эндотелия, снижения эластичности мелких и крупных сосудов, увеличения системной сосудистой резистентности и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, формирования атеросклеротических бляшек (АТБ) регистрируются значительно чаще (у 35–50% больных), причем степень выраженности этих изменений нарастает с увеличением длительности болезни [11, 13–15].

В многочисленных исследованиях показано, что при РА развитие ССО обусловлено традиционными факторами риска (ТФР) и хроническим воспалением/аутоиммунными нарушениями, лежащими в основе патогенеза этих заболеваний [1, 16].

Субклиническое (low grade) и выраженное (high grade) воспаление в сосудистой стенке, свойственное хроническим воспалительным заболеваниям, создает предпосылки для раннего поражения сердечно-сосудистой системы [17, 18]. До начала заболевания происходит накопление ТФР, а затем системное ревматоидное воспаление приводит к развитию клинических проявлений атеросклероза [19]. Так, по данным ряда авторов [10, 20], сразу после дебюта РА отмечается резкое увеличение (на 60%) риска развития ИМ.

Показано, что важную роль в развитии ССО при РА играет тяжесть заболевания, характеризующаяся высоким суточным счетом, наличием внесуставных проявлений, выраженностью функциональной недостаточности суставов, позитивностью по ревматоидному фактору (РФ)/антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и высоким уровнем таких маркеров воспаления, как СОЭ, СРБ, интерлейкин (ИЛ) 6 [21–27].

При стратификации количества факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных РА показано, что риск ССО в 7 раз выше (ОР – 7,47; 95% доверительный интервал, ДИ – 4,2–10,7) при сочетании более двух ТФР и трех РА-связанных факторов риска [28].

Для понимания роли системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА принципиальное значение имеет концепция о сходстве патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и атеросклероза. Многие иммунологические маркеры ССО в высоких концентрациях определяются у пациентов за несколько лет до развития РА. С одной стороны, они являются предикторами атеротромботических осложнений, ассоциируясь с ТФР сердечно-сосудистых заболеваний, а с другой – отражают течение хронического воспалительного процесса при РА [11, 13, 26, 29–32].

При хронической активации иммунного ответа наблюдается гиперпродукция провоспалительных (фактор некроза опухоли α – ФНО α , ИЛ6, ИЛ1 β , ИЛ8, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ7) и относительная недостаточность синтеза противовоспалительных (ИЛ4, ИЛ10, антагонист рецептора ИЛ1, трансформирующий фактор роста β – ТФР β) цитокинов. Дисбаланс цитокиновой сети способствует развитию сосудистых нарушений, составляя основу атеротромбоза (дисфункция эндотелия, вазоконстрикция, перекисное окисление липидов и липопротеинов, гиперкоагуляция) и приводя в дальнейшем к формированию и дестабилизации АТБ и возникновению ССО [13, 33–36].

Примечательно, что клеточный состав АТБ и воспалительного инфильтрата синовиальной оболочки при РА сходен (локальное накопление моноцитов, макрофагов, Т-клеток) [37]. Доказано, что при АС и РА существует одинаковый профиль активации системного и местного иммунитета (усиление Th1-иммунного ответа): активация Т-клеток и тучных клеток, продукция провоспалительных цитокинов, повышение уровня α -металлопротеиназы, способствующее разрушению внеклеточного матрикса, а также увеличение экспрессии молекул адгезии лейкоцитов [38, 39]. Цитокины играют двойственную роль: Th1-зависимые и провоспалительные цитокины способствуют развитию и прогрессированию АС, в то время как противовоспалительные цитокины, связанные с регуляторными Т-клетками (T-reg), оказывают отчетливое антиатерогенное действие [40].

Наряду с активированными Т-клетками и макрофагами АТБ содержит небольшое количество активированных В-клеток, тучных и дендритных клеток. Имеются данные о клональной экспансии CD4+CD28-Т-клеток в нестабильной АТБ у пациентов с нестабильной стенокардией. В периферической крови у больных РА также наблюдается увеличение количества CD4+CD28-Т-лимфоцитов, коррелирующее с выраженностью дисфункции эндотелиальных клеток и атеросклеротическим поражением сонных артерий. При этом ФНО α обладает способностью подавлять экспрессию CD28 на мембране CD4+-Т-лимфоцитов [41].

Таким образом, аутоиммунное воспаление – основной фактор риска развития клинических и субклинических проявлений АС, поэтому не случайно хронический воспалительный артрит рассматривают как естественную модель для изучения атеросклероза, ускоренное развитие которого можно расценивать как своеобразное системное проявление РА.

Поскольку в развитии АС и связанных с ним ССО при РА ключевую роль играют хроническое воспаление и аутоиммунные нарушения, важное место в их профилактике занимает эффективная противовоспалительная терапия. Адекватный контроль воспаления позволяет снижать риск сосудистых катастроф. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение кардиоваскулярных эффектов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА [42–49]. Полагают, что эти препараты, с одной стороны, оказывают антиатерогенное действие за счет подавления «воспалительного» компонента атеротромбоза, а с другой – могут негативно влиять на сосудистую стенку, систему транспорта холестерина (ХС) крови и коагуляции, тем самым увеличивая риск сердечно-сосудистых катастроф.

Важным направлением в лечении РА является подавление патологической активации Т-лимфоцитов, один из подходов к которой связан с блокадой ко-стимуляции Т-клеток [50]. Абатацепт (АБЦ; CTLA4-Ig) – димерный рекомбинантный белок человека, избирательно угнетающий активацию Т-клеток подобно эндогенному CTLA4. В международных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) получены доказательства высокой эффективности и хорошей переносимости АБЦ у больных РА. Однако механизмы влияния АБЦ на сердечно-сосудистую систему изучены недостаточно.

М.С. Hochberg и соавт. [51] проанализировали и обобщили данные клинических исследований (краткосрочных и долгосрочных) о влиянии АБЦ на сердечно-сосудистую сис-

О Б З О Р Ы

Частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы под влиянием терапии АБЦ в течение краткосрочного, долгосрочного и кумулятивного периодов [51]

Нарушения со стороны ССС	Краткосрочный период (n=3173)		Долгосрочный период (n=3256)	Кумулятивный период (n=4149)
	плацебо (n=1099)	АБЦ (n=3173)		
НЯ:				
n	64	161	340	471
частота	7,71 (5,94–9,85)	7,08 (6,03–8,26)	3,73 (3,35–4,15)	4,21 (3,84–4,61)
СНЯ:				
n	19	33	113	146
частота	2,24 (1,35–3,50)	1,42 (0,98–1,99)	1,18 (0,97–1,41)	1,22 (1,03–1,44)

Примечание. ССС – сердечно-сосудистая система.

тему у больных РА. Кумулятивный период наблюдения включал 4149 пациентов с общим количеством 12 132 пациенто-лет. В таблице представлена частота нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы. При длительном применении АБЦ не отмечено увеличения частоты НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы, ежегодная частота СНЯ также оставалась стабильной.

Метаанализ семи долгосрочных РКИ, посвященных оценке эффективности и безопасности АБЦ в лечении РА, также не выявил увеличения частоты ССО при его использовании [52].

В ряде исследований продемонстрированы кардиоваскулярные эффекты ГИБП ритуксимаба – РТМ (анти-CD-20-моноклональные антитела) и тоцилизумаба – ТЦЗ (ингибитор рецептора ИЛ6) [53, 54]. Так, Т. Jin и соавт. [53] показали, что снижение риска развития ССО на фоне лечения РТМ связано с уменьшением сывороточного уровня протромботических показателей (фибриноген, D-димер, тканевый активатор плазминогена). В исследовании Н.С. Rateman и соавт. [54], включавшем 49 пациентов с РА, которые ответили на терапию РТМ, выявлено уменьшение индекса атерогенности.

Неоднозначны результаты, свидетельствующие об увеличении риска ССО у больных РА на фоне лечения ТЦЗ, в связи с повышением уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) после начала терапии. При этом в РКИ и постмаркетинговых исследованиях использование препарата не ассоциировалось с увеличением риска сердечно-сосудистых катастроф [55, 56].

J. Zhang и соавт. [57] провели сравнительное ретроспективное когортное исследование, в котором проанализирована частота развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных РА на фоне приема ГИБП с разным механизмом действия. В исследование были включены пациенты с РА (n=47 193, период наблюдения – с 2006 по 2012 г.) в возрасте 65 лет и старше, не имевшие ИБС на момент начала лечения. Общая частота развития ИМ составила от 5,7 до 8,8 случая на 1000 человеко-лет. ОР развития ИМ оказался значительно ниже в группе пациентов с РА, принимавших АБЦ, по сравнению с группой больных, получавших ФНОα (этанерцепт и инфликсимаб).

В последнее время опубликованы данные пилотных исследований с незначительным числом участников, в которых прослежено влияние АБЦ на традиционные кардиоваскулярные факторы риска и ранние проявления поражения сердечно-сосудистой системы. S. Mathieu и соавт. [58] изучали влияние АБЦ на артериальную ригидность при

РА, измеренную с помощью маркеров субклинического атеросклероза – индекса аугментации и скорости пульсовой волны. В это исследование вошли пациенты с РА (n=21), средний возраст – 65 лет. Через 6 мес лечения АБЦ при снижении активности РА отмечены существенное увеличение показателей артериальной жесткости и незначительное повышение уровня ХС, ХС ЛПНП и ХС липопротеинов высокой плотности, снижение индекса атерогенности. Авторы предположили, что через 6 мес терапии АБЦ показатели артериальной ригидности не улучшались из-за недостаточного уменьшения системного воспаления. В то же время применение селективного ингибитора ко-стимуляции Т-лимфоцитов оказывало благоприятное влияние на липидный профиль крови, что делает необходимым проведение более долгосрочного исследования с оценкой его результатов.

В работе итальянских исследователей [59], включавшей больных с умеренной/высокой активностью РА (n=15, средний возраст – 52,7 года, длительность болезни – 52,0 мес), оценено влияние АБЦ на углеводный обмен. Через 6 мес лечения АБЦ выявлены снижение активности РА (DAS28), повышение индекса чувствительности к инсулину и снижение уровня гликированного гемоглобина без изменения индекса массы тела (ИМТ). Авторы полагают, что у больных РА лечение АБЦ повышает чувствительность к инсулину, не влияя на функцию β-клеток.

Данные клинической практики, в том числе национальных регистров пациентов, страдающих РА, свидетельствуют о том, что избыточная масса тела является универсальным фактором, ассоциирующимся с недостаточной эффективностью некоторых ГИБП, прежде всего ингибиторов ФНОα [60]. F. Iannone и соавт. [61] проспективно проанализировали влияние ИМТ на клиническую эффективность АБЦ у пациентов с РА. Первичная конечная точка исследования – сохранение эффекта АБЦ у пациентов с различной массой тела, вторичная – частота ответа по критериям EULAR/LUNDEX через 6/12 мес. Из 2015 пациентов с РА, получавших терапию АБЦ, у 380 (18,9%) диагностировано ожирение (ИМТ>30 кг/м²). Было показано, что при 2-летнем наблюдении избыточная масса тела не влияла на эффективность терапии АБЦ.

У пациентов с РА все ГИБП примерно в одинаковой степени эффективнее стандартных базисных противовоспалительных препаратов, однако у 30–60% больных на фоне терапии этими препаратами также не удается достигнуть ремиссии [62]. При этом некоторые пациенты изначально не отвечают на терапию (первичная резистентность), а у других наблюдается снижение эффективности, несмотря на

увеличение дозы препарата или перевод на другой препарат со сходным механизмом действия (вторичная резистентность). В связи с этим возникает необходимость в идентификации прогностических факторов ответа на лечение и сохранения эффекта в клинической практике.

В промежуточном анализе наблюдательного исследования АСТION, инициированного в Канаде и Европе и включавшего 834 пациента с РА, определены прогностические факторы сохранения эффекта АБЦ. Оказалось, что риск прекращения терапии АБЦ был значимо ниже у АЦЦП-позитивных больных РА, которые имели кардиоваскулярную патологию (ИБС, сердечная недостаточность, пороки клапанов, нарушение ритма сердца), а также у получавших ранее менее двух ингибиторов ФНО α [63].

При РА установлен долгосрочный благоприятный профиль безопасности АБЦ [64]. Использование АБЦ не имеет абсолютных противопоказаний у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в отличие от ингибиторов ФНО α , применение которых не рекомендовано при умеренной/тяжелой сердечной недостаточности, что может ограничивать варианты переключения пациентов с одного ГИБП на другой.

В целом эти результаты свидетельствуют о том, что АБЦ может быть препаратом выбора у больных с высоким кардиоваскулярным риском, однако это требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Интересные данные получены S. Ajeganova и соавт. [65] при изучении роли иммунологических показателей РФ/АЦЦП в развитии ССО и увеличении летальности в продольном исследовании трех европейских когорт. Анализируя когорты BARFOT, NOAR, EAC, включавшие 2331 пациента с ранним РА, эти авторы показали, что РФ-позитив-

ность ассоциируется с увеличением общей смертности: HR (Hazard ratio – отношение рисков) – 1,30 (от 1,04 до 1,63), а наличие АЦЦП – с увеличением сердечно-сосудистой летальности: HR – 1,52 (1,04–2,21).

Ранее также было продемонстрировано увеличение риска развития ИБС в зависимости от наличия АЦЦП. Так, у 672 пациентов с РА, серопозитивных по АЦЦП, вероятность развития ИБС оказалась в 3 раза выше, чем у больных, не имеющих АЦЦП [66].

В связи с этим наибольший интерес представляют исследования AVERT, AGREE, AMPLE, в которых проведен анализ неблагоприятных прогностических маркеров при лечении АБЦ больных ранним РА. Показано, что при достижении ремиссии DAS28-СРБ <2,6 балла через 12 мес, комбинированная терапия АБЦ + метотрексат приводила к снижению доли пациентов с положительными изотипами АЦЦП-IgM на 43,3% (56,7% против 100%) [67].

M. Scarsi и соавт. [68] предположили, что лечение АБЦ у пациентов с РА может уменьшить признаки активации поликлональных В-клеток, вызвать тенденцию к нормализации уровня в сыворотке крови различных классов иммуноглобулинов, снизить титры АЦЦП и РФ, а также количество клеток с постмутационной памятью.

Таким образом, в этих работах подтверждена ключевая роль воспаления в развитии ССО при РА. В большинстве исследований продемонстрировано положительное влияние АБЦ на сердечно-сосудистую систему и факторы риска, связанные с сердечно-сосудистыми катастрофами у больных РА. Вместе с тем необходимо проведение проспективных исследований, которые позволят более точно определить роль Т-клеток и их ингибирования в развитии и профилактике ССО при РА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. Москва: Геотар Медиа; 2010. С. 678-702. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Atherosclerosis in rheumatic diseases. In: *Rheumatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical guidelines]. Moscow: Geotar Media; 2010. P. 678-702.]
2. 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 – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb;69(2):325-31. doi: 10.1136/ard.2009.113696. Epub 2009 Sep 22.
3. Meune C, Touze E, Trinquart L, et al. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010 Apr;103(4):253-61. doi: 10.1016/j.acvd.2010.03.007. Epub 2010 May 18.
4. Meune C, Touze E, Trinquart L, et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Oct; 48(10):1309-13. doi: 10.1093/rheumatology/kep252. Epub 2009 Aug 20.
5. Van Halm VP, Peters VP, Voskuyl MJ, et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2009 Sep; 68(9):1395-400. doi: 10.1136/ard.2008.094151. Epub 2008 Aug 12.
6. Nielen MM, van Sijl AM, Peters MJ, et al. Cardiovascular disease prevalence in a primary care cohort of individuals with inflammatory arthritis, diabetes, and osteoarthritis: a comparative cross-sectional study. *Arthritis Rheum.* 2010;62 suppl 10: 2211.
7. Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):R984-91. Epub 2005 Jun 29.
8. Douglas KM, Pace AV, Treharne GJ, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006 Mar;65(3): 348-53. Epub 2005 Aug 3.
9. Södergren A, Stegmayr B, Lundberg V, et al. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2): 263-6. Epub 2006 Jul 19.
10. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths rheumatoid arthritis. A population-based controlled study. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):402-11.
11. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3): 722-32.
12. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007 May;34(5):937-42. Epub 2007 Mar 15.
13. Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 440 с. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antiphospholipid syndrome]. Moscow: Litterra; 2004. 440 p.]
14. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2004;42(4):4-9. [Nasonov EL, Popkova TV.

- Cardiovascular problems of rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):4-9. (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-794
15. Gazi IF, Boumpas DT, Mikhailidis DP, et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Jan-Feb; 25(1):102-11.
 16. Teir J, Koduri G, Meadows A, et al. Letter to the editor (other). An audit of recording cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in centres in East Anglia and the South East. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Aug;47(8):1252-4. doi: 10.1093/rheumatology/ken232. Epub 2008 Jun 23.
 17. Sattar N, McCarey DW, Capell H, et al. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003 Dec 16;108(24):2957-63.
 18. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Высокочувствительные методы определения С-реактивного белка (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2004;(11):16–8. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Highly sensitive methods for the determination of C-reactive protein (literature review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2004;(11):16–8. (In Russ.)].
 19. Van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb; 66(2):184-8. Epub 2006 Jun 7.
 20. 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 Dec;268(6):578-85. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02260.x.
 21. 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 Aug;52(8):2293-9.
 22. Poole CD, Conway P, Currie CJ. An evaluation of the association between C-reactive protein, the change in C-reactive protein over one year, and all-cause mortality in chronic immune-mediated inflammatory disease managed in UK general practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jan;48(1):78-82. doi: 10.1093/rheumatology/ken415.
 23. Jacobsson LT, Turesson C, Hanson RL, et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. *Arthritis Rheum*. 2001 May;44(5):1170-6.
 24. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, et al. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol*. 1999 Dec;26(12):2562-71.
 25. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov 15;61(11):1580-5. doi: 10.1002/art.25009.
 26. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Mortality on early inflammatory arthritis: cardiovascular mortality in seropositive patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;46(8):2010-9.
 27. 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 Apr 15;61(4):419-24. doi: 10.1002/art.24390.
 28. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1920-5. doi: 10.1136/ard.2009.122226. Epub 2010 May 5.
 29. Karlson EW, Chibnik LB, Tworoger SS, et al. Biomarkers of inflammation and development of rheumatoid arthritis in women from two prospective cohort studies. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar;60(3):641-52. doi: 10.1002/art.24350.
 30. Gerli R, Bartoloni Bocci E, Sherer Y, et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 May;67(5):724-5. doi: 10.1136/ard.2007.073718.
 31. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999 Nov;138(5 Pt 2):S419-20.
 32. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *Am J Cardiol*. 2003 Feb 6;91(3A):3A-6A.
 33. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jan;48(1):11-22. doi: 10.1093/rheumatology/ken395. Epub 2008 Oct 16.
 34. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 May;17(3):286-92.
 35. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res*. 2001 May 11;88(9):877-87.
 36. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2008 Nov;118(11):3537-45. doi: 10.1172/JCI36389.
 37. Full LE, Ruisanchez C, Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):217. doi: 10.1186/ar2631. Epub 2009 Apr 3.
 38. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2008 Oct;121(10 Suppl 1):S21-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.014.
 39. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*. 1999 Nov 23;100(21):2124-6.
 40. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*. 2006 Apr;86(2):515-81.
 41. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: национальное руководство. Москва: Гэотар-Медиа; 2008. 720 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, redaktory. *Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: national guidelines]. Moscow: Geotar-Media; 2008. 720 p.]
 42. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448-54.
 43. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J*. 2000 Oct;21(19):1574-83.
 44. Rattazzi M, Puato M, Faggini E, et al. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? *J Hypertens*. 2003 Oct;21(10):1787-803.
 45. Dixon WG, Symmons DP. What effects might anti-TNF α treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNF α in cardiovascular pathophysiology. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1132-6. Epub 2007 Jun 24.
 46. Kerekes G, Soltesz P, Der H, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009 Jun;28(6):705-10. doi: 10.1007/s10067-009-1095-1. Epub 2009 Mar 25.
 47. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15;59(12):1821-4. doi: 10.1002/art.24308.
 48. Raterman HG, Han NM, et al. Rituximab alters the HDL particle from a pro-inflammatory property in good responding rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2010;62 (suppl.10):332
 49. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия. 2006;(1):55-8. [Nasonov EL, Karateev DE. Prospects of application of monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in rheumatoid

О Б З О Р Ы

- arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2006;(1):55-8. (In Russ.).
50. Goronzy JJ, Weyand CM. Rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2005 Apr;204:55-73.
51. Hochberg MC, Westhovens R, Aranda R, et al. Long-term safety of abatacept: Integrated analysis of clinical program data of up to 7 years of treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):S1. Abstract 390. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting
52. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD007277. doi: 10.1002/14651858.CD007277
53. Jin T, Bokarewa M, Amu S, Tarkowski A. Impact of short-term therapies with biologics on prothrombotic biomarkers in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 May-Jun; 27(3):491-4.
54. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE et al. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):560-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201228. Epub 2012 May 15.
55. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141. doi: 10.1186/ar3455
56. Curtis JR, Perez-Gutthans S, Suissa S, et al. Actemra Pharmacoeconomics Board. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Feb;44(4):381-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.07.006. Epub 2014 Jul 27.
57. Zhang J, Xie F, Yun H, et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1813-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207870
58. Mathieu S, Couderc M, Glace B, et al. Effects of 6 months of abatacept treatment on aortic stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Biologics*. 2013;7:259-64. doi: 10.2147/BTT.S52003. Epub 2013 Dec 2.
59. Ursini F, Russo E, Letizia Hribal M, et al. Abatacept improves whole-body insulin sensitivity in rheumatoid arthritis: an observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 May;94(21):e888. doi: 10.1097/MD.0000000000000888.
60. Gremese E, Carletto A, Padovan M, et al; Gruppo Italiano di Studio sulle Early Arthritis (GISEA). Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;65(1):94-100. doi: 10.1002/acr.21768.
61. Iannone F, Courvoisier DS, Gottenberg JE, et al. Body mass does not impact the clinical response to intravenous abatacept in patients with rheumatoid arthritis. Analysis from the pan-European registry collaboration for abatacept (PANABA). *Clin Rheumatol*. 2017 Apr;36(4):773-779. doi: 10.1007/s10067-016-3505-5. Epub 2016 Dec 14.
62. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
63. Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M., et al. Prognostic factors for abatacept retention in patients who received at least one prior biologic agent: an interim analysis from the observational, prospective ACTION study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Jul 30;16:176. doi: 10.1186/s12891-015-0636-9.
64. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol*. 2013 Jun; 40(6):787-97. doi: 10.3899/jrheum.120906. Epub 2013 Apr 15.
65. Ajeganova S, Humphreys JH, Verheul MK, et al. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor are associated with increased mortality but with different causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study in three European cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2016 Nov; 75(11):1924-1932. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208579. Epub 2016 Jan 12.
66. 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 Apr 15;61(4):419-24. doi: 10.1002/art.24390.
67. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):19-26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106. Epub 2014 Nov 3.
68. Scarsi M, Paolini L, Ricotta D, et al. Abatacept reduces levels of switched memory B cells, autoantibodies, and immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Apr;41(4):666-72. doi: 10.3899/jrheum.130905. Epub 2014 Mar 1.

Поступила 20.09.2017

Исследование поддержано ООО «Бристол-Майерс Сквибб». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Значение качества жизни, связанного со здоровьем, у больных системной красной волчанкой и современные инструменты его оценки

Воробьева Л.Д., Асеева Е.А.

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

Представлен обзор исследований, посвященных оценке качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), у больных системной красной волчанкой (СКВ). Описаны концепция КЖСЗ, а также предпосылки ее создания. Рассмотрена классификация опросников, применяемых у пациентов СКВ, в зависимости от задач, поставленных в исследовании. У больных СКВ на основании многих исследований выведена основная ключевая триада проблем (усталость, боль и депрессия), вызывающая ухудшение КЖСЗ. Приведена краткая сравнительная характеристика восьми специфических опросников для оценки КЖСЗ у больных СКВ: SLE Symptom checklist (SSC), SLEQoL, LupusQoL, L-QoL, LupusPRO и Lupus Impact Tracker (LIT), LUP-QoL, SMILEY. Отдельное внимание уделено оценке КЖСЗ у больных, получающих разные виды лечения: глюкокортикоиды, цитостатическую, анти-В-клеточную терапию.

Ключевые слова: системная красная волчанка; качество жизни; опросники для оценки качества жизни.

Контакты: Любовь Дмитриевна Воробьева; Evagolland@gmail.com

Для ссылки: Воробьева ЛД, Асеева ЕА. Значение качества жизни, связанного со здоровьем, у больных системной красной волчанкой и современные инструменты его оценки. Современная ревматология. 2017;11(4):62–72.

Importance of health-related quality of life and its current assessment tools in patients with systemic lupus erythematosus

Vorobyeva L.D., Aseeva E.A.

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

The paper presents an overview of studies assessing health-related quality of life (HRQoL) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). It describes the HRQoL concept and prerequisites for its creation. The classification of questionnaires used in patients with SLE is considered in relation to the study objectives. The main key triad (fatigue, pain, and depression), which causes a reduction in HRQoL in SLE patients, is derived on the basis of many studies. The paper provides brief comparative characteristics of eight specific HRQoL questionnaires in SLE patients: Symptom checklist (SSC), SLEQoL, LupusQoL, L-QoL, LupusPRO, and Lupus Impact Tracker (LIT), LUP-QoL, and SMILEY. Special attention is paid to HRQoL assessment in patients receiving different treatment options: glucocorticoids, cytostatic and anti-B-cell therapy.

Keywords: systemic lupus erythematosus; quality of life; questionnaires for assessment of quality of life.

Contact: Lyubov Dmitrievna Vorobyeva; Evagolland@gmail.com

For reference: Vorobyeva LD, Aseeva EA. Importance of health-related quality of life and its current assessment tools in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):62–72.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-62-72>

Системная красная волчанка (СКВ) — одно из самых тяжелых аутоиммунных заболеваний человека, поражающее практически все органы и системы. За последние 40 лет представления об этом заболевании значительно изменились. В 1972 г. В.А. Насонова в монографии «Системная красная волчанка» [1] отмечала, что из 24 больных с высокой степенью активности СКВ умерли 16 и что при адекватном длительном лечении глюкокортикоидами (ГК) средняя продолжительность жизни пациента с острым вариантом течения СКВ может увеличиться до $52,6 \pm 4,04$ мес против $18,8 \pm 2,3$ мес при курсовом лечении. Современная концепция Treat to Target при СКВ (T2T) направлена на достижение уже долгосрочной выживаемости, предупреждение необратимых органных повреждений, улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), за счет контроля

активности заболевания, минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности [2]. Это стало возможным благодаря совершенствованию диагностических критериев СКВ, разработке индексов активности, появлению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В 1985 г. на конференции в Торонто, посвященной прогнозу у больных СКВ, было отмечено, что, помимо активности заболевания и накопленного повреждения, необходимо оценивать у таких пациентов КЖСЗ. И только в 2014 г. это стало одним из основополагающих принципов T2T при СКВ.

Концепция КЖСЗ и предпосылки ее создания

Нередко изменения показателей КЖСЗ опережают динамику клинических проявлений заболевания, поэтому они мо-

гут быть использованы в качестве вспомогательных критериев эффективности лечения уже на ранних сроках болезни [3]. В 1982 г. R. Kaplan и J. Bush [4] для определения аспектов качества жизни, непосредственно зависящих от состояния здоровья и уровня медицинской помощи, предложили термин «качество жизни, связанное со здоровьем». Оценка КЖСЗ самим пациентом в дополнение к традиционному медицинскому заключению позволяет получить полную и объективную характеристику его состояния [5–7]. Очень важно, чтобы при оценке КЖСЗ не учитывалось мнение медицинских работников, членов семьи пациента или его окружения. S. Shumaker и M. Naughton [8] определили КЖСЗ как «субъективную оценку индивидом влияния состояния его здоровья, медицинской помощи и действий, направленных на поддержание здоровья, на его способность сохранять уровень функционирования, позволяющий достигать значимых жизненных целей».

Сама концепция улучшения качества жизни разработана в конце XX в. и основана преимущественно на негативных аспектах («Исследование пяти D»): болезнь (Disease), смерть (Death), инвалидность (Disability), дискомфорт (Discomfort) и неудовлетворенность (Dissatisfaction) [9]. Среди специалистов было много противников отделения понятия «качество жизни, связанное со здоровьем», используемого в медицине, от понятия «качество жизни» в целом. Однако термин «качество жизни, связанное со здоровьем» был принят врачами и исследователями, широко применяется и занимает одну из ключевых позиций в исследованиях общественного здравоохранения [10].

Улучшение КЖСЗ столь же важно, как и снижение заболеваемости и смертности. В связи с этим оценка качества жизни должна охватывать широкий круг проблем пациента, а это требует классификации определений и инструментов КЖСЗ, использования рекомендации по выбору правильного опросника с соответствующими психометрическими свойствами [11]. Для оценки КЖСЗ применяют опросники, которые представляют собой многомерную конструкцию, способную отразить ответы индивида на физические, психические и социальные воздействия, влияющие на повседневную деятельность [12]. В зависимости от выполняемых задач различают два вида опросников: общие и специфические. Общие опросники могут использоваться при различных нозологиях, они недостаточны чувствительны для исследования изменений состояния здоровья в рамках отдельно взятого заболевания. Специфические опросники разрабатываются с учетом проблем, возникающих у данного индивида в связи с конкретным заболеванием. Эти опросники более чувствительны при оценке изменения состояния больного в ходе заболевания или на фоне терапии. Они позволяют уловить изменения качества жизни пациента, произошедшие за относительно короткое время. Специфические опросники применяются для оценки эффективности конкретного метода ведения заболевания, и именно их используют при клинических испытаниях лекарственных препаратов. На разработку и валидацию данных опросников уходит много времени, они должны учитывать все аспекты нарушений у пациента с конкретным заболеванием.

Анализ данных литературы, посвященной оценке КЖСЗ у больных СКВ. Ключевые проблемы

В 2014 г. L. Holloway и соавт. [13], проанализировав 68 работ, посвященных изучению КЖСЗ у пациентов с СКВ, вы-

делили ключевые проблемы, обосновывающие разработку специфических опросников при этом заболевании. В качестве главных симптомов были определены: усталость и боль. Эти данные нашли подтверждение в исследовании S. Danoff-Burg и F. Freidberg [14], которые проводили оценку состояния 112 пациентов с СКВ, используя шкалы физического здоровья, при этом у 90,2 и 80,4% больных были выявлены соответственно усталость и боль (причем выраженную боль испытывали большинство пациентов – 67%). Кроме того, отмечено, что у пациентов с СКВ старше 40 лет преимущественно снижены показатели шкал, характеризующих физическое здоровье (отношение шансов – 0,933, доверительный интервал – 0,878–0,991). N. Moses и соавт. [15] с помощью опросника, оценивающего неудовлетворенность больных СКВ в различных областях (SLENQ), определили наличие симптомов усталости и боли соответственно у 81 и 73% из 386 пациентов. В двух независимых исследованиях у пациентов с СКВ отмечена тесная связь симптомов усталости с индексом повреждения (ИП) SLICC/ACR [16, 17]. В 2007 г. Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue проанализировал исследования, опубликованные с 1970 по 2006 г., в которых оценивались влияние различных факторов на симптом усталости у больных СКВ (на основании 15 специфических опросников для измерения показателя усталости при СКВ) и его связь с индексами активности (SELENA-SLEDAI, SLAM, BILAG), шкалами депрессии, сопутствующими заболеваниями, болью, расстройствами сна и показателями общего опросника SF-36. Было показано, что усталость зависит от активности заболевания, оцененной по индексам SLAM и BILAG: чем выше активность заболевания, тем более выражены симптомы усталости. Индекс SELENA-SLEDAI, напротив, не был связан с симптомами усталости. Также проявления симптома усталости усиливались на фоне боли, нарушений сна (бессонница, прерывистый сон, раннее пробуждение), анемии. Авторы резюмируют, что, по данным проведенного ими анализа 35 исследований, наиболее распространенным триггером усталости можно считать расстройства сна (15%); лекарственные препараты могут вызывать усталость у больных СКВ, но это не оценивалось ни в одном исследовании, влияние депрессии на усталость рассматривалось только в 9 (26%) работах, боли – в 5 (14%) [18].

Кроме усталости и боли, большое внимание пациенты уделяют когнитивным нарушениям, которые связывают с заболеванием. 86% больных СКВ при опросе жаловались на снижение памяти и на то, что «не в состоянии ясно мыслить» [19]. M. Mattsson и соавт. [20] на основании опроса 17 больных СКВ привели наиболее характерные описания ими своего состояния: «у меня нарушения в центральной нервной системе», «я становлюсь забывчивой», «я просто ничего не помню», «это расстройство вызывает у меня сильное беспокойство, я бы так сказала: я становлюсь сумасшедшей».

Еще одной немаловажной проблемой для пациентов с СКВ является нарушение образа тела, т. е. восприятия своего внешнего облика самим пациентом и окружающими. Чаще всего это связано с наличием высыпаний на коже, ее рубцовыми изменениями при дискоидной СКВ, алопецией, а также с увеличением массы тела, истончением кожи, появлением стрий вследствие терапии ГК [21]. Исследование образа тела и сексуальной функции у 54 пациенток с СКВ и сравнение этих данных с аналогичными показателями у

29 здоровых женщин выявило, что нарушение образа тела при СКВ отчетливо связано с депрессией и усталостью. 86% пациенток с СКВ отмечали отсутствие гармонии в интимных отношениях, причем 64% из них сообщили о расстройстве половой функции [22].

При СКВ значительным изменениям подвергается и эмоциональная сфера. Так, в исследовании S. Danoff-Burg и F. Freidberg [14] 91,1% респондентов отметили эмоциональную неудовлетворенность, большинство из них (61,1%) нуждались в психологической помощи. Австралийские ученые установили, что у больных СКВ имеется связь между зависимостью от постоянного приема препаратов и симптомами депрессии. У 56% больных диагностировано депрессивное расстройство той или иной степени тяжести. Причинами депрессии были: непосредственно само заболевание, необходимость в постоянном приеме препаратов и побочные эффекты лечения. Также авторами отмечено, что чем меньше времени прошло с момента обострения заболевания, тем более выраженными были симптомы депрессии [23]. По данным польских ученых, оценивавших влияние эмоциональной сферы на КЖСЗ у 83 больных СКВ, чем выше была активность заболевания, тем более выраженные нарушения в эмоциональной сфере наблюдались у пациентов ($p=0,02$; $p>0,05$) [24].

Большой проблемой для пациентов с СКВ является зависимость от других людей, которая развивается на фоне заболевания. L. Doward и соавт. [25] с помощью опросника L-QoL выявили, что у 86 из 125 больных имелась зависимость от других людей. Аналогичные результаты были продемонстрированы K. McElhone и соавт. [26] при использовании другого специфического опросника – LupusQoL. По шкале «Зависимость от других людей» были получены низкие результаты ($59,19 \pm 28,02$), чем выше была активность заболевания по индексу BILAG, тем хуже результаты по данной шкале.

СКВ влияет на физическое функционирование больных, т. е. на выполнение элементарных повседневных функций, таких как ходьба или обслуживание ежедневных потребностей (поход по магазинам, перемещение тяжелых предметов, открывание банок, стирка, уход за детьми). С. Mendelson [27], изучая повседневную деятельность 26 женщин с СКВ, указал, что одной из основных причин, которая влияет на физическое функционирование и повседневную жизнедеятельность, является непредсказуемость заболевания. При этом отмечалось, что 76,8% больных нуждались в социальной поддержке, из них 59,8% были обеспокоены зависимостью от своих близких при выполнении ежедневных функций. M. Mattsson и соавт. [20] проанализировали влияние заболевания на повседневную жизнь больных (как положительные, так и отрицательные аспекты) и показали, что все 17 проинтервьюированных больных из-за СКВ были или ограничены в выборе профессии, и/или вынуждены прекратить профессиональную деятельность, и/или подбирали работу, соответствующую их состоянию. Все больные жаловались на неопределенность дальнейших планов из-за заболевания. Потеря или смена работы, частые перерывы в работе из-за болезни, безусловно, ухудшают финансовое положение больного и вызывают ощущение изоляции от общества.

Приведенные исследования стали итогом длительных изысканий и способствовали разработке специфических опросников для оценки КЖСЗ у пациентов с СКВ.

Специфические опросники для оценки КЖСЗ у больных СКВ: преимущества и недостатки

В настоящее время для оценки КЖСЗ у пациентов с СКВ применяется восемь валидированных опросников: SLE Symptom checklist (SSC), SLE-QoL, LupusQoL, L-QoL, LupusPRO и Lupus Impact Traker (LIT), LUP-QoL, Simple Measure of Impact of Lupus Erythematosus in Youngsters (SMILEY), которые представлены в таблице.

SLE Symptom checklist – этот опросник не является истинным инструментом для измерения КЖСЗ у больных СКВ, так как содержит только перечень симптомов заболевания [28].

SLE-QoL – обладает хорошей чувствительностью и позволяет оценить клинически минимально значимые различия (MID)¹. При оценке критериальной валидности в исследовании, в котором проводили его сравнение с опросником SF-36, была выявлена низкая корреляция по заменяемости шкал, в связи с этим разработчики опросника рекомендуют использовать его в качестве дополнительного инструмента для оценки КЖСЗ [29].

L-QoL – обеспечивает единый одномерный счет и основывается на потребностях, описанных в концепции КЖСЗ. И хотя при первичной валидации опросника продемонстрированы его надежность и достоверность, требуется дополнительное тестирование, чтобы подтвердить данные результаты. Кроме того, не проводились определение чувствительности и тестирование опросника у больных с высокой активностью СКВ, что необходимо при использовании его для оценки проводимой терапии в международных клинических исследованиях [30].

LUP-QoL – создан в 2006 г. E. Yu и соавт. [31] для пациентов с легкой и средней активностью заболевания. Показал хорошую надежность и воспроизводимость, однако в настоящее время в клинических исследованиях КЖСЗ не применяется, поскольку не проведена его окончательная валидация.

SMILEY – предназначен для оценки КЖСЗ у детей с СКВ. Если ребенок младше 7 лет, опросник заполняют родители [32].

LupusPRO – единственный опросник, оценивающий качество жизни, связанное и не связанное со здоровьем. У данного опросника практически не проведена оценка внешней валидности (т. е. не установлено, охватывает ли опросник весь круг проблем пациентов с СКВ), а его хорошие воспроизводимость и надежность подтверждены всего по 7 из 11 шкал (альфа Кронбаха $>0,7$). Однако, по данным M. Jolly и соавт. [33], низкая надежность опросника отмечалась только по шкале, оценивающей терапию. Также определено, что опросник не является высокочувствительным при оценке динамики КЖСЗ у больных [34]. M. Jolly и соавт. [35] указывают на хорошую взаимосвязь опросника с индексом активности BILAG, при этом не отмечено взаимовлияния с индексом SELENA-SLEDAI и ИП SLICC/ACR. В другой работе этих авторов была выявлена взаимосвязь шкал опросника с опросником усталости FACIT [36].

¹MID – наименьшее различие значений шкалы, которое пациенты расценивают как благоприятное или неблагоприятное.

О Б З О Р Ы

Специфические опросники, разработанные для оценки КЖСЗ у пациентов с СКВ

Опросник	Автор/год	Страна	Количество шкал/вопросов/ подсчет по баллам	Название шкал	Оцениваемый период	Использование в клинических исследованиях
SLE-QoL	Leong K. и соавт., 2005 [29]	Сингапур	6 шкал/40 вопросов/ чем выше балл, тем хуже КЖСЗ	1. Физическое функционирование 2. Активность 3. Симптомы 4. Лечение 5. Настроение 6. Внешний вид	За прошлую неделю	Нет данных
L-QoL	Doward L. и соавт., 2009 [25]	Великобритания	3 шкалы/25 вопросов/ подсчет баллов по шкалам: от 0 (наихудшее КЖСЗ) до 25 (наилучшее КЖСЗ)	1. Самообслуживание 2. Счет 3. Эмоциональные реакции	В настоящий момент	Нет данных
LupusPRO	Jolly M. и соавт., 2008 [33]	США	12 шкал/43 вопроса/0–100 баллов: чем выше балл, тем лучше КЖСЗ	КЖСЗ: 1. Симптомы СКВ 2. Терапия СКВ 3. Познавательные способности 4. Репродукция 5. Физическое здоровье 6. Эмоциональное здоровье 7. Боль/жизнеспособность 8. Образ тела. Качество жизни, не связанное со здоровьем: 1. Желания и цели 2. Возможность справиться с ситуацией 3. Социальная поддержка 4. Удовлетворенность медицинской помощью	За последние 4 нед	[84]
SSC	Grootscholten C. и соавт., 2003 [28]	Нидерланды	Нет шкал/38 симптомов/каждый симптом оценивается от 0 до 4 баллов, которые суммируются; чем выше показатель, тем хуже КЖСЗ	Все симптомы делятся на три большие группы: 1. Общее состояние здоровья 2. Оценка повседневной деятельности 3. Эмоциональное благополучие	За последние 3 мес	[85–88]
LupusQoL	McElhone K. и соавт., 2007 [26]	Великобритания	8 шкал/34 вопроса/0–100 баллов: чем выше балл, тем лучше КЖСЗ	1. Физическое здоровье 2. Эмоциональное здоровье 3. Образ тела 4. Боль 5. Планирование 6. Усталость	За последние 4 нед	[89–92]

ОБЗОРЫ

Опросник	Автор/год	Страна	Количество шкал/вопросов/ подсчет по баллам	Название шкал	Оцениваемый период	Использование в клинических исследованиях
LIT	Jolly M. и соавт., 2014, 2016 [36, 37]	США	Нет шкал/10 вопросов/от 0 (не беспокоит) до 4 (беспокоит все время) баллов, далее ответы преобразуются в оценку от 0 до 100 баллов: чем выше показатель, тем хуже КЖСЗ	7. Интимные отношения 8. Образ тела 1. Самооценка 2. Влияние препаратов 3. Физическое здоровье 4. Боль 5. Эмоциональное здоровье 6. Образ тела 7. Планирование 8. Желания 9. Цель 10. Усталость	За последние 4 нед	Нет данных
LUP-QoL	Yu E. И соавт., 2006 [31]	Китай	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
SMILEY	Moorthy L. и соавт., 2007 [32]	США	4 шкалы/26 вопросов/ оцениваются пациентами от 1 до 5 баллов, при подсчете оценка преобразуется (от 1 до 100 баллов): чем выше балл, тем лучше КЖСЗ	1. Самооценка 2. Ограничение в повседневной деятельности 3. Социализация 4. Время СКВ	За последний месяц	–

LIT – получен из валидированной версии LupusPRO. Это короткий опросник, позволяющий оценивать повседневное функционирование и благополучие пациентов, его использование значительно облегчает оценку КЖСЗ, проводимую врачом в реальной клинической практике. В процессе создания опросника ставились такие задачи, как выбор нужных шкал для оценки КЖСЗ, наличие психометрических свойств и взаимосвязь с клиническими критериями. В 2016 г. M. Jolly и соавт. [37] доказали хорошие психометрические свойства опросника, его высокую корреляцию со шкалами с SF-36 и индексом активности SELENA-SLEDAI.

Из всех представленных опросников только SLE-QoL, LupusQoL, LupusPRO, L-QoL были испытаны в качественных исследованиях на когортах больных с СКВ.

Но наибольший интерес, с нашей точки зрения, представляет опросник *LupusQoL*. Он валидирован на английском языке в 2007 г. K. McElhone и соавт. [26] в Великобритании. За 10 лет, прошедшие с момента создания опросника, опубликовано 33 работы, посвященные оценке с его помощью КЖСЗ у больных с СКВ и антифосфолипидным синдромом. С 2007 по 2016 г. опросник прошел валидацию в 7 странах: США [38], Франции [39], Китае [40], Италии [41], Турции [42], Аргентине [43] и Иране [44] и показал хорошие психометрические свойства. В настоящий момент опубликованы данные о КЖСЗ, оцененном по шкалам LupusQoL в 5 странах (Великобритания, Франция, Италия, Турция, Иран). Оказалось, что во всех этих странах КЖСЗ у пациентов с СКВ снижено (см. рисунок). Наихудшие показатели были в Иране и Турции, наилучшие – во Франции и Италии. Самые высокие показатели наблюдались по шкалам «Планирование» ($80,7 \pm 23,2$), «Интимные отношения» ($82,2 \pm 25,4$) и «Образ тела» ($81,1 \pm 23,2$) во французской когорте больных. Исследователи отмечают, что такие высокие показатели, скорее всего, связаны с тем, что в основном тестировали амбулаторных пациентов с преимущественно низкой степенью активности СКВ (SLEDAI2K < 4 – 65%) [39]. Наиболее низкий показатель по шкале «Усталость» отмечался у больных СКВ в Великобритании ($51,98 \pm 24,52$) и Иране ($51,8 \pm 23,4$). Причем, по данным K. McElhone и соавт. [26], этот показатель был хуже у больных с высоким ИП, хотя некоторые повреждения, такие как катаракта или асептический некроз, можно практически полностью устранить путем хирургического лечения. Все исследователи подчеркивали, что разница в показателях по шкалам между странами связана в первую очередь с этническими особенностями (так, в США 60% больных СКВ – представители негроидной расы), социально-экономическим статусом и качеством медицинского обслуживания. Итальянские исследователи, изучая влияние активности заболевания по SLEDAI2K на КЖСЗ, показали, что более низкое КЖСЗ было у пациентов с высокой активностью заболевания. Тяжелый волчаночный нефрит ассоциировался с низкими показателями КЖСЗ по шкалам «Зависимость от других людей», «Образ тела» и «Эмоциональное здоровье», сами авторы связывают это не с заболеванием, а с иммуносупрессивной терапией и высокими дозами ГК. Однако в отличие от английской и американской когорт у итальянских пациентов не выявлено влияния ИП на КЖСЗ [41].

В 2016 г. разработчиками данного опросника было проведено исследование, в котором оценивали не только чувствительность опросника к изменениям, но и MID. При

изучении рейтинговых глобальных изменений было предложено рассматривать изменения по каждой шкале в следующей градации: от -1 до +1 – без изменений; от -2 до -3 и от +2 до +3 – минимально значимые изменения, от -2 до -7 и +2 до +7 – улучшение или ухудшение КЖСЗ. Данное исследование показало, что все 8 шкал были чувствительны к изменениям, а также способны идентифицировать изменения улучшения или ухудшения у больных СКВ в соответствии с клиническими показателями, зарегистрированными врачом [45].

Одной из причин разработки специальных опросников для пациентов с СКВ стала неоднозначность данных о влиянии активности заболевания и необратимых органических повреждений на КЖСЗ при использовании общих опросников.

Влияние активности заболевания и ИП на КЖСЗ у больных СКВ

Только с 1996 по 2016 г. проведено более 77 исследований, посвященных изучению влияния активности заболевания и повреждений на КЖСЗ. Так, в двух исследованиях при использовании для оценки КЖСЗ опросников SF-20 не найдено связи с индексом активности SELENA-SLEDAI [46, 47]. В другом исследовании, наоборот, выявлена связь индекса активности BILAG с опросником SF-36 [48]. В одном из самых больших когортных исследований, посвященных влиянию активности заболевания на КЖСЗ, при использовании опросника SF-36 у 252 больных СКВ установлена зависимость физического здоровья от активности заболевания. У пациентов с поражением мышц и суставов, а также почек были низкие показатели КЖСЗ практически по всем шкалам опросника [49].

L. Plantinga и соавт. [50] изучали влияние возраста больных СКВ на КЖСЗ. Авторы отметили, что ни индекс активности заболевания, ни ИП не оказывают существенного влияния на качество жизни. При равной активности заболевания пациенты моложе 40 лет имели лучшее физическое здоровье, а пациенты старше 50 лет – лучшие показатели ментального здоровья. В другом исследовании установлено, что чем выше активность СКВ по индексу SELENA-SLEDAI, тем хуже КЖСЗ по шкалам «Боль» и «Общее состояние здоровья» опросника SF-36 [51].

Еще в двух исследованиях установлена незначительная связь между компонентами индекса активности BILAG и шкалами SF-20 и SF-36 [52, 53]. В то же время С. Marx и соавт. [54] доказали связь высокой активности СКВ по индексу BILAG и наличия необратимых органических повреждений с низкими показателями физического функционирования по опроснику SF-36. Показано также, что чем выше активность заболевания (по индексу SLAMR), тем хуже КЖСЗ по шкалам опросника SF-36, кроме шкалы «Роль эмоционального функционирование» [55].

P.L. Dobkin и соавт. [56] установили, что пациенты с более высокой активностью СКВ имеют ухудшение по всем шкалам опросника SF-36, исключая шкалу «Социальное функционирование». В другом исследовании, включавшем данные 303 больных СКВ, показано, что оценка активности СКВ по индексу SELENA-SLEDAI тесно связана с оценкой по шкале «Общее состояние здоровья» опросника SF-36 ($p < 0,05$) [57]. В этом исследовании, а также в работе А. Doria и соавт. [58] отмечено, что в наибольшей степени на КЖСЗ влияет наличие симптомов артрита или артралгий. Также установлено, что чем большее число обострений в течение года переносит пациент, тем хуже КЖСЗ.

При изучении взаимосвязи КЖСЗ и ИП установлено, что самая большая зависимость от ИП, так или иначе, отмечалась по шкалам, оценивающим физические показатели. А. Barnado и соавт. [59] при сравнении афроамериканской когорты больных СКВ ($n=89$) с группой здоровых ($n=37$) продемонстрировали, что ИП (у 61% больных >1) не влияет на КЖСЗ ($p < 0,07$). Анализ КЖСЗ у больных СКВ показал, что специфические опросники в отличие от общих обладают лучшими возможностями для выявления взаимовлияния индексов активности и ИП на КЖСЗ. Согласно результатам исследования F. Conti и соавт. [41], низкое качество жизни, оцененное с помощью LupusQoL, ассоциировалось с высокой активностью СКВ (SLEDAI-2K ≥ 4). Другие исследователи связь между оценкой по опроснику LupusQoL и индексом активности рассматривают как слабоположительную [26, 60].

Влияние терапии на КЖСЗ у больных СКВ

КЖСЗ является самостоятельным и необходимым компонентом оценки терапии при СКВ как в рутинной практике, так и в клинических исследованиях. В ряде обзоров показано, что лечение чаще всего положительно влияет на КЖСЗ, кроме того, оценка КЖСЗ позволяет определить, насколько правильно была подобрана терапия для больного



КЖСЗ у пациентов с СКВ в пяти странах, по данным опросника LupusQoL. ФЗ – физическое здоровье; П – планирование; ИО – интимные отношения; З – зависимость от других людей; ЭЗ – эмоциональное здоровье; ОТ – образ тела; У – усталость

СКВ, а также фармакоэкономические затраты при той или иной схеме лечения [61, 62].

Помимо традиционных схем лекарственной терапии СКВ, существует также нелекарственная терапия, направленная на коррекцию в первую очередь симптомов усталости и когнитивных расстройств. Т. Pino-Sedeno и соавт. [63] оценивали влияние нелекарственных методов (физические упражнения, различные методы психотерапии, диета, акупунктура) на симптомы усталости у больных СКВ. В других работах отмечено, что при СКВ показаны регулярные аэробные упражнения (бег, ходьба, езда на велосипеде), так как они уменьшают симптомы усталости, однако до сих пор неясно, какие упражнения наиболее полезны таким пациентам [64, 65]. В ряде исследований достоверно установлено, что когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), обученные релаксации и самоуправлению позитивно влияют на симптомы усталости. Так, N. Navarrete-Navarrete и соавт. [66] в течение 15 мес изучали роль КПТ в рандомизированном контролируемом исследовании, в котором участвовали 34 больных СКВ с высоким уровнем ежедневного стресса. Авторы наблюдали значительное уменьшение уровня тревоги, депрессии и ежедневного стресса в группе КПТ по сравнению с таковым в контрольной группе, однако не выявили существенных различий в активности болезни.

Предпринимались попытки установить прогностическую ценность концентрации гидроксихлорохина в крови у больных СКВ и его влияние на КЖСЗ. Однако связи между этими параметрами не выявлено ни в продольном, ни в поперечном исследованиях [67].

ГК — один из наиболее эффективных препаратов, оказывающих иммуносупрессивное и противовоспалительное действие. Их эффективность при СКВ хорошо доказана. Влияние принимаемой дозы ГК на КЖСЗ рассмотрено в двух клинических исследованиях. С помощью опросника SF-6D было выявлено, что в течение 5 лет КЖСЗ у больных СКВ улучшилось при снижении дозы ГК или прекращении такого лечения. Различные терапевтические вмешательства, включая лечение цитостатиками и ГИБП, положительно влияют на КЖСЗ [68]. С помощью опросника SF-36 показано, что, несмотря на клиническое улучшение, у 32 пациентов с волчаночным нефритом, которые принимали циклофосфан (ЦФ), преобладали симптомы усталости, причем чаще всего это было связано с побочным действием терапии, т. е. проявлениями тошноты и рвоты (55,2%), и использованием преднизолона (34,5%) [69]. С. Grootscholten и соавт. [70] сравнивали 87 пациентов, получавших в течение 52 нед инфузии ЦФ, с пациентами, которым назначали ГК и азатиоприн (АЗА): статистически значимых различий между двумя группами не выявлено, за исключением суммарного ментального компонента опросника SF-36 у леченных АЗА. В другом исследовании установлено, что пульс-терапия ЦФ существенно не влияла на качество жизни пациентов [71]. В. Griffiths и соавт. [72] провели сравнительную оценку КЖСЗ в двух группах больных СКВ, в одной из которых применяли циклоспорин + низкие дозы ГК, в другой — АЗА + ГК. При оценке результатов существенной разницы в КЖСЗ, а также в побочных эффектах терапии не выявлено. Результаты фармакоэкономического анализа терапии волчаночного нефрита свидетельствовали не только об улучшении КЖСЗ у пациентов с СКВ, принимавших микофенолата мофетил (ММФ), в сравнении с пациентами, которым

внутривенно вводили ЦФ, но и экономическую эффективность данного режима терапии [73].

При исследовании влияния анти-В-клеточной терапии на КЖСЗ у больных СКВ с помощью опросника SF-36 показано, что терапия ритуксимабом (РТМ) не влияет на КЖСЗ. В исследовании LUNAR, включавшем 257 больных с активной СКВ без поражения почек, не выявлено статистически значимых различий в КЖСЗ у пациентов, принимавших РТМ (8,2±22,8; 95% ДИ 4,7–11,7; $p=0,1277$), и группы плацебо (4,1±17,0; 95% ДИ 0,3–7,9) на начальной точке и на 52-й неделе. У пациентов с волчаночным нефритом ($n=144$) также не наблюдалось различий при оценке по шкалам КЖСЗ [74]. Однако пациенты из группы плацебо находились на мощной иммуносупрессивной терапии (ЦФ или ММФ) в сочетании с ГК, которая сама по себе могла повлиять на результаты лечения.

D.J. Wallace и соавт. [75] анализировали КЖСЗ у больных СКВ с помощью опросника SF-36 и показали, что существует тенденция к улучшению (на 2,6 балла) физического компонента здоровья у принимавших белимуаб по сравнению с группой плацебо (на 1,1 балла; $p=0,0979$) на начальной точке и значительное улучшение (на 3,4 балла) на 52-й неделе исследования ($p=0,0167$). Изменение показателей ментального компонента в группах было статистически не значимым. Такие же данные получены в исследовании R. Furie и соавт. [76]: по шкале опросника SF-36 «Жизнеспособность» зафиксировано значительное улучшение во всех трех исследовательских группах (BLISS 52, BLISS 76 и объединенные данные). Показатели опросника FACIT также свидетельствовали о большей степени улучшения по сравнению с плацебо. По данным R. Vollenhoven и соавт. [77], у получавших белимуаб при оценке КЖСЗ по опроснику SF-36 улучшились как физический, так и ментальный компоненты здоровья.

12-месячное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование включало 118 пациентов с СКВ, принимавших абатацепт (АБЦ) [78]. Пациенты имели высокую степень активности СКВ по индексу BILAG после инициации терапии ГК. Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника SF-36 и визуальной аналоговой шкалы. По итогам годового наблюдения физического и ментальный компоненты здоровья не изменились как в группе АБЦ, так и в группе плацебо. Во втором исследовании (ACCESS) проведено сравнение двух групп больных СКВ с активным волчаночным нефритом: 1-я группа принимала АБЦ в сочетании с ЦФ, 2-я группа — ЦФ, ГК и АЗА. КЖСЗ оценивали также с помощью опросника SF-36, конечная точка исследования не была четко сформулирована. На 24-й и 52-й неделях разницы в результатах оценки в двух группах не выявлено, однако в динамике при сравнении с исходной точкой оценка была выше на 5–6 баллов по каждой шкале.

Изучалось влияние терапии сирукумабом (человеческое моноклональное антитело, ингибитор интерлейкина 6) на КЖСЗ у больных СКВ. Первая фаза исследования, в которой участвовали 23 больных, проведена в 2013 г. Оценка КЖСЗ проводилась на 10-й и 22-й неделях исследования с помощью опросника SF-36. У принимавших сирукумаб на 22-й неделе исследования отмечено улучшение КЖСЗ на 5–6 баллов по физическому компоненту здоровья по сравнению с исходной точкой исследования. Оценка менталь-

ного компонента здоровья увеличилась на 4 балла по сравнению с исходной точкой. В группе плацебо наблюдалось ухудшение КЖСЗ по всем шкалам опросника SF-36 [79].

Плохая взаимосвязь опросников, оценивающих КЖСЗ, и индексов активности заболевания, а также разница между оценкой своего состояния больным и врачом давно известны. Однако результаты многих клинических испытаний в конечных точках доказали, что под влиянием цитостатической и анти-В-клеточной терапии КЖСЗ улучшается, что способствовало одобрению применения белимумаба при СКВ. Опросники для оценки качества жизни все шире используются в исследованиях.

Роль общего опросника SF-36 в исследованиях КЖСЗ у больных СКВ

Наиболее часто в клинических исследованиях применяется общий опросник SF-36. Это привело к пониманию влияния СКВ на качество жизни пациентов и дало возможность сравнить его при СКВ и других заболеваниях. В 1997 г. опросник SF-36 был рекомендован Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group (SLICC) для использования у пациентов с СКВ, а с 2004 г. он применяется в клинических исследованиях для оценки качества жизни и эффективности терапии у больных СКВ. SF-36 имеет ряд преимуществ по сравнению с другими общими опросниками. Он состоит из 8 шкал, включающих оценку усталости, социального функционирования, общего здоровья, что особенно важно для больных СКВ. К тому же опросник достаточно краток (всего 36 вопросов), прост в использовании, прошел межкультурную адаптацию во многих странах, обладает хорошими психометрическими свойствами [80–82]. С помощью русскоязычной версии опросника SF-36 КЖСЗ у пациентов с ревматическими заболеваниями оценивается с конца 90-х гг., определены стандартизированные популяционные показатели шкал для корректной интерпретации результатов. Кроме того, у опросника установлен порог ми-

нимально значимых различий именно для СКВ (в этом его преимущество перед многими специфическими опросниками) при выборе инструмента оценки КЖСЗ в клинических исследованиях.

Z. Touma и соавт. [83] выяснили, могут ли опросники SF-36 и LupusQoL дополнять друг друга. Выявлена сильная корреляция между четырьмя сопоставимыми доменами опросника: шкалами «Физическое функционирование» и «Физическое здоровье»; шкалами «Роль эмоциональное функционирование» и «Эмоциональное здоровье»; между шкалами «Боль»; шкалами опросника LupusQoL «Усталость» и шкалой опросника SF-36 «Жизнеспособность». А четыре несравнимых шкалы опросника LupusQoL коррелировали с двумя суммарными компонентами опросника SF-36 – физическим компонентом здоровья и ментальным компонентом здоровья. Шкала «Образ тела», как и шкалы «Планирование» и «Зависимость от других», коррелировали с ментальным компонентом здоровья; шкала «Интимные отношения» – с физическим компонентом здоровья. Авторы пришли к выводу, что эти два инструмента эквивалентны при оценке КЖСЗ и могут дополнять друг друга. Было рекомендовано, помимо индекса активности и ИП, оценивать КЖСЗ с помощью как общего, так и специфического опросника для получения более точных данных. Кроме того, рекомендовано применять два опросника, потому что один опросник может быть более восприимчив к ухудшению состояния, а другой, наоборот, к улучшению [83].

Таким образом, с помощью исследования КЖСЗ можно всесторонне оценить состояние пациента с СКВ, нарушения в разнообразных сферах его деятельности и назначить современное лечение. Специально разработанные для СКВ инструменты оценки позволяют учитывать проблемы, возникающие именно у таких пациентов. Своевременная коррекция сопутствующих нарушений (депрессия, усталость, боль) и адекватно подобранная терапия помогут пациенту сохранить нормальный уровень социального функционирования.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва: Медицина; 1972. 230 с. [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic lupus erythematosus]. Moscow: Meditsina; 1972. 230 p.]
2. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9–16. [Solov'ev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. *Strategiya lecheniya sistemnoi krasnoi volchanki «do dostizheniya tseli»* (Treat-to-Target SLE). Treat-to-target SLE recommendations from the international task force and russian experts' commentaries. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):9–16. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16. (In Russ.)].
3. Колпакова ЕВ. Качество жизни и артериальная гипертензия: роль оценки качества жизни в клинических исследованиях и практической деятельности врача. Терапевтический архив. 2000;72(4):71–4. [Kolpakova EV. Quality of life and hypertension: the role of quality of life assessment in clinical research and practical activities of the doctor. *Terapevticheskii arkhiv*. 2000;72(4):71–4. (In Russ.)].
4. Kaplan R, Bush J. A related quality of life for evaluation research and policy analyses. *Health Psychol*. 1982;1(1): 61–80. doi: 10.1037/0278-6133.1.1.61
5. Новик АА, Ионова ТИ, Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. Санкт-Петербург: Элби; 1999. 140 с. [Novik AA, Ionova TI, Kaind P. *Kontseptsiya issledovaniya kachestva zhizni v meditsine* [The concept of quality of life studies in medicine]. Saint-Petersburg: Elbi; 1999. 140 p.]
6. Новик АА, Матвеев СА, Ионова ТИ. Оценка качества жизни больного в медицине. Клиническая медицина. 2000; (2):10-3. [Novik AA, Matveev SA, Ionova TI. Assessment of the quality of life of the patient in medicine. *Klinicheskaya meditsina*. 2000; (2): 10-3. (In Russ.)].
7. Wood-Dauphinee S. Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going? *Clin Epidemiol*. 1999 Apr;52(4):355–63.
8. Shumaker S, Naughton M. The International Assessment of Health Related Quality of Life: A theoretical perspective. In: *The International Assessment of Health Related Quality of Life: Theory, Translation, Measurement and Analysis*. Oxford; 1995. P. 34–42.
9. Pais-Ribeiro JL. Quality of life is a primary endpoint in clinical settings. *Clin Nutr*. 2004 Feb;23(1):121–30.
10. Michalos AC. Social Indicators Research and Health-Related Quality of Life Research. *Social Indicators Research*. 2004;65(1):27–72. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1025592219390>
11. Vankova D. Acro conceptual and methodological approaches to quality of life – a public health perspective. *Scripta Scientifica*

- Salutis Publicae*. 2015;1(2):7-13. doi: 10.14748/sssp.v1i2.1380.
12. Holmes S, Dickerson J. The quality of life design and evaluation of a self-assessment instrument for use with cancer patients. *Int J Nurs Stud*. 1987;24(1):15-24.
13. Holloway L, Humphrey L, Heron L, et al. Patient-reported outcome measures for systemic lupus erythematosus clinical trials: a review of content validity, face validity and psychometric performance. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Jul 22;12:116. doi: 10.1186/s12955-014-0116-1.
14. Danoff-Burg S, Friedberg F. Unmet needs of patient with systemic lupus erythematosus. *Behav Med*. 2009 Spring;35(1):5-13. doi: 10.3200/BMED.35.1.5-13.
15. Moses N, Wiggers J, Nicholas C, Cockburn J. Prevalence and correlates of perceived unmet needs of people with Systemic Lupus Erythematosus. *Patient Educ Couns*. 2005 Apr;57(1):30-8.
16. Zonana-Nacach A, Roseman J, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI: Factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. *Lupus*. 2000;9(2):101-9. doi: 10.1191/096120300678828046.
17. Harboe E, Greve O, Beyer M, et al. Fatigue is associated with cerebral white matter hyperintensities in patients with systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Feb;79(2):199-201. Epub 2007 Sep 14.
18. Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue. Measurement of Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1348-57.
19. Gallop K, Nixon A, Swinburn P, et al. Development of a conceptual model of health-related quality of life for systemic lupus erythematosus (SLE) from the patients' perspective. *Lupus*. 2012 Aug;21(9):934-43. doi: 10.1177/0961203312441980. Epub 2012 Mar 20.
20. Mattsson M, Möller B, Stamm T, et al. Uncertainty and Opportunities in Patients with Established Systemic Lupus Erythematosus: A Qualitative Study. *Musculoskeletal Care*. 2012 Mar;10(1):1-12. doi: 10.1002/msc.220. Epub 2011 Oct 18.
21. McElhone K, Abbott J, Gray J, et al. Patient perspective of systemic lupus erythematosus in relation to health-related quality of life concepts: a qualitative study. *Lupus*. 2010 Dec;19(14):1640-7. doi: 10.1177/0961203310378668. Epub 2010 Aug 13.
22. Seawell A, Danoff-Burg S. Body image and sexuality in women with and without Systemic Lupus Erythematosus. *Sex Roles*. 2005;53(11-12):865-83. doi: 10.1007/s11199-005-8298-y.
23. Lederman L, Lindner H, Greenwood K, Philip E. Depression and pain in night time and daytime functioning of individuals with Lupus. *Psychol Health*. 2008;23(5):537-50. doi: 10.1080/08870440701724849.
24. Kulczycka L, Sysa-Jedrzejowska A, Robak E. Life satisfaction together with positive and negative aspects in Polish patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Mar;23(3):251-5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.03044.x. Epub 2008 Dec 18.
25. Doward L, McKenna S, Whalley D, et al. The development of the L-QoL: a quality-of-life instrument specific to systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):196-200. doi: 10.1136/ard.2007.086009. Epub 2008 Apr 2.
26. McElhone K, Abbott J, Shelmardine J, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the lupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug 15;57(6):972-9.
27. Mendelson C. Managing a medically and socially complex life: Women living with Lupus. *Qual Health Res*. 2006 Sep;16(7):982-97.
28. Grootsholten C, Ligtenberg G, Derksen R, et al. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: development and validation of a lupus specific symptom checklist. *Qual Life Res*. 2003 Sep;12(6):635-44.
29. Leong K, Kong K, Thong B, et al. Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life instrument (SLEQOL). *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Oct;44(10):1267-76. Epub 2005 Mar 29.
30. Yazdany J, Yelin E. Health-related quality of life and employment among persons with systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Feb;36(1):15-32, vii. doi: 10.1016/j.rdc.2009.12.006.
31. Yu E, Shikier R, Howard K, et al. Validation of LUP-QOL: a lupus-specific measure of health-related quality of life (HRQL). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):601.
32. Moorthy L, Peterson M, Baratelli M, et al. Multicenter validation of a new quality of life measure in pediatric lupus. The development and validation of SMILEY as a brief, easily understood, valid, and reliable pediatric, SLE-specific QoL scale are described. *Arthritis Rheum*. 2007 Oct 15;57(7):1165-73.
33. Jolly M, Yazdany J, Yelin E, et al. Disease-Specific Patient Reported Outcome Tools for Systemic Lupus Erythematosus: Validation of the systemic lupus erythematosus activity questionnaire in a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan 15;59(1):136-43. doi: 10.1002/art.23238.
34. Jolly M. Disease-Specific Patient Reported Outcome Tools for Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Aug;42(1):56-65. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.12.005. Epub 2012 Apr 4.
35. Jolly M, Gandhi N, Nevares A, et al. Validation of Lupuspro V1.8, Disease Targeted Patient Reported Outcome for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(Suppl 10):787.
36. Jolly M, Garris C, Mikolaitis R, et al. Development and validation of the Lupus Impact Tracker: a patient-completed tool for clinical practice to assess and monitor the impact of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Oct;66(10):1542-50. doi: 10.1002/acr.22349.
37. Jolly M, Kosinski M, Garris C, Oglesby A. Prospective Validation of the Lupus Impact Tracker: A Patient-Completed Tool for Clinical Practice to Evaluate the Impact of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun;68(6):1422-31. doi: 10.1002/art.39601.
38. Jolly M, Pickard A, Wilke R, et al. Lupus-specific health outcome measure for US patients: the LupusQoL-US version. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):29-33. doi: 10.1136/ard.2008.094763.
39. Devilliers H, Amoura Z, Besancenot J, et al. LupusQoL-FR is valid to assess quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Oct; 51(10):1906-15. Epub 2012 Jul 22.
40. Wang S, Wu B, Leng L, et al. Validity of LupusQoL-China for the Assessment of Health Related Quality of Life in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS One*. 2013 May 23;8(5):e63795. doi: 10.1371/journal.pone.0063795. Print 2013.
41. 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 Jul;23(8):743-51. doi: 10.1177/0961203314524466. Epub 2014 Feb 25.
42. Pamuk O, Onat A, Donmez S, et al. Validity and reliability of the Lupus QoL index in Turkish systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2015 Jul;24(8):816-21. doi: 10.1177/0961203314565412. Epub 2014 Dec 26.
43. Machado Escobar M, Yacuzzi M, Martinez R, et al. Validation of an Argentine version of Lupus Quality of Life questionnaire. *Lupus*. 2016 Dec;25(14):1615-1622. Epub 2016 Jul 20.
44. Hosseini N, Bonakdar Z, Gholamrezaei A, Mirbagher L. Linguistic Validation of the LupusQoL for the Assessment of Quality of Life in Iranian Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:151530. doi: 10.1155/2014/151530. Epub 2014 Sep 9.
45. McElhone K, Abbott J, Sutton C. Sensitivity to Change (Responsiveness) and Minimal Important Differences of the LupusQoL in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Oct;68(10):1505-13. doi: 10.1002/acr.22850. Epub 2016 Sep 2.
46. Hanly J. Disease activity, cumulative damage and quality of life in systematic lupus erythematosus: results of a cross-sectional study. *Lupus*. 1997;6(3):243-7.

О Б З О Р Ы

47. Gladman D, Urowitz M, Ong A, et al. Lack of correlation among the 3 outcomes describing SLE: disease activity, damage and quality of life. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 May-Jun;14(3):305-8.
48. Stoll T, Gordon C, Burckhardt C, 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 Aug;24(8):1608-14.
49. Benjamin C, Perneger T, Trendelenburg M, et al. Impact of disease activity on health-related quality of life in systemic lupus erythematosus – a cross-sectional analysis of the Swiss Systemic Lupus Erythematosus Cohort Study (SSCS) for the Swiss Systemic Lupus Erythematosus Cohort Study Group. *BMC Immunol*. 2017 Mar 28;18(1):17. doi: 10.1186/s12865-017-0200-5.
50. Plantinga L. Association of age with health-related quality of life in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus: the Georgians Organized Against Lupus study. *Lupus Sci Med*. 2016 Jul 19;3(1):e000161. doi: 10.1136/lupus-2016-000161. eCollection 2016.
51. Vu T, Escalante A. A comparison of the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus with and without endstage renal disease. *J Rheumatol*. 1999 Dec;26(12):2595-601.
52. Stoll T, Stucki G, Malik J, et al. Further validation of the BILAG disease activity index in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1996 Oct;55(10):756-60.
53. Thumboo J, Fong K, Ng TP, et al. Validation of the MOS SF-36 for quality of life assessment of patients with systemic lupus erythematosus in Singapore. *J Rheumatol*. 1999 Jan;26(1):97-102.
54. 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 May 30;96(22):895-9.
55. Sutcliffe N, Clarke A, Levington C, et al. Associates of health status in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999 Nov;26(11):2352-6.
56. 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 Dec;12(6):401-10.
57. Zhu T, Tam L, Lee V, et al. Relationship Between Flare and Health-related Quality of Life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2010 Mar;37(3):568-73. doi: 10.3899/jrheum.090876. Epub 2010 Jan 28.
58. 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 Dec;43(12):1580-6. Epub 2004 Sep 14.
59. Barnado A, Wheless L, Meyer A, et al. Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) compared with related controls within a unique African American population. *Lupus*. 2012 Apr;21(5):563-9. doi: 10.1177/0961203311426154. Epub 2011 Oct 26.
60. Strand V, Chu A. Generic versus Disease-specific Measures of Health-related Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2011 Sep;38(9):1821-3. doi: 10.3899/jrheum.110766.
61. Barbosa C, Balp M, Kulich K, et al. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:39-48. doi: 10.2147/PPA.S24752. Epub 2012 Jan 13.
62. Delestras S, Roustit M, Bedouch P, et al. Comparison between two generic questionnaires to assess satisfaction with medication in chronic diseases. *PLoS One*. 2013;8(2):e56247. doi: 10.1371/journal.pone.0056247.
63. Pino-Sedeno T, Ruiz-Irastorza, Cuellar-Pompa L, et al. Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions for Decreasing Fatigue in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):141-8. doi: 10.1002/acr.22675.
64. Robb-Nicholson L, Daltroy L, Eaton H, et al. Effects of aerobic conditioning in lupus fatigue: a pilot study. *Br J Rheumatol*. 1989 Dec;28(6):500-5.
65. Tench C, McCarthy J, McCurdie I, et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(9):1050-4. doi: 10.1093/rheumatology/keg289.
66. Navarrete-Navarrete N, Peralta-Ramirez M, Sabio J, 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.
67. Jolly M, Galicier L, Aumaître O, et al. Quality of life in systemic lupus erythematosus: description in a cohort of French patients and association with blood hydroxychloroquine levels. *Lupus*. 2016 Jun;25(7):735-40. doi: 10.1177/0961203315627200.
68. 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.
69. Dalebout G, Berger S, Broadbent E, Kaptein A. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and proliferative lupus nephritis. *Psychol Health Med*. 2011 Aug;16(4):393-404. doi: 10.1080/13548506.2011.554566.
70. Grootcholten C, Snoek F, 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 Aug;34(8):1699-707. Epub 2007 Jul 15.
71. Medeiros M, Menezes A, Silveira V, 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: 10.1016/j.ejim.2007.06.012.
72. Griffiths B, Emery P, Ryan V, et al. The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(4):723-32. doi: 10.1093/rheumatology/kep396.
73. Wilson E, Jayne D, Dellow D, Fordham R. The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as first line therapy in active lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1096-101. doi: 10.1093/rheumatology/kem054.
74. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2007;17(3):191-7. Epub 2007 Jun 20. doi: 10.1007/s10165-007-0565-z.
75. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1168-78. doi: 10.1002/art.24699.
76. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with SF systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613.
77. Vollenhoven R, Parodis I, Levitsky A. Biologics in SLE: towards new approaches. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 Jun;27(3):341-9. doi: 10.1016/j.berh.2013.07.006.
78. ACCESS Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: The Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Nov;66(11):3096-104. doi: 10.1002/art.38790.
79. Szepletowski J, Nilganuwong S, Wozniacka A, et al. Phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple intravenous, dose-ascending study of sirukumab in cutaneous or systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10):2661-71. doi: 10.1002/art.38091.
80. Hanly J. 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: 10.1177/096120339700600305.
81. Thumboo J, Fong K, Ng T, et al. Validation of the MOS SF-36 for quality of life assessment of patients with systemic lupus erythematosus patients in Singapore.

О Б З О Р Ы

- J Rheumatol.* 1999 Jan;26(1):97-102.
82. Thumboo J, Feng PH, Boey ML, et al. Validation of the Chinese SF-36 for quality of life assessment in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9(9):708-12.
83. Touma Z, Gladman D, Ibanez D, Urowitz M. Is there an advantage over SF-36 with a quality of life measure that is specific to systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol.* 2011 Sep;38(9):1898-905. doi: 10.3899/jrheum.110007. Epub 2011 Jul 1.
84. Jolly M, Kazmi N, Mikolaitis A, et al. Validation of the Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index (CLASI) using physician- and patient-assessed health outcome measures. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Apr;68(4):618-23. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.035. Epub 2012 Oct 26.
85. Demirkaya E, Bilginer Y, Aktay-Ayaz N, et al. Neuropsychiatric involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. *Turk J Pediatr.* 2008 Mar-Apr;50(2):126-31.
86. Dalebout G, Berger S, Broadbent E, Kaptein A. 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.
87. Garcia M, Callejas R, Peralta-Ramirez M, et al. Impaired sexual function in women with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Lupus.* 2013 Sep;22(10):987-95. doi: 10.1177/0961203313500370.
88. Arends S, Berden J, Grootsholten C, et al. Induction therapy with short-term high dose intravenous cyclophosphamide followed by mycophenolate mofetil in proliferative lupus nephritis. Dutch Working Party on SLE. *Neth J Med.* 2014 Nov;72(9):481-90.
89. Wang S, Hsieh E, Zhu L, Wu B, Lu L. Comparative Assessment of Different Health Utility Measures in Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Rep.* 2015;5:13297. doi: 10.1038/srep13297.
90. McElhone K, Burnell J, Sutton C, et al. Is the Disease specific Lupusqol Sensitive To Changes of Disease Activity In Systemic Lupus Erythematosus Patients After Treatment of A Flare? *Value Health.* 2014;17(7):A538. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1725.
91. Mirbagher L, Gholamrezaei A, Hosseini N, et al. Sleep quality in women with systemic lupus erythematosus: contributing factors and effects on health-related quality of life. *Int J Rheum Dis.* 2016 Mar;19(3):305-11. doi: 10.1111/1756-185X.12418. Epub 2014 Jun 9.
92. Gordon C, Isenberg D, Lerström K, et al. The substantial burden of systemic lupus erythematosus on the productivity and careers of patients: a European patient-driven online survey. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(12):2292-301. doi: 10.1093/rheumatology/ket300.

Поступила 30.06.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Анти-В-клеточная терапия у больных системной красной волчанкой

Цанян М.Э., Соловьев С.К., Насонов Е.Л., Асеева Е.А., Меснянкина А.А.

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

В статье представлен аналитический обзор литературы, посвященный вопросам применения ритуксимаба (РТМ) у больных системной красной волчанкой (СКВ). Рассмотрены современные взгляды на механизмы действия РТМ, его эффективность при различных органных повреждениях у больных с СКВ, в частности при волчаночном нефрите и поражении центральной нервной системы. Представлены данные, свидетельствующие о целесообразности применения РТМ у больных с высокой активностью СКВ, особенно при развитии рефрактерности к стандартной терапии глюкокортикоидами и цитостатиками. Уделено внимание стероид-сберегающему эффекту РТМ и снижению риска развития необратимых органных повреждений, ассоциированных с высокими дозами преднизолона. Обсуждаются возможность применения биоаналога РТМ (ацеллбия), а также перспективы терапии РТМ при ранней СКВ.

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

Контакты: Мария Эдуардовна Цанян; maridoc@bk.ru

Для ссылки: Цанян МЭ, Соловьев СК, Насонов ЕЛ и др. Анти-В-клеточная терапия у больных системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2017;11(4):73–78.

Anti-B cell therapy in patients with systemic lupus erythematosus
Tsanyan M.E., Solovyev S.K., Nasonov E.L., Aseeva E.A., Mesnyankina A.A.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The paper presents an analytical literature review of the use of rituximab (RTM) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). It considers current views on the mechanisms of action of RTM, its efficacy in different organ damages in patients with SLE, particularly in those with lupus nephritis and central nervous system involvement. There is evidence suggesting that it is expedient to use RTM in patients with high activity of SLE, especially when the latter is refractory to standard therapy with glucocorticoids and cytostatics. Attention is paid to the steroid-sparing effect of RTM and to the reduction of the risk of irreversible organ damages associated with high-dose prednisone. The paper discusses the possibility of using a RTM biosimilar (Acellbia) and prospects of RTM therapy for early SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; anti-B therapy, rituximab.

Contact: Maria Eduardovna Tsanyan; maridoc@bk.ru

For reference: Tsanyan ME, Solovyev SK, Nasonov EL, et al. Anti-B cell therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):73–78.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-4-73-78>

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, которая характеризуется системным иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов и систем, многообразием клинических проявлений, вариантов течения и исходов. Течение СКВ непредсказуемо, периоды обострений чередуются с периодами ремиссии [1, 2]. В-клетки играют ключевую роль в патогенезе СКВ, что связано с их поликлональной активацией, продукцией антител к собственным антигенам. В-клетки также продуцируют различные цитокины, хемокины и могут действовать как антиген-презентирующие клетки [3].

Большинство используемых препаратов (азатиоприн — АЗА, метотрексат — МТ, микофенолата мофетил — МФМ) официально не зарегистрированы для терапии СКВ. «Золотой стандарт» лечения острых, самых тяжелых форм СКВ и волчаночного нефрита (ВН) — циклофосфамид (ЦФ) также официально применяется по незарегистрированным показаниям, однако он включен в рекомендации EULAR, ACR и

Ассоциации ревматологов России (АРР) по лечению СКВ и широко назначается таким пациентам во многих странах мира [1, 4, 5].

Применение стандартной терапии весьма успешно уменьшает частоту обострений заболевания, вместе с тем данная терапия часто ассоциируется с возникновением тяжелых осложнений (вирусные и бактериальные инфекции, снижение минеральной плотности костной ткани, раннее развитие асептических некрозов, недостаточность гонад, бесплодие, остеопороз с переломами костей и т. д.). Исследования, проведенные группой SLICC, показали, что длительное использование глюкокортикоидов (ГК) является главной причиной, приводящей к повреждению органов и увеличению числа летальных исходов [6–8]. Установлено, что такое повреждение коррелирует с суточной дозой ГК и его риск увеличивается, если она превышает 6 мг/сут [9]. S.A. Chambers и соавт. [10] показали, что увеличение индекса повреждения на 1 пункт ассоциируется с повышением риска летальности в 1,32 раза. В российской когорте боль-

О Б З О Р Ы

Таблица 1. Исследования, посвященные оценке эффективности и безопасности РТМ у больных СКВ

Автор, год	n	Длительность наблюдения	Доза РТМ	Сопутствующая терапия	Клинический эффект, %	Повторные курсы, %
Gracia-Tello В. и соавт., 2017 [18]	16 больных СКВ	4,5 [1–7] года	По 1 г в 1-й и 14-й дни	ГК, ЦФ, ГХ, АЗА, МФМ	70	–
Aguilar R. и соавт., 2017 [19]	115 больных СКВ	14 лет	2 г	ЦФ, ГХ, ГК	67 (ПО – 40, ЧО – 27)	53
Tanaka Y. и соавт., 2016 [20]	34 больных СКВ	53 нед	По 1 г в 1-й, 15-й, 169-й и 183-й дни	ГК	76,5 (ПО – 47,1, ЧО – 29,4)	100
Iassaitino L. и соавт., 2015 [21]	145 больных СКВ	27,3±18,5 мес	2 г	НД	85,8 (ПО – 45,5, НЯ – 23,8, инфекции – 16,4, ИР – 3,8)	35
Цзянян М.Э. и соавт., 2014 [22]	97 больных СКВ	18 [12–36] мес	4×375мг/м ² (n=49), 1 г (n=37), 1,5 г (n=4), 0,5 г (n=7)	ГК, ЦФ, МФМ, АЗА, плаквенил	82 (ПО – 55, ЧО – 27, НЭ – 11, ЛИ – 7)	42
Mogoni G. и соавт., 2014 [23]	17 больных ВН	12 мес	2 инфузии по 1 г	ГК, ЦФ, МФМ, АЗА	ПО – 70,6, ЧО – 29,4	–
Condon M.B. и соавт., 2013 [24]	50 больных ВН (III–V стадия)	40,75 мес	2 инфузии по 1 г	МФМ	90 (ПО – 72, ЧО – 18), НЯ – 18, ЛИ – 4	–
Jonsdottir T. и соавт., 2013 [25]	25 больных ВН	36 [9–95] мес	4×375мг/м ² или 2 инфузии по 1 г	ГК, МФМ, ЦФ, АЗА	88 (ПО – 64, ЧО – 24, О – 24)	–
Duxbury V. и соавт., 2013 [26]	1243 больных СКВ (метаанализ 30 исследований)	НД	НД	НД	BILAG: ПО – 46,7, ЧО – 37,9; SLEDAI: ПО – 56,6, ЧО – 30,9	–
Weidenbusch M. и соавт., 2013 [27]	300 больных ВН	60 [12–120] нед	4×375мг/м ² или 2 инфузии по 1 г	ГК, ЦФ, МФМ, АЗА, МТ	76	–
Diaz-Lagares C. и соавт., 2012 [28]	164 больных ВН	12 мес	4×375мг/м ² или 2 инфузии по 1 г	ГК, ЦФ, МФМ	ПО – 30, ЧО – 37, НЭ – 33	–

Примечание. Здесь и в табл. 2: ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; НЭ – неэффективность; ЛИ – летальный исход; О – обострение; НЯ – нежелательные реакции; ИР – инфузионные реакции; НД – нет данных.

ных СКВ также отмечена корреляция дозы ГК с повреждением органов и систем [11]. Однако стандартная терапия не всегда эффективна, и частые рецидивы заболевания приводят к необратимому повреждению органов [12].

В настоящее время при терапии СКВ используется принцип «Лечение до достижения цели» (T2T – «Treat to Target»). Терапия СКВ должна быть направлена на достижение и поддержание ремиссии, уменьшение частоты обострений, предотвращение повреждения органов и осложнений лечения, снижение риска коморбидных заболеваний, улучшение качества жизни пациентов [2, 13–15].

Более 10 лет в лечении рефрактерной СКВ применяется генно-инженерный биологический препарат ритуксимаб (РТМ, Мабтера®), представляющий собой химерные моноклональные антитела IgG1 к мембранному CD20-антигену В-клеток. CD20-молекула присутствует на всех стадиях созревания В-клеток за исключением ранних предшественников В-клеток, плазматических клеток. Связываясь с CD20-молекулой на В-клетках, РТМ вызывает их деплецию посредством антиген-зависимой клеточной цитотоксичности, индукции апоптоза, комплемент-опосредованной цитотоксичности [16, 17].

Эффективность и безопасность РТМ у больных активной СКВ с недостаточной эффективностью ранее проводимой стандартной терапии ГК и цитостатиками неоднократно продемонстрирована в открытых неконтролируемых исследованиях, в регистрах разных стран, в том числе России (табл. 1).

R. Aguilar и соавт. [19] проведено ретроспективное одноцентровое многолетнее исследование (2000–2013), в котором оценивали влияние терапии РТМ у 115 больных СКВ. Терапия проводилась по схеме: 2 инфузии РТМ по 1 г с интер-

ОБЗОРЫ

Таблица 2. РПКИ, в которых изучалось применение РТМ у больных СКВ

Исследование	n	Длительность РПКИ, схема терапии	Критерии включения	Результаты на 52-й неделе	НЯ
EXPLORER [36] (фаза III)	257 (42% – азиаты, испанцы и африканцы)	52 нед, РТМ (по 1 г × 2), в группе ПБ дополнительно назначали ГК и базисную терапию	≥1 BILAG A или ≥2 BILAG B	ПО в группе РТМ – 12%, в группе ПБ – 16%. ЧО в группе РТМ – 17%, в группе ПБ – 13%	НЯ и ИР сопоставимы в двух группах
LUNAR [37] (фаза III)	144 (69% – азиаты, испанцы и африканцы)	РТМ (1 г × 2), в группе ПБ дополнительно использовали высокие дозы ГК и МФМ (3 г/сут)	Подтвержденный биопсией почки ВН III/IV стадии	ПО в группе РТМ – 26%, в группе ПБ – 31%. ЧО в группе РТМ – 31%, в группе ПБ – 15%	Нейтропения, лейкопения, гипотензия чаще наблюдались в группе РТМ

валом в 2 нед с премедикацией метилпреднизолоном, антигистаминными препаратами. Пациенты также получали ЦФ, гидроксихлорохин (ГХ), низкую дозу ГК. На фоне повторных курсов РТМ ответ на терапию (частичный и полный) получен у 70% больных с различными клиническими проявлениями. У большинства пациентов на момент обострения наблюдалась неполная деплеция CD19⁺-лимфоцитов, что требовало проведения повторных курсов терапии РТМ. Нежелательные явления наблюдались редко. Отмечен один случай реактивации гепатита В, один летальный исход в результате развития острого респираторного дистресс-синдрома на фоне инфузии ЦФ. Аналогичные данные получены в российской группе больных [22].

В последние годы в терапии СКВ особое место уделяется предотвращению повреждений органов и систем в результате активности и частых рецидивов основного заболевания, а также длительной терапии ГК и цитостатиками. В различных исследованиях продемонстрирован стероид-сберегающий эффект РТМ в процессе индукции ремиссии [20, 23–25, 28–30]. В последние годы РТМ весьма успешно применяется у больных СКВ и ВН без ГК или с назначением малых доз ГК [24, 29, 31–33]. Предпринимаются попытки использования РТМ у пациентов с ранней СКВ [18, 32].

В. Gascia-Tello и соавт. [18] оценивали эффективность РТМ при длительном наблюдении (более 7 лет) у 16 больных с ранней СКВ. Контрольная группа состояла из 48 пациентов, которым проводили стандартную терапию ГК, ГХ и цитостатиками. Индекс BILAG, уровень анти-дсДНК были достоверно выше в группе больных, получавших РТМ по сравнению с группой больных, которым назначали стандартную терапию ($p=0,005$ и $p=0,001$ соответственно). Через 12 мес у всех пациентов, леченных РТМ, сохранялась деплеция В-клеток. При обострении проводились повторные курсы терапии РТМ. Авторы установили, что у пациентов, получавших РТМ, значительно реже наблюдались обострения, более достоверно снижались индекс активности BILAG и уровень анти-дсДНК, а индекс повреждения SLICC/ACR имел более низкое значение, что дало возможность использовать меньшие дозы ГК, чем в контрольной группе. Авторы предлагают назначать РТМ в качестве препарата первой линии у пациентов с ранней СКВ.

В исследовании R. Реррег и соавт. [29] показано, что повторные курсы РТМ необходимы для достижения, поддержания ремиссии СКВ и снижения суточной дозы ГК. С це-

лью достижения и поддержания более продолжительной деплеции В-лимфоцитов РТМ часто используется в комбинации с ГК и цитостатиками [34]. Однако Е.К. Li и соавт. [35] не выявили различий в эффективности монотерапии РТМ и комбинации РТМ с ЦФ.

Хотя в многочисленных открытых, в двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) II/III фазы по применению РТМ у больных СКВ (EXPLORER, LUNAR) продемонстрирована эффективность этого препарата, значимых различий в ответе на терапию в группе РТМ и группе плацебо не обнаружено (табл. 2).

Неудачи в данных исследованиях можно объяснить плохо подобранными группами пациентов, слишком малым сроком наблюдения, применением высоких доз ГК и цитостатиков в группе плацебо, умеренной активностью СКВ и отсутствием рефрактерности к ранее проводимой стандартной терапии. Однако в группе больных, получавших РТМ, отмечены более выраженное снижение концентрации анти-дсДНК, повышение уровня С3- и С4-компонентов комплемента, развитие деплеции В-клеток по сравнению с группой плацебо. Также в некоторых подгруппах пациентов (испанцы, афроамериканцы) эффективность РТМ была существенно выше. Несмотря на отрицательный результат, полученный в РПКИ, РТМ включен в рекомендации EULAR, ACR и Ассоциации ревматологов России для лечения тяжелых рефрактерных форм СКВ [1, 38, 39, 40].

Т. Собо-Ibanez и соавт. [41] проанализировали данные применения РТМ у больных с экстраренальными проявлениями СКВ (два открытых неконтролируемых исследования и когортные исследования) у 1231 пациента. Авторы установили, что в этой группе больных терапия РТМ была эффективной и безопасной. На фоне лечения отмечались снижение активности заболевания и иммунологических параметров, а также стероид-сберегающий эффект РТМ у больных с экстраренальными проявлениями СКВ.

М. Tokunaga и соавт. [42] продемонстрировали 100% положительный эффект применения РТМ у пациентов с рефрактерной СКВ с нейропсихическими проявлениями. J. Narvaez и соавт. [43] проанализировали данные об использовании РТМ у пациентов с рефрактерными нейропсихическими проявлениями СКВ которым назначали различные схемы лечения. Наиболее часто больные получали 2 инфузии РТМ по 1 г с интервалом в 15 дней. Во всех случаях РТМ применяли в комбинации с ГК. Ответ на терапию наблюдался у 85% больных, из них у 50% полный ответ и у 35% ча-

стичный. Обострение развилось у 45% пациентов в среднем через 17 мес после начала терапии. Используемые схемы лечения не имели различий по таким параметрам, как ответ на терапию, переносимость и нежелательные явления. Длительные наблюдения больных с нейropsychическими проявлениями СКВ на фоне терапии РТМ отсутствуют, в настоящее время РТМ используется в качестве терапии второй линии у пациентов с острой, рефрактерной к стандартной терапии СКВ с нейropsychическими проявлениями [44].

Е.М. Vital и соавт. [45] показали, что ответ на терапию РТМ у больных с поражением кожи зависит от субтипа кожных проявлений. У больных с хронической кожной волчанкой выраженного ответа на терапию РТМ добиться не удалось, новые участки поражения кожи появлялись у больных с деплецией В-лимфоцитов. Сделано предположение, что появление и активность поражения кожи не зависят от деплеции В-клеток. В последние 50 лет значительно увеличилась выживаемость больных СКВ благодаря внедрению в клиническую практику ГК, цитостатиков, применению диализа, трансплантации почек. Высокие дозы ГК в комбинации с цитостатиками широко используются у больных СКВ с поражением жизненно важных органов. Однако на фоне такой терапии повреждение органов и систем драматически возрастает [46].

Альтернативным стероид-сберегающим препаратом является РТМ. С 2002 г. специалисты проявляют интерес к его применению у больных СКВ, рефрактерных к стандартной терапии. Различные открытые неконтролируемые исследования показали эффективность и стероид-сберегающий эффект РТМ. Весьма примечательно клиническое исследование RITUXILUP (сравнительная оценка применения РТМ + МФМ и ГК + МФМ у больных с ВН), которое продемонстрировало эффективность и стероид-сберегающий эффект РТМ при длительном наблюдении [24]. За последние 50 лет не зарегистрированы новые препараты для лечения ВН и самых тяжелых форм СКВ.

Несмотря на неудачу двух РПКИ (EXPLORER и LUNAR), посвященных применению РТМ у больных СКВ, РТМ по-прежнему продолжают использовать в реальной клинической практике в разных странах мира у больных с острыми и самыми тяжелыми формами СКВ. Более того, предпринимаются попытки назначения РТМ в дебюте СКВ у пациентов с различными клиническими проявлениями для предотвращения нежелательных реакций ГК, цитостатиков и развития обострений [32].

Применяемые схемы лечения (4 еженедельные инфузии по 375 мг/м² или 2 инфузии по 1 г с интервалом в 2 нед) позволяют достичь деплеции В-лимфоцитов, что ассоциируется с ответом на терапию. Достоверных различий ответа при использовании разных схем не обнаружено. Раннее восстановление В-лимфоцитов и неполная деплеция часто ассоциируются с развитием обострения СКВ и недостаточной эффективностью терапии [25, 47]. Повторные курсы РТМ необходимы для достижения, поддержания ремиссии СКВ и снижения суточной дозы ГК [19].

Длительное влияние биологических препаратов у больных СКВ до конца не изучено. Дальнейшее наблюдение и РПКИ позволят оценить эффективность и безопасность терапии РТМ.

В настоящее время синтезирован первый российский препарат на основе моноклональных антител, биоаналог Мабтеры® – Ацеллбия®. В России этот препарат зарегистрирован в 2014 г. Его разработка и производство осуществляются компанией BIOCAD на территории Российской Федерации.

Проводились клинические исследования, подтвердившие отсутствие различий между препаратами Мабтера® и Ацеллбия® у больных с В-клеточной неходжкинской лимфомой [48].

Опубликованы данные сравнительного исследования эквивалентности препаратов Ацеллбия® и Мабтера® BIORA (BIOsimilar of Rituximab in rheumatoid Arthritis) у больных ревматоидным артритом (РА), у которых предшествовавшее применение БПВП и ингибиторов ФНОα было неэффективным. Дополнительно оценивалось влияние «переключения» с Ацеллбии® на Мабтеру® на основные показатели эффективности, безопасности и иммуногенности при РА. Исследование проводилось на базе 21 аккредитованного лечебного центра – в России, Беларуси, Украине и Индии. Полученные результаты свидетельствуют об эквивалентности оригинального препарата Мабтера® и его биоаналога Ацеллбия®. Переключение пациентов с оригинального препарата на биоаналог и наоборот не оказывает негативного влияния на исход лечения. В целом полученные результаты свидетельствуют о благоприятном опыте применения препарата Ацеллбия® у больных РА, отсутствии различий с препаратом Мабтера® в фармакокинетике, фармакодинамике, эффективности, безопасности и иммуногенности и возможности его использования не только при онкогематологических заболеваниях, но и при РА, а, вероятно, и при других аутоиммунных ревматических заболеваниях [49].

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ, редактор. Системная красная волчанка. В кн.: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С.429–81. [Nasonov EL, editor. Systemic lupus erythematosus. In: *Klinicheskie rekomendatsii* [Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429–81.]
2. Mok CC. Treat-to-Target in systemic lupus erythematosus: are we there yet? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(5):675-80. doi: 10.1586/17512433.2016.1146589
3. Glennie MJ, French RR, Cragg MS, Taylor RP. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Mol Immunol*. 2007;44(16):3823-37. doi: 10.1016/j.molimm.2007.06.151.
4. Bertsias G, Ionnidis JP, Boletis J, et al. Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. 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 Feb;67(2):195-205. Epub 2007 May 15. doi: 10.1136/ard.2010.130476.
5. 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 Jul;69(7):1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200. Epub 2009 Nov 5.
6. Apostolopoulos D, Kandane-Rathnayake R, Raghunath S, et al. Independent association of glucocorticoids with damage accrual in SLE. *Lupus Sci Med*. 2016 Nov 22;3(1):e000157. eCollection 2016. doi: 10.1136/lupus-2016-000157.
7. Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, et al.

О Б З О Р Ы

- Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1706-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205171.
8. Tarr T, Papp G, Nagy N, et al. Chronic high-dose glucocorticoid therapy triggers the development of chronic organ damage and worsens disease outcome in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2017;36(2):327-333. doi: 10.1007/s10067-016-3492-6.
9. Thamer M, Hernan MA, Zhang Y, et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):560-4. doi: 10.3899/jrheum.080828. Epub 2009 Feb 4.
10. Chambers SA, Allen E, Rahman A, et al. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun;48(6):673-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep062. Epub 2009 Apr 9.
11. Асеева ЕА, Соловьев СК, Клюквина НГ и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (ПЕНЕС-САНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):404-11. [Aseeva EA, Soloviyev SK, Klyukvina NG, et al. Irreversible organ damages in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):404-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-404-411
12. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2117-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207347. Epub 2015 Jul 29.
13. Ugarte-Gil MF, Burgos PI, Alarcon GS. Treat to target in systemic lupus erythematosus: a commentary. *Clin Rheumatol*. 2016 Aug;35(8):1903-1907. doi: 10.1007/s10067-016-3346-2. Epub 2016 Jul 12.
14. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139.
15. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9-16 [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Treat-to-Target SLE recommendations from the International Task Force and Russian experts' commentaries. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):9-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
16. Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(2):154-63. doi: 10.1111/1756-185X.12463.
17. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 119-52. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 119-52.
18. Gracia-Tello B, Ezeonyeji A, Isenberg D. The use of rituximab in newly diagnosed patients with systemic lupus erythematosus: long-term steroid saving capacity and clinical effectiveness. *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):e000182. doi: 10.1136/lupus-2016-000182.
19. Aguiar R, Araujo C, Martines-Coelho G, Isenberg D. Use of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Single Center Experience Over 14 Years. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Feb;69(2):257-262. doi: 10.1002/acr.22921.
20. Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol*. 2016;26(1):80-6. doi: 10.3109/14397595.2015.1060665. Epub 2015 Aug 19.
21. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Jul-Aug;33(4):449-56. Epub 2015 Jun 8.
22. Цнян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. Научно-практическая ревматология. 2014;(52)2:159-68. [Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV, et al. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):159-68. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-159-168.
23. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Sep;53(9):1570-7. doi: 10.1093/rheumatology/ker462. Epub 2014 Feb 6.
24. Condon MB, Damien A, Pepper R, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1280-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202844. Epub 2013 Jun 5.
25. Jonsdottir T, Zickert A, Sundelin B, et al. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab: clinical and histopathological response. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May;52(5):847-55. doi: 10.1093/rheumatology/kes348. Epub 2013 Jan 3.
26. Duxbury B, Combesure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2013 Dec;22(14):1489-503. doi: 10.1177/0961203313509295. Epub 2013 Oct 17.
27. Weidenbusch M, Rommele C, Schrottler A, Anders HJ. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jan;28(1):106-11. doi: 10.1093/ndt/gfs285. Epub 2012 Jul 3.
28. Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev*. 2012 Mar;11(5):357-64. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.009. Epub 2011 Oct 18.
29. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Dec;24(12):3717-23. doi: 10.1093/ndt/gfp336. Epub 2009 Jul 17.
30. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, et al. A 4-year observation in lupus nephritis patients treated with an intensified B-lymphocyte depletion without immunosuppressive maintenance treatment: clinical response compared to literature and immunological reassessment. *Autoimmun Rev*. 2015 Dec;14(12):1123-30. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.017. Epub 2015 Aug 2.
31. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;46(8):2121-31. doi:10.1002/art.10461.
32. Ezeonyeji AN, Isenberg DA. Early treatment with rituximab in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: a steroid-sparing regime. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):476-81. doi: 10.1093/rheumatology/ker337.
33. Tedeschi B, Arnaud L, Hie M, et al. Successful treatment of combined proliferative and membranous lupus nephritis using a full corticosteroid-free regimen. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):474-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204385. Epub 2013 Sep 3.
34. Gatto M, Kiss E, Naparstek Y, et al. In-/off-label use of biologic therapy in systemic lupus erythematosus. *BMC Med*. 2014 Feb 17;12:30. doi: 10.1186/1741-7015-12-30.
35. Li EK, Tam LS, Zhu TY, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide bet-

- ter than Rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):892-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep124.
36. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*. 2011 Jun;20(7):709-16. doi: 10.1177/0961203310395802. Epub 2011 Apr 8.
37. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
38. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jun;64(6):797-808. doi: 10.1002/acr.21664.
39. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.
40. Kleinmann JF, Tubach F, Le Guern V, et al. International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017 Jun;16(6):650-657. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.011. Epub 2017 Apr 18.
41. Cobo-Ibanez T, Loza-Santamaria E, Pego-Reigosa JM, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):175-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.002. Epub 2014 Apr 13.
42. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr;66(4):470-5. Epub 2006 Nov 15. doi: 10.1136/ard.2006.057885.
43. Narvaez J, Rios-Rodriguez V, de la Fuente D, et al. Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Dec;41(3):364-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.06.004. Epub 2011 Aug 27.
44. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs*. 2016 Mar;76(4):459-83. doi: 10.1007/s40265-015-0534-3.
45. Vital EM, Wittmann M, Edward S, et al. Brief report: responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jun;67(6):1586-91. doi: 10.1002/art.39085.
46. Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Mar;39(3):238-44. doi:10.1093/rheumatology/39.3.238
47. Vital EM, Dass S, Buch MH, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3038-47. doi: 10.1002/art.30466.
48. Капланов КД, Зарицкий АЮ, Алексеев СМ и др. Начало эры применения биоаналогов моноклональных антител в онкологии: современные международные рекомендации и результаты исследования первого российского биоаналога ритуксимаба у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой. Современная онкология. 2014;(16):38-44 [Kaplanov KD, Zaritskii AYU, Alekseev SM, et al. Beginning of an era of application of biosimilars of monoclonal antibodies in oncology: Current international recommendations and findings of the first Russian biosimilars rituximab in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Sovremennaya Onkologiya*. 2014;(16):38-44. (In Russ.)].
49. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016(54)5:510-9. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-9 (In Russ.)]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-510-519

Поступила 15.09.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Анкилозирующий спондилит и коморбидность: безопасность длительного применения нимесулида

Балабанова Р.М.

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

Анкилозирующий спондилит (АС) — социально значимое ревматическое заболевание, как правило, начинающееся у молодых лиц и при отсутствии лечения часто приводящее к временной потере трудоспособности, а к 40 годам — и к инвалидизации. Несмотря на относительно молодой возраст пациентов, течение АС сопровождается рядом коморбидных заболеваний, наиболее частые из которых — артериальная гипертензия, дислипидемия, поражение желудочно-кишечного тракта, почек. Основной группой лекарственных средств, рекомендуемых для лечения болезни, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые при длительном приеме, с одной стороны, оказывают обезболивающий, противовоспалительный и даже болезнь-модифицирующий эффект, а с другой — могут вызвать нежелательные реакции. При выборе НПВП следует учитывать не только активность патологического процесса, но и наличие у пациента коморбидных заболеваний. Представлены данные об эффективности и безопасности препарата нимесулид при АС. Препарат доказал свою эффективность и безопасность при различных ревматических заболеваниях за почти четвертьвековой период его использования в России.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; коморбидность; нимесулид; эффективность; безопасность.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova@irramn.ru

Для ссылки: Балабанова РМ. Анкилозирующий спондилит и коморбидность: безопасность длительного применения нимесулида. Современная ревматология. 2017;11(4):79–82.

Ankylosing spondylitis and comorbidity: safety of long-term use of nimesulide **Balabanova R.M.**

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

Ankylosing spondylitis (AS) is a socially significant rheumatic disease that generally starts in young adults and, if untreated, often leads to temporary incapacitation, and by 40 years, and to disability. Despite the relatively young age of patients, the course of AS is accompanied by a number of comorbidities that most commonly include hypertension, dyslipidemia, and involvement of the gastrointestinal tract and kidney. The main group of drugs recommended for the treatment of the disease is nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that, when used long, exert analgesic, anti-inflammatory, and even disease-modifying effects on the one hand and can cause adverse reactions on the other. When choosing NSAIDs, one should consider not only the activity of the pathological process, but also the presence of comorbidities in the patient. The paper gives data on the efficacy and safety of nimesulide in AS. The drug has proven its efficacy and safety in various rheumatic diseases over nearly a quarter century of its use in Russia.

Keywords: ankylosing spondylitis; comorbidity; nimesulide; efficiency; safety.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova RM. Ankylosing spondylitis and comorbidity: safety of long-term use of nimesulide. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):79–82.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-79-82>

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся преимущественным поражением позвоночника (спондилит), крестцово-подвздошных сочленений (сacroиит), частым вовлечением в патологический процесс энтезисов (энтезит) и периферических суставов (артрит) [1]. АС ассоциируется и с внесуставными проявлениями — увеитом, нарушением проводимости сердца, аортитом, поражением клапанного аппарата, IgA-нефропатией [2]. Начало болезни характерно для лиц молодого возраста, и поначалу она может протекать с периодами длительной ремиссии, что затрудняет раннюю диагностику АС. Хроническое воспаление приводит к прогрес-

сированию структурных нарушений в позвоночнике и суставах, что ограничивает функциональные возможности пациентов и приводит к временной потере трудоспособности у 33% больных [3], почти 52% имеют инвалидность в достаточно молодом возрасте — до 36 лет [4]. Вышеуказанное позволяет отнести АС к наиболее социально значимым воспалительным ревматическим заболеваниям, требующим длительного приема лекарств анальгетического и противовоспалительного действия, при выборе которых следует учитывать наличие коморбидности — сочетания двух и более сопутствующих симптомов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой и совпадающих по времени.

Крупные эпидемиологические исследования выявили тесную связь между АС и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным С. Нап и соавт. [5], число ССЗ при АС значительно превышает соответствующие популяционные значения. Среди основных причин, которые могут обусловить развитие ССЗ, выделены традиционные: атеросклероз сосудов, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, курение. Эти данные подтверждают и другие исследователи [6, 7]. Многие из них считают, что дислипидемия коррелирует с активностью болезни, показателями острофазовых белков, провоспалительных цитокинов, интерлейкинов [7]. В исследовании М.В. Подрядновой [3], проведенном на 220 пациентах с АС, у 24% имела место АГ, более чем у половины пациентов была выявлена дислипидемия – повышение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), у 21% имелось абдоминальное ожирение, у 9% – гипергликемия, у 2% – ишемическая болезнь сердца. И это при том, что большинство пациентов были в возрасте до 40 лет. Сходные данные получены и другими исследователями: АГ – 16,4%, гиперлипидемия – 8,6%, ишемическая болезнь сердца – 0,9% [8].

Среди коморбидных заболеваний при АС выделяют патологию верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в связи с длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Ее частота варьирует от 17 до 28% [9]. Желудочно-кишечные кровотечения возникают у 1% больных, регулярно принимающих НПВП не менее 6 мес, и у 2,4%, получавших НПВП в течение года [10]. Риск развития серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ достигает 5,36 при приеме НПВП, в основном неселективных в отношении циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) [11]. В результате опроса 220 больных АС [3] установлено, что каждый второй имел жалобы со стороны ЖКТ, при проведении 110 пациентам эзофагогастродуоденоскопии в 40% случаев выявлен антральный гастрит, в 13% – эрозии слизистой оболочки желудка, в 5% – язвенное поражение желудка или двенадцатиперстной кишки. Существенных различий в частоте патологии ЖКТ у больных, принимавших селективные и неселективные НПВП, не выявлено.

Поражение почек при АС варьирует, по данным разных авторов, от 1,2 до 13,3%. Наиболее частой патологией является IgA-нефропатия (30%), реже встречаются вторичный амилоидоз (6%) и хроническая почечная недостаточность (ХПН) (3,9%) [12–14]. Более высокая частота развития ХПН (80,2%) при обследовании 96 пациентов с АС выявлена И.З. Гайдуковой и соавт. [15]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с 60 до 89 мл/мин выявлено у 40,6%, с 30 до 59 мл/мин – у 6,26% пациентов. Снижение СКФ при постоянном приеме нимесулида в дозе <400 мг/с отмечено у 40% больных, что практически соответствовало данным, полученным в общей популяции (39%). АГ имела место у 31,25% больных. Взаимосвязи активности АС со степенью снижения СКФ авторами не было установлено.

Многие исследователи полагают, что наличие коморбидных состояний ухудшает прогноз и исходы болезни, что требует серьезного подхода к выбору препаратов для длительного лечения АС [16, 17].

Учитывая воспалительный характер боли при АС, основным компонентом фармакотерапии при этом заболевании, согласно рекомендациям Международной рабочей группы по изучению спондилоартритов/Европейской антиревматической лиги (ASAS/EULAR), являются НПВП [18]. Накоплены данные, свидетельствующие о болезнью-модифицирующем действии НПВП при постоянном длительном приеме, которое проявляется замедлением роста остеофицитов [19–21].

Принимая во внимание необходимость длительного приема НПВП, следует задаться вопросом: каким НПВП следует отдавать предпочтение при лечении АС? При выборе препарата мы учитываем эффективность, безопасность, а в наших реалиях – еще и его стоимость, особенно при необходимости длительного использования НПВП.

Считается, что у короткоживущих НПВП безопасность выше, так как они быстро всасываются и элиминируются, не аккумулируясь в организме, особенно при наличии хронических нарушений функции почек и/или печени. Этим требованиям соответствует селективный ингибитор ЦОГ2 нимесулид (Найз®)¹. Период его полувыведения составляет 1,8–4,7 ч, он быстро и практически полностью абсорбируется вне зависимости от приема пищи. Благодаря своим биохимическим свойствам нимесулид быстро попадает в очаг воспаления: через 30 мин после перорального приема его концентрация в плазме и синовиальной жидкости достигает до 80% от максимальной, а полный терапевтический эффект отмечается через 1–3 ч [22]. Многолетнее использование нимесулида при различных ревматических заболеваниях свидетельствует о том, что его противовоспалительный и анальгетический эффект сопоставим с таковым неселективных НПВП [23].

Механизм действия нимесулида не ограничивается ингибированием фермента ЦОГ. Важной является его способность влиять на иммуновоспалительные механизмы – подавлять активность фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6, на процессы деструкции суставов – снижать активность металлопротеиназ, коллагеназы, стромелизина, фосфодиэстеразы 4, активирующей активность макрофагов и нейтрофилов [24]. Подавление высвобождения гистамина тучными клетками дает возможность назначать нимесулид пациентам с бронхиальной, «аспириновой» астмой, аллергическими реакциями. Показано также, что нимесулид обладает не только периферическим, но и центральным действием, что позволяет использовать его при невропатической боли, обусловленной активацией центральных ноцицептивных структур [25, 26].

В структуре нимесулида имеется метил-сульфоновая группа, определяющая низкий уровень кислотности и умеренную липофильность, обеспечивая этим слабое воздействие на слизистую оболочку ЖКТ [24]. В настоящее время ученые пришли к заключению, что профиль безопасности лучше при сбалансированной ингибировании ЦОГ1 и ЦОГ2. В терапевтических концентрациях нимесулид ингибирует 88% активности ЦОГ2 и 45% активности ЦОГ1, при этом длительность воздействия на ЦОГ2 значительно превышает период воздействия на ЦОГ1, что также может объяснять низкую частоту развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ и кардиоваскулярную безопасность.

¹Найз®, ООО «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.» (Индия), рег. удостоверение П N012824/03 от 25.05.2009.

О Б З О Р Ы

НПВП и сердечно-сосудистая патология — один из важнейших вопросов, касающихся безопасности пациентов, получающих НПВП для купирования боли и воспаления. В одной из последних публикаций на основании метаанализа авторы пришли к заключению, что при наличии высокого уровня С-реактивного белка и других признаков воспаления длительное использование НПВП ассоциируется с уменьшением летальности от ССЗ [27]. При анализе взаимосвязи приема НПВП с развитием сердечной недостаточности было показано, что риск возникновения последней при использовании нимесулида оказался ниже (относительный риск, ОР — 1,18; 95% доверительный интервал, ДИ — 1,14–1,23), чем у индометацина (ОР — 1,51; 95% ДИ — 1,33–1,71) и эторикокиба (ОР — 1,51; 95% ДИ — 1,41–1,62) [28]. По нашим данным, при сопоставлении числа пациентов с АГ, получавших нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 100 мг/сут, различий не выявлено [29].

Влияние нимесулида на ЖКТ проанализировано А.Е. Каратеевым [30] по результатам обзора клинических исследований в России за 1995–2009 гг. (число пациентов — 1590). Нимесулид назначался в дозе 200–400 мг/сут как в короткие сроки (7 дней), так и пролонгированно — до года. В сравнении с другими НПВП, нимесулид существенно реже становился причиной возникновения язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки. По данным большого эпидемиологического исследования, при сравнительном анализе влияния различных НПВП на частоту эпизодов серьезного желудочно-кишечного кровотечения нимесулид оказался наиболее безопасным препаратом (отношение шансов, ОШ — 1,53) как и целекоксиб (ОШ — 1,5), по сравнению с диклофенаком (ОШ — 3,24) и эторикокибом (ОШ — 3,27) [31].

Следует отметить, что пациенты не всегда соблюдают рекомендации по соблюдению суточной дозы препарата, как следует из исследований И.З. Гайдуковой и соавт. [15]. Из 96 пациентов АС нимесулид длительно принимали 72,92%, но сроки приема различались: 18 пациентов принимали препарат от 6 мес до 1 года, 12 — от 1 года до 3 лет, 22 —

от 3 до 10 лет и 6 — более 10 лет. Было выявлено, что только 20 пациентов принимали рекомендуемую дозу (200 мг/сут), 34 пациента — 400 мг/сут, 12 — более 500 мг/сут, а 18 — при сильных болях до 800 мг/сут. Таким образом, почти 40% больных нарушали режим дозирования, но все сочетали прием нимесулида с ингибиторами протонной помпы (омепразол). Даже при превышении суточной дозы нимесулида повышение уровней печеночных ферментов в 2 раза от нормальных значений регистрировалось лишь у 4 больных и сопровождалось быстрой нормализацией показателей при отмене препарата.

Особое внимание следует обратить на гепатотоксичность нимесулида. В крупном эпидемиологическом исследовании (397 537 пациентов) в сравнении с другими НПВП определен риск гепатотоксичности нимесулида в расчете на 100 тыс. пациенто-лет, который составил 35,3, что значительно меньше, чем для диклофенака (39,2), ибупрофена (44,6) и кеторолака (66,8) [32].

В обзоре Г.И. Шварцмана и А.Е. Каратеева [33] представлены данные Росздравнадзора о частоте «спонтанных осложнений», связанных с нимесулидом, за 2009–2014 гг. За весь период было получено лишь 5 сообщений о гепатотоксических реакциях.

Таким образом, результаты, полученные зарубежными исследователями, и опыт отечественных ревматологов позволяют оценить нимесулид как эффективный и безопасный препарат, который можно назначать для длительного лечения АС даже с учетом коморбидности у пациента. Необходимо информировать пациентов о соблюдении режима дозирования, нарушение которого может спровоцировать обострение коморбидного заболевания. Следует напоминать пациентам о необходимости приема гастропротективных препаратов и проводить контрольные обследования функции внутренних органов (сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, мочевыделительной системы), что позволит предупредить развитие нежелательных реакций при длительном приеме препарата.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Эрдес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657–60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
2. Doherty TA, Pilcher J, Njegovan N, Sandhu V. A review of ankylosing spondylitis complications and associations. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:A961–A962. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2886.
3. Подряднова МВ. Влияние клинических проявлений анкилозирующего спондилоартрита и сопутствующих заболеваний на трудоспособность. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2015 [Podryadnova MV. *Vliyaniye klinicheskikh proyavleniy ankiloziruyushchego spondiloartrita i soputstvuyushchikh zabolevaniy na trudospособnost'*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Effect of clinical manifestations of ankylosing spondylitis and related diseases on work capacity. Author's abstract. diss. ... Cand. Med. Sci]. Moscow; 2015].
4. Волнухин ЕВ. Клиническая картина анкилозирующего спондилоартрита в реальной практике врача-ревматолога в России. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2013 [Volnukhin EV. *Klinicheskaya kartina ankiloziruyushchego spondiloartrita v real'noi praktike vracha-revmatologa v Rossii*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Clinical picture of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia. Author's abstract. diss. ... Cand. Med. Sci]. Moscow; 2013].
5. Han C, Robinsov DW, Hackett MV, et al. Cardio-vascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2167–72.
6. Bumander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimate of common comorbidities and cardio-vascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(4):550–6. doi: 10.1002/acr.20408.
7. Papadakis JA, Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, et al. High prevalence of metabolic syndrome and cardio-vascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNF α treatment: correlation with disease activity. *Clin Exper Rheumatol*. 2009; 27(2):292–8.
8. Jiunn-Hong Kang, Yi-Hua Chen, Heng-Ching Lin. Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1165–8. doi: 10.1136/ard.2009.116178.
9. Dougados M, Gueguen A, Nakache J, et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(3):235–44.
10. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J, et al. Benefits and risk of ankylosing

О Б З О Р Ы

- spondylitis treatment with nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):929-38. doi: 10.1002/art.23275.
11. Ofman JJ, Maclean C, Straus WL, et al. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol.* 2002;29(4):804-12.
12. Ben Taarit C, Ajlani H, Ben Moussa F, et al. Renal involvement in ankylosing spondylitis: concerning 210 cases. *Rev Med Intern.* 2005;26(12):966-9. doi: 10.1016/j.revmed.2005.07.017.
13. Lange U, Stapfer G, Ditting T, et al. Pathologic alterations of the heart and the kidney in patients with ankylosing spondylitis. *Eur J Med Res.* 2007;12(12):573-81.
14. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by cfse reports. *Clin Rheumatol.* 1998;17(6):524-30. doi:10.1007/BF01451293.
15. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Полянская ОЛ и др. Длительное применение нимесулида в реальной клинической практике: вопросы безопасности. *PMЖ.* 2013;(9):433-7 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Polyanskaya OL, et al. Long-term use of nimesulide in real clinical practice: safety issues. *RMZh.* 2013;(9):433-7 (In Russ.)].
16. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20 Suppl 28:S16-22.
17. Zochling J, Braun J. Mortality in ankylosing spondylitis. *Clin Exper Rheum.* 2008;26 Suppl 51:S80-4.
18. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):442-52. doi: 10.1136/ard.2005.041137.
19. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1756-65. doi: 10.1002/art.21054
20. Kroon F, Landewe R, Dougados M, et al. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1623-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201370.
21. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1616-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201252.
22. Rainsford KD. Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1161-70. doi: 10.1185/030079906X104849.
23. Насонов ЕЛ. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата Нимесулид: новые данные. *PMЖ.* 2001;(15):636 [Nasonov EL. Effectiveness and tolerability of non-steroidal anti-inflammatory drug Nimesulide: new data. *RMZh.* 2001;(15):636 (In Russ.)].
24. Rainsford KD. Nimesulide: overview of properties and applications. *Drugs Today.* 2001;37 Suppl B:3-7.
25. Tassorelli C, Greco R, Sandrini G, et al. Central components of the analgesic/ antihyperalgesic effects of nimesulide: studies in animal models of pain and hyperalgesia. *Drugs.* 2003;63 Suppl 1:9-22. doi: 10.2165/00003495-200363001-00003.
26. Кресс Х, Каратеев АЕ, Кукушкин МЛ. Эффективный контроль боли: научно обоснованные терапевтические подходы. *PMЖ.* 2016;(12):757-64 [Kress Kh, Karateev AE, Kukushkin ML. Effective pain management: evidence-based therapeutic approaches. *RMZh.* 2016;(12):757-64 (In Russ.)].
27. Zingler G, Hermann B, Fischer T, et al. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risk. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016 Sep 8;9(11):1-14. doi: 10.1080/17512433.2016.1230495.
28. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ.* 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
29. Балабанова РМ, Подряднова МВ. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата при анкилозирующем спондилите. *Современная ревматология.* 2014;8(4):86-9 [Balabanova RM, Podryadnova MV. Choice of a nonsteroidal anti-inflammatory drug in ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;(4):86-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-86-89.
30. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum.* 2011;13(9):89-95 [Karateev AE. Russian experience of nimesulide: review of clinical trials. *Consilium Medicum.* 2011;13(9):89-95 (In Russ.)].
31. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other NSAIDs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385.
32. Donati M, Conforti A, Lenti MC, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(1):238-48. doi: 10.1111/bcp.12938.
33. Шварцман ГИ, Каратеев АЕ. Фармакотерапия хронической боли в спине: есть ли перспективы? *Современная ревматология.* 2017;11(3):112-20 [Shvartsman GI, Karateev AE. Pharmacotherapy of chronic back pain: Are there prospects? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(3):112-20 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-3-112-120.

Поступила 23.10.2017

Исследование поддержано ООО «Др. Редди'с Лабораторис ЛТД». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Фебуксостат в терапии подагры: от теории к практике

Ильиных Е.В., Владимиров С.А., Елисеев М.С.

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

Подагра — хроническое заболевание, требующее назначения постоянной урат-снижающей терапии. «Золотым стандартом» такой терапии является аллопуринол. В течение последнего десятилетия был синтезирован и появился в арсенале врачей новый препарат — фебуксостат, селективный ингибитор ксантиноксидазы. В статье проведен обзор литературы, посвященной основным клиническим исследованиям этого препарата, в которых была показана его эффективность, сопоставимая или превышающая эффективность аллопуринола, а также продемонстрировано возможное назначение его пациентам со сниженной функцией почек, с аллергической реакцией на аллопуринол или же с резистентностью к терапии аллопуринолом, что значительно улучшает прогноз у таких пациентов. При длительном приеме фебуксостата наблюдалось практически полное рассасывание тофусов и прекращение рецидивирования атак подагрического артрита. Все эти факты делают фебуксостат перспективным и необходимым препаратом для лечения подагры.

Ключевые слова: подагра, фебуксостат, аллопуринол.

Контакты: Екатерина Валериевна Ильиных; kater1104@yahoo.com

Для ссылки: Ильиных ЕВ, Владимиров СА, Елисеев МС. Фебуксостат в терапии подагры: от теории к практике. Современная ревматология. 2017;11(4):83–88.

Febuxostat in the therapy of gout: from theory to practice

Ilyinykh E.V., Vladimirov S.A., Eliseev M.S.

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

Gout is a chronic disease that requires permanent urate-lowering therapy. Allopurinol is the gold standard of this therapy. The novel drug febuxostat, a selective xanthine oxidase inhibitor, has been synthesized and introduced into clinical practice in the last 10 years.

The paper reviews the literature on the main clinical trials of febuxostat, which show its efficacy that is comparable to or more higher than that of allopurinol, as well as the possibility of using this drug for reduced kidney function, allergic reaction to allopurinol or resistance to therapy with allopurinol, which considerably improves prognosis in these patients. The long-term use of febuxostat is noted to result in almost complete resorption of tophi and in termination of gouty arthritis attacks. These findings allow febuxostat to be considered as a promising and essential medication for the treatment of gout. Great hopes are pinned on the extension of its application; there are ongoing investigations regarding the possibility of using this drug for asymptomatic hyperuricemia and other conditions accompanied by higher uric acid levels.

Keywords: gout; therapy; febuxostat; allopurinol.

Contact: Ekaterina Valerievna Ilyinykh; kater1104@yahoo.com

For reference: Ilyinykh EV, Vladimirov SA, Eliseev MS. Febuxostat in the therapy of gout: from theory to practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):83–88.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-83-88>

На протяжении по крайней мере двух тысячелетий человечество знает о существовании подагры. Долгое время возможности терапии заболевания были весьма ограниченными, и лишь пять десятилетий назад лекарственный арсенал, ранее включавший исключительно препараты симптоматического действия, был пополнен аллопуринолом, урат-снижающий эффект которого связан с ингибированием ксантиноксидазы. На сегодня это основной препарат для лечения подагры и единственный — с указанным механизмом действия, способный полностью контролировать заболевание. Препарат, безусловно, прекрасный, особенно при грамотном его применении, но, к сожалению, как и любое лекарственное средство, имеющий противопоказания, побочные эффекты и свое «терапевтическое окно». Вместе с тем новая стратегия терапии подагры предполагает необходимость по-

жизненного контроля уровня мочевой кислоты (МК), приема урат-снижающих препаратов, которые способны полностью предотвратить вероятность развития приступов артрита [1, 2].

Действие доступных антигиперурикемических препаратов, влияющих на продукцию МК, направлено на фермент ксантиноксиредуктазу (КОР), который участвует в обмене пуринов, пиримидинов, птерина и альдегидных субстратов. КОР катализирует как минимум две стадии пуринового обмена: оксидацию гипоксантина до ксантина и ксантина до МК. Синтезируясь, в том числе как дегидрогеназа, КОР легко конвертируется в ксантиноксидазу, которая активно продуцирует супероксидные анионы и H_2O_2 [3]. Аллопуринол, ингибируя ксантиноксидазу, оказывает двойное действие, выражающееся в подавлении трансформации

гипоксантина в МК и устранении выработки продуктов окислительного стресса, прежде всего активных форм кислорода.

Однако уже вскоре после внедрения препарата в практику был выявлен и ряд его недостатков. Во-первых, были описаны серьезные, хотя и редкие, токсические реакции на аллопуринол, включающие эозинофилию, васкулит, гепатит, прогрессирующую почечную недостаточность. Во-вторых, стало ясно, что у части пациентов аллопуринол неэффективен даже при достижении максимальной дозы. В-третьих, аллопуринол структурно похож на гипоксантин и участвует в широком спектре пуриновых и пиримидиновых реакций, что лишает его селективности и адресного действия [4]. Все это сделало актуальным внедрение в практику новых уратснижающих препаратов.

В 1998 г. в лаборатории Teijin в Японии, после нескольких лет безрезультатных опытов, был синтезирован препарат фебуксостат. В апреле 2008 г. EULAR одобрила выход фебуксостата на фармацевтический рынок [5]. В феврале 2009 г. препарат появился в США. Фебуксостат, представляющий собой 2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильную кислоту, в отличие от аллопуринола является селективным непуриновым ингибитором КОР, его молекулярная масса составляет 316,38 Да, химическая формула — $C_{16}H_{16}N_2O_3S$.

Были проведены кинетические исследования взаимодействия фебуксостата с энзимом-мишенью, изучена образующаяся при этом кристаллическая структура фебуксостата — КОР. Показано, что фебуксостат, как и аллопуринол, ингибирует фермент путем присоединения к молибден-птериновому центру [6]. Но существует несколько отличий в механизме действия аллопуринола и фебуксостата. Так, аллопуринол связывается только с редуцированной формой энзима, в то время как фебуксостат формирует комплекс с обеими формами КОР — редуцированной и окисленной (MoVI и MoIV). Это преимущество фебуксостата очень важно, учитывая, что две различные формы фермента могут обмениваться ионами молибдена («пинг-понг»-механизм), превращаться друг в друга и «уходить» от действия аллопуринола. Фебуксостат практически полностью заполняет узкие каналы, ведущие к молибденовому центру, обеспечивая стойкое подавление активности энзима, а аллопуринол только временно ингибирует фермент. Кроме того, аллопуринол демонстрирует более слабую связь с одной из форм энзима, тогда как фебуксостат ингибирует фермент путем образования высокоафинных крепких связей с обеими его формами. Наконец, фермент, ингибированный аллопуринолом, быстро реактивируется ($t_{1/2}=300$ мин при 25 °C) под действием спонтанной реоксидации молибденового центра. Фебуксостат, напротив, подавляет энзим длительно. Это объясняется формированием стабильных связей благодаря тому, что он не разрушается под действием окислительного статуса кофакторов. И, возможно, самое главное отличие двух урат-снижающих препаратов в том, что фебуксостат в противоположность аллопуринолу практически не влияет на другие ферменты пуринового и пиримидинового метаболизма, что позволяет называть его селективным ингибитором ксантиноксидазы [7]. Именно на эти различия в механизме действия фебуксостата и аллопуринола делалась ставка при синтезе нового препарата.

Метаболизм фебуксостата происходит преимущественно в печени за счет связи с глюкуронозилтрансферазой, в результате чего продуцируется ацил-глюкуронид (22–44% дозы препарата), и значительно реже — с цитохромом P450 (2–8% дозы), завершаясь продукцией оксидативных метаболитов 67M1, 67M2 и 67M4 [8]. Примерно 25–45% препарата экскретируется с мочой в конъюгированном виде и только 1–6% — в неизмененном виде. После перорального приема фебуксостат быстро и почти полностью абсорбируется (84%), на 99% связываясь белками крови [9]. У здоровых добровольцев пик плазменной концентрации наступает через 1 ч [10]. Период полувыведения является дозозависимым и составляет 4–18 ч в дозе 10–120 мг [8, 11, 12]. Показано, что фебуксостат может приниматься совместно с пищей и антацидами без существенного изменения фармакодинамики [8]. Наличие патологии печени также не требует коррекции дозы: применение 7 дней 80 мг фебуксостата у пациентов с повреждением печени различной степени не изменяло его фармакокинетических параметров и метаболитов, хотя у них уровень МК снижался в большей степени, чем у больных с нормальной функцией печени.

У пациентов с поражением почек фебуксостат не приводит к прогрессированию почечной недостаточности, что подтверждено и постмаркетинговыми исследованиями [13, 14]. Изучение безопасности и эффективности возрастающих доз фебуксостата в течение 24 нед у 70 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 3Б–5-й стадий продемонстрировало достижение целевого уровня МК до <6 мг/дл более чем в 70% случаев. Многофакторный анализ показал, что снижение сывороточного уровня МК прямо коррелировало с увеличением скорости клубочковой фильтрации и уменьшением протеинурии. Фебуксостат был безопасен и эффективен при лечении ХБП 3Б–5-й стадий. К 24-й неделе исследования снижение уровня МК составило >44% у пациентов с ХБП 3Б стадии и >50% с ХБП 4-й стадии [15, 16].

Хотя фебуксостат метаболизируется через связь с глюкуронозилтрансферазой и в меньшей степени с цитохромом P450, в исследованиях *in vitro* ибупрофен и варфарин не влияли на связь фебуксостата с белками плазмы, и наоборот [17]. В этой же работе было продемонстрировано минимальное действие фебуксостата на активность любого цитохрома. Назначение одновременно 80 мг/сут фебуксостата и 50 мг/сут гидроклортиазида в течение 7 дней не влияло на фармакокинетику фебуксостата, хотя и приводило к недостоверному повышению сывороточного уровня МК [18, 19].

Безусловно важным стало изучение взаимодействия фебуксостата с препаратами, которые используются для профилактики и лечения подагрических атак, включая колхицин, напроксен и индометацин [20, 21]. Полученные результаты показали отсутствие их взаимного влияния на фармакокинетику.

Эффективность и безопасность фебуксостата изучались в таких крупных исследованиях, как FACT, APEX и CONFIRMS, а также FOCUS и EXCEL. Результаты рандомизированного двойного слепого 52-недельного многоцентрового исследования III фазы ($n=760$), в котором сравнивались безопасность и эффективность различных доз фебуксостата и аллопуринола (Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial, FACT), были опубликованы в 2005 г. [22]. Критериями исключения из исследования явились приме-

О Б З О Р Ы

нение антигиперурикемической терапии на момент скрининга, а также препаратов, которые влияют на уровень МК (азатиоприн, 6-меркаптопурин, тиазидные диуретики, аспирин, салицилаты), ксантинурия в анамнезе, признаки почечной недостаточности (уровень креатинина в крови >133 мкмоль/л, клиренс креатинина <50 мл/мин), использование преднизолона >10 мг/сут, изменение заместительной гормональной или противозачаточной терапии в течение последних 3 мес, беременность и лактация, индекс массы тела (ИМТ) >50 кг/м², сопутствующие заболевания печени, а также регулярный прием алкоголя >14 усл. ед в неделю. Большинство пациентов составляли мужчины, средний возраст – 50 лет, длительность подагры – около 12 лет. У 24% пациентов диагностированы подкожные тофусы, у 16% – уролитиаз. Ранее терапию аллопуринолом получали 44% пациентов. У 44% обследованных имелась артериальная гипертонзия, у 34% – гиперлипидемия, у 10% – атеросклеротические сердечно-сосудистые болезни, у 62% – ожирение (ИМТ ≥ 30). Средний уровень МК – 583 мкмоль/л, у 35% больных отмечалось легкое и умеренное нарушение почечной функции. Целевой уровень МК (<360 мкмоль/л) в трех измерениях был достигнут у 53% больных, принимавших 80 мг фебуксостата, у 62%, принимавших 120 мг фебуксостата, и у 21%, принимавших 300 мг аллопуринола ($p<0,001$ при сопоставлении любой дозы фебуксостата с аллопуринолом). В первые 8 нед для профилактики развития острых приступов артрита пациенты получали напроксен или колхицин. При этом в группе пациентов, принимавших 120 мг фебуксостата, количество обострений было выше ($p<0,001$), что может свидетельствовать о более выраженном снижении уровня МК, приводящем к обострению. Количество атак артрита к концу исследования уменьшилось во всех группах пациентов. Важно, что через 49–52 нед терапии острый артрит у пациентов, достигших целевого уровня МК, развивался реже, чем при более высоких значениях этого показателя (6 и 14% больных соответственно; $p=0,005$). Уменьшение количества и размеров тофусов не отличалось в группах. Частота нежелательных явлений (НЯ) также была одинаковой в группах. У 88 пациентов, принимавших 80 мг фебуксостата, 98 пациентов, принимавших 120 мг, и 66 пациентов, получавших аллопуринол, лечение было прекращено в основном из-за НЯ и обострения артрита. Наиболее часто отмечалось повышение уровня трансаминаз: у 5 пациентов, принимавших 80 мг фебуксостата, у 7 пациентов, получавших 120 мг фебуксостата, и у 1 пациента, леченного аллопуринолом ($p=0,04$ при сопоставлении двух последних групп). Таким образом, в данном исследовании продемонстрированы лучшая эффективность фебуксостата и сопоставимая безопасность фебуксостата и аллопуринола. Очевидная критика исследования FАСТ состояла в том, что в нем не было пациентов с уровнем креатинина в сыворотке >133 мкмоль/л, так как эта группа включала бы значительную долю обычной когорты больных подагрой, и что доза аллопуринола не была повышена в соответствии с обычной клинической практикой.

Другое крупное исследование III фазы – АРЕХ (Allopurinol- and Placebo-Controlled, Efficacy Study of Febuxostat Trial) [23]. В нем участвовали 1067 пациентов с подагрой, у которых уровень МК превышал 480 мкмоль/л. В этой работе сопоставлялись безопасность и эффективность различных доз фебуксостата с плацебо и аллопуринолом.

Кроме того, изучалась эффективность лечения пациентов с поражением почек. В исследование было включено 40 больных с умеренными нарушениями функции почек (уровень сывороточного креатинина – от 1,6 до 2,0 мг/дл). Пациенты были рандомизированы на группы, получавшие плацебо, фебуксостат в дозах 80, 120 и 240 мг или аллопуринол. Исследование продолжалось 28 нед. В группах фебуксостата коррекции дозы в зависимости от функции почек не проводилось. В группах аллопуринола учитывался уровень креатинина. У пациентов с уровнем креатинина $\leq 1,5$ мг/дл доза аллопуринола составляла 300 мг/сут, с уровнем креатинина от 1,6 до 2,0 мг/дл – 100 мг/сут. В группах, получавших 80, 120, 240 мг фебуксостата, 300/100 мг аллопуринола и плацебо, количество пациентов, у которых при последующих трех визитах зафиксирован целевой уровень МК, составило соответственно 48, 65, 69, 22 и 0% ($p<0,05$ для всех групп фебуксостата в сравнении с группами аллопуринола и плацебо). Для пациентов с умеренным нарушением функции почек этот показатель составил 44, 45, 60, 0 и 0% соответственно. К концу исследования целевой уровень МК был достигнут у большинства пациентов, получавших фебуксостат (у 76–94% в зависимости от дозы), и только у 41 и 1%, использовавших аллопуринол и плацебо соответственно ($p<0,05$ для всех групп фебуксостата в сравнении с группами аллопуринола и плацебо). Частота и спектр НЯ в группах не различались. Интересно, что у пациентов с нарушением функции почек прием фебуксостата в дозе 240 мг, в два раза превышающей зарегистрированную в настоящий момент максимальную суточную дозу, не привел к увеличению частоты побочных эффектов. Сделан вывод, что фебуксостат превосходит аллопуринол и плацебо по способности снижать и поддерживать уровень МК, а также хорошо переносится в любой дозе.

Интересные данные получены в отношении сывороточных концентраций ксантина и гипоксантина. Известно, что при терапии аллопуринолом высок риск образования и накопления ксантиновых депозитов в тканях, а также ксантинурии [24]. При терапии фебуксостатом концентрация этих двух предшественников МК не превышала допустимых значений в сыворотке крови, и в моче не определялись кристаллы ксантина.

Продолжением исследований FАСТ и АРЕХ является исследование EXCEL [25]. В нем участвовали 1086 пациентов с подагрой, завершивших вышеуказанные исследования. Длительность предварительного приема фебуксостата 80 мг составила 492 дня, 120 мг – 428 дней, аллопуринола 300/100 мг (в зависимости от почечной функции) – 271 день. Частота приступов артрита в группах пациентов в первый год лечения составила в среднем 1,4; 1,72 и 1,49 соответственно. На второй год терапии она многократно снизилась во всех группах, составив 0,11 на фоне приема аллопуринола и 0,19 на фоне приема фебуксостата 80 мг, а при применении фебуксостата 120 мг приступов не отмечалось вовсе. НЯ возникали нечасто, крайне редко служили причиной отмены препаратов.

В дополнение к этим исследованиям в 2008 г. на ежегодном собрании Американского колледжа ревматологов (ACR) были доложены результаты 26-недельного мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования III фазы (CONFIRMS), в котором сравнивались эффективность и безопасность фебуксостата и аллопуринола у больных подагрой ($n=2269$). Пациенты были рандоми-

зированы на группы, получавшие фебуксостат 40 или 80 мг/сут либо аллопуринол 200 или 300 мг/сут в зависимости от почечной функции (больные со скоростью клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин принимали 200 мг/сут аллопуринола) [26, 27]. Целью исследования было выяснить, какое количество больных в каждой группе к концу исследования достигнет нормоурикемии (уровень МК в сыворотке крови <6 мг/дл), и определить уровень МК у пациентов с нарушением функции почек. Средний сывороточный уровень МК составил 9,6 мг/дл. У 1483 больных диагностировано нарушение функции почек. У 45% пациентов, которые принимали 300 мг/сут аллопуринола, и у такого же количества больных, получавших 40 мг фебуксостата, достигнут сывороточный уровень МК <6,0 мг/дл. У пациентов, леченных фебуксостатом 80 мг/сут, результат статистически превосходил таковой в двух других группах – нормоурикемия констатирована в 67% наблюдений. Сходный результат был получен и у пациентов с различной степенью почечной недостаточности: у 72% пациентов, получавших фебуксостат 80 мг/сут, достигнут целевой уровень МК, тогда как в группах, принимавших фебуксостат 40 мг/сут или аллопуринол, таких больных было 50 и 42% соответственно. Не получено статистически достоверных различий между группами по развитию неблагоприятных реакций, в том числе сердечно-сосудистых катастроф. За время исследования умерло 5 больных. По одному летальному исходу зарегистрировано в каждой группе фебуксостата и три – в группе аллопуринола.

Таким образом, исследование CONFIRMS подтвердило данные исследований FACT и APEX о более эффективном снижении уровня МК в сыворотке крови при приеме фебуксостата по сравнению с аллопуринолом при индивидуально подобранной дозе препарата.

Интересны результаты 2-летнего открытого исследования, которое проводилось после 4-недельного слепого исследования II фазы и в котором 69 из 116 пациентов продолжили длительную терапию фебуксостатом [28]. Пациенты изначально принимали 80 мг препарата с дальнейшим титрованием дозы до 40 или 120 мг в зависимости от уровня МК и побочных эффектов. Профилактика развития артрита колхицином проводилась лишь на начальной стадии. У большинства пациентов (74–81%) сохранялся целевой уровень МК в течение всего периода исследования. У небольшой когорты пациентов (n=9) наблюдалась следующая динамика состояния тофусов: при достижении целевого уровня МК они уменьшались, в остальных случаях увеличивались. Фебуксостат оказался столь же эффективным и безопасным и у 8 пациентов с непереносимостью аллопуринола [29].

В дальнейшем эти же авторы опубликовали данные уже 4-летнего приема фебуксостата у 61 больного подагрой (исследование FOCUS) [30]. Количество пациентов с целевым уровнем МК было стабильным и составляло в первый год лечения 78%, на второй год – 76%, на третий и четвертый год – 84 и 90% соответственно. Потребность в противовоспалительной терапии возникающих обострений снизилась в течение первых 2 лет. У 20 (76,9%) из 26 больных с тофусами на момент включения в исследование через 4 года констатировано их полное рассасывание. FOCUS – наиболее длительное исследование, показавшее эффективность фебуксостата в отношении основных проявлений подагры – гиперурикемии, артритов и тофусов.

Высказывались опасения относительно потенциальных сердечно-сосудистых рисков, связанных с фебуксостатом. Основанием для таких опасений послужили результаты исследований III фазы и уже имеющийся постмаркетинговый опыт использования препарата. В объединенных исследованиях FACT и APEX число пациентов с инфарктом миокарда, нефатальным инсультом или гибелью от сердечно-сосудистого заболевания было больше в группе получавших фебуксостат. Эти результаты не были статистически значимыми и не нашли подтверждения в исследовании CONFIRMS. Тем не менее в Европе фебуксостат не рекомендуется назначать пациентам с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. Однако пока неясно, связаны ли сердечно-сосудистые события в этой работе с высокой распространенностью традиционных факторов риска, таких как мужской пол, возраст, артериальная гипертензия и сахарный диабет, у пациентов с гиперурикемией и подагрой. Для дальнейшего изучения этой ассоциации в настоящее время проводятся два крупномасштабных исследования (FAST и CARES) [31, 32].

В последние 10 лет появились постмаркетинговые исследования фебуксостата, от которых хотелось бы получить ответ на вопрос прежде всего о возможности применения препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми катастрофами, сердечной недостаточностью, а также о его влиянии на риск развития кардиальной патологии, диапазоне терапевтических доз при поражении почек. Интересны и перспективы комбинации фебуксостата с другими урат-снижающими препаратами. Так, опубликованы данные исследования американских коллег, подтверждающие эффективность, а главное, безопасность высоких доз фебуксостата [33].

В исследовании японских авторов фебуксостат эффективно снижал уровень МК у пациентов 65 лет и старше. При этом урат-снижающий эффект был более выражен у женщин и не зависел от исходного уровня МК [34, 35].

В ряде исследований продемонстрированы возможности комбинированной терапии, включающей одновременный прием ингибиторов ксантиноксидазы и современных урикозуриков. N. Dalbeth и соавт. [36] наблюдали снижение уровня МК <5 мг/дл у 57% пациентов с тофусной подагрой при сочетании назначения 80 мг фебуксостата и 200 мг лезинурада и у меньшего числа больных (47%), получавших фебуксостат 80 мг в качестве монотерапии. Использование сочетания лезинурада 200 мг и фебуксостата 80 мг оказалось столь же эффективным, как и фебуксостата в дозе 120 мг. В III фазе исследования назначение лезинурада 200 мг + аллопуринола 300 мг приводило к снижению уровня МК <6 мг/дл у 54% пациентов, фебуксостата 80 мг – у 74% и фебуксостата 120 мг – у 80%, тем самым обозначив большую эффективность фебуксостата в качестве монотерапии, чем комбинации лезинурада и аллопуринола [37].

Опубликованы интересные данные, касающиеся влияния фебуксостата на инсулинорезистентность (ИР), экспрессию высокочувствительного СРБ (вч-СРБ), что важно для терапии такого метаболического заболевания, как подагра [38]. В это исследование было включено 42 пациента с подагрой и 20 испытуемых группы контроля, сопоставимых по возрасту и полу. Определяли уровень инсулина и глюкозы натощак, вч-СРБ. ИР оценивали с использованием индекса НОМА-IR. У пациентов с подагрой были более высо-

кие показатели МК, инсулина, индекс НОМА-IR и уровень вч-СРБ, чем в группе контроля ($p < 0,05$). После 4, 12 и 24 нед лечения фебуксостатом концентрация МК и вч-СРБ была существенно ниже исходной ($p < 0,05$). Уровень инсулина и индекс НОМА-IR несколько снизились после 4 нед терапии и значительно уменьшились через 12 и 24 нед лечения. Таким образом, фебуксостат позволяет эффективно контролировать уровень МК в сыворотке и повышает чувствительность к инсулину у пациентов с подагрой.

В 2017 г. фебуксостат был зарегистрирован в России, и мы на собственном опыте убедились в его эффективности у пациента с хронической тофусной подагрой и аллергической реакцией на аллопуринол. Пациенту был назначен фебуксостат 80 мг/сут с дальнейшей эскалацией дозы до 120 мг/сут, что привело к более чем 90% рассасыванию то-

фусов и прекращению приступов артрита менее чем через год терапии [39].

Таким образом, фебуксостат уже продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, сопоставимую с таковой аллопуринола. Более того, появление фебуксостата стало спасением для пациентов со сниженной функцией почек, резистентностью к аллопуринолу и аллергической реакцией на него. С внедрением фебуксостата в клиническую практику у пациентов с подагрой появилась возможность постоянно получать урат-снижающую терапию, кроме того, у них улучшился прогноз заболевания. Возлагаются большие надежды на расширение применения фебуксостата, ведутся исследования, связанные с возможностью его использования при бессимптомной гиперурикемии и других состояниях, сопровождающихся повышением уровня МК.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
2. Елисеев МС. Подагра. В кн.: Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: Гэотар МЕДИА; 2017. С. 253-64. [Eliseev MS. Gout. In: *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical recommendations]. Moscow: Geotar MEDIA; 2017. P. 253-64.]
3. Okamoto K, Eger BT, Nishino T, et al. An extremely potent inhibitor of xanthinoxidoreductase. *J Biol Chem*. 2003 Jan 17;278(3):1848-55. Epub 2002 Nov 5.
4. Елисеев МС. Лечение подагры: что важно помнить, чтобы избежать ошибок. Доктор.ру. 2013;(2):63-9. [Eliseev MS. Gout treatment: what is important to remember to avoid errors. *Doktor.ru*. 2013;(2):63-9. (In Russ.)].
5. EMA (European Medicines Agency). <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/adenuric/adenuric.htm>
6. Love BL, Barrons R, Veverka A, Snider KM. Urate-lowering therapy for gout: Focus on febuxostat. *Pharmacotherapy*. 2010 Jun;30(6):594-608. doi: 10.1592/phco.30.6.594.
7. Zhao L, Takano Y, Horiuchi H. Effect of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase (NP-SIXO), on enzymes in purine and pyrimidine metabolism pathway. *Arthritis Rheum*. 2003;48 Suppl 9:S531.
8. Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in dose escalation study in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(8):821-41.
9. Mukoyoshi M, Nishimura S, Hoshida S, et al. In vitro drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition. *Xenobiotica*. 2008 May;38(5):496-510. doi: 10.1080/00498250801956350.
10. Bruce SP. Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. *Ann Pharmacother*. 2006 Dec;40(12):2187-94. Epub 2006 Nov 28.
11. Grabowski B.A., Khosravan R., Vernillet L., et al. Metabolism and excretion of [14C] febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol*. 2011 Feb;51(2):189-201. doi: 10.1177/0091270010365549. Epub 2010 Mar 30.
12. Komoriya K, Hoshida S, Takeda K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics and safety of febuxostat (TMX-67), a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase (NPSIXO) in patients with gout and/or hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2004 Oct;23(8-9):1119-22.
13. Swan S, Khosravan R, Mauer MD, et al. Effect of renal impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat (TMX-67), a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase. *Arthritis Rheum*. 2003;48(suppl 9):529.
14. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*. 2014 Oct;37(10):919-25. doi: 10.1038/hr.2014.107. Epub 2014 Jun 19.
15. Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017 Oct;84(5):595-598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020. Epub 2016 Nov 4.
16. Saag KG, Whelton A, Becker MA, et al. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug;68(8):2035-43. doi: 10.1002/art.39654.
17. Mukoyoshi M, Nishimura S, Hoshida S, et al. In vitro drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition. *Xenobiotica*. 2008 May;38(5):496-510.
18. Grabowski BA, Khosravan R, Wu JT, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Febuxostat, a Non-Purine Selective Inhibitor of Xanthine Oxidase, in a Dose Escalation Study in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinetics*. 2006 Aug;45(8):821-41.
19. Grabowski BA, Khosravan R, Wu JT, et al. Effect of hydrochlorothiazide on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Jul;70(1):57-64.
20. Khosravan R, Mayer MD, Wu JT. Effect of concomitant administration of febuxostat and colchicine on pharmacokinetics of febuxostat and colchicine at steady state. *Arthritis Rheum*. 2005;52(suppl):102-3.
21. Khosravan R, Wu JT, Joseph-Ridge N, et al. Pharmacokinetic interactions of concomitant administration of febuxostat and NSAIDs. *J Clin Pharmacol*. 2006 Aug;46(8):855-66.
22. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2450-61.
23. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov 15;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.
24. Seegmiller JE. Xanthine stone formation. *Am J Med*. 1968 Nov;45(5):780-3.
25. Wortmann RL, Becker MA, Schumacher HR, et al. Effect of febuxostat or allopurinol on the clinical manifestations of gout: reduction in gout flares and tophus size over time in the EXCEL trial. ACR/ARHP Annual

О Б З О Р Ы

Scientific Meeting; 2006.

26. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza L, et al. A phase III randomized, controlled, multicenter, double-blind trial comparing efficacy and safety of daily febuxostat and allopurinol in subjects with gout. The Meeting of the American College of Rheumatology. San Francisco; 2008.

27. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R63. doi: 10.1186/ar2978. Epub 2010 Apr 6.

28. Schumacher HR, Wortmann R, Becker M, et al. Long-term safety and efficacy of febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in subjects with hyperuricemia and gout. *Ann Rheum Dis* 2005 Jul; 64 Suppl. 3:498.

29. Becker MA, Schumacher Jr HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum* 2005 Mar; 52(3):916-23.

30. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical

outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study [abstract no. OP0130]. *Ann Rheum Dis* 2006 Jul; 65 Suppl. II: 93

31. White W, Chohan S, Dabholkar A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities. *Am Heart J.* 2012 Jul;164(1):14-20. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.011. Epub 2012 Jun 13.

32. MacDonald T, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the febuxostat versus allopurinol streamlined trial (FAST): a large prospective, randomized open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open.* 2014 Jul 10;4(7):e005354. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005354.

33. Abeles AM. Advances in Urate-Lowering Therapy: Time to Revisit High-Dose Febuxostat. *Am J Ther.* 2017 May;24(3):e241-e242. doi: 10.1097/MJT.0000000000000565.

34. Yamamoto T, Hidaka Y, Inaba M, et al. Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients. *Mod Rheumatol.* 2015 Sep;25(5):779-83. doi: 10.3109/14397595.2015.1016257. Epub 2015 Jun 12.

35. Mizuno T, Hayashi T, Hikosaka S, et al. Efficacy and safety of febuxostat in elderly female patients. *Clin Interv Aging.* 2014

Sep 4;9:1489-93. doi: 10.2147/CIA.S70855. eCollection 2014.

36. Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, et al. Lesinurad, a novel selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat, in patients with tophaceous gout. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Sep;69(9):1903-1913. doi: 10.1002/art.40159. Epub 2017 Aug 4.

37. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopycko J, et al. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study). *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan;69(1):203-212. doi: 10.1002/art.39840.

38. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Effects of febuxostat on insulin resistance and expression of high-sensitivity C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int.* 2017 Feb;37(2):299-303. doi: 10.1007/s00296-016-3612-2. Epub 2016 Nov 23.

39. Елисеев МС, Шаяхметова РУ. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой. Современная ревматология. 2017;11(3):81-4. [Eliseev MS, Shayakhmetova RU. Experience with febuxostat in a patient with severe disabling gout. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(3): 81-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-81-84

Поступила 10.11.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Ацеклофенак: опыт российских исследований

Каратеев А.Е., Цурган А.В.

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

Ацеклофенак — популярный нестероидный противовоспалительный препарат, который более 25 лет используется для контроля боли при ревматических заболеваниях. Ацеклофенак применяют в 19 европейских странах, а число его генериков достигает 298. Хороший профиль безопасности делает его препаратом выбора для лечения самого частого заболевания суставов — остеоартрита.

С 2005 г. в России было проведено 14 исследований эффективности и безопасности ацеклофенака (Аэртал®), участниками которых стали 4096 больных. Эти работы подтверждают высокую эффективность ацеклофенака: при терапии этим препаратом боль уменьшалась в сравнении с исходным уровнем на $52,9 \pm 15,9\%$. Число нежелательных реакций (НР) составляло в среднем около 3%. В контролируемых исследованиях при лечении ацеклофенаком НР выявлены в среднем в 8,8% случаев, а при назначении препаратов контроля (диклофенак, нимесулид, мелоксикам и парацетамол) — в 20,2%. Отмечено, что опыт российских клинических исследований свидетельствует о высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности Аэртала®.

Ключевые слова: остеоартрит; боль; анальгетическая терапия; нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; Аэртал®; нежелательные реакции.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. Современная ревматология. 2017;11(4):89–94.

Aceclofenac: the experience of Russian studies

Karateev A.E., Tsurgan A.V.

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

Aceclofenac is a popular nonsteroidal anti-inflammatory drug that has been used to control pain in rheumatic diseases for more than 25 years. The drug is used in 19 European countries and there are as many as its 298 generics. The good safety profile of aceclofenac makes it the drug of choice for treating osteoarthritis, the most common joint disease.

Since 2005 in Russia, there have been 14 investigations of the efficacy and safety of aceclofenac (Airtal®) in 4096 patients. These studies have confirmed the high efficacy of aceclofenac: its therapy reduces pain compared to the baseline level by $52.9 \pm 15.9\%$. The rate of adverse reactions (ARs) averaged about 3%. Controlled studies showed ARs to aceclofenac in an average of 8.8% of cases and those to control drugs (diclofenac, nimesulide, meloxicam, and paracetamol) in 20.2%. It is noted that the experience of the Russian clinical trials demonstrates the high efficacy and favorable safety profile of Airtal®.

Keywords: osteoarthritis; pain; analgesic therapy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; Airtal®; adverse reactions.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian studies. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89–94.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-89-94>

Каждое лекарство представляет собой инструмент для решения определенной клинической задачи. Ценность лекарственного средства для практикующего врача — в его эффективности и безопасности, которые можно оценить лишь в сравнении с другими препаратами и методами лечения и на основании длительного опыта применения в реальной клинической практике. Очень важно, чтобы лекарство имело собственную нишу: заболевание, при котором его применение становится наиболее целесообразным и имеет больше преимуществ.

Ацеклофенак — надежный, многократно проверенный в клинических испытаниях нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), который уже более 25 лет с успехом используется во многих странах мира [1–3]. Молеку-

ла ацеклофенака была запатентована фирмой Almirall Prodespharma S.A. (Испания) в 1984 г. Первая публикация о клиническом испытании препарата (сравнение с парацетамолом для купирования боли после эпизиотомии), представленная в системе PubMed, датирована 1988 г. [4]. С тех пор ацеклофенак прошел проверку в большой серии хорошо спланированных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). Его преимущества отчетливо показаны в работе М. Dooley и соавт. [5], представляющей собой мета-анализ 13 РКИ с активным контролем ($n=3574$), а также серии наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований ($n=142\,746$). Согласно полученным результатам, ацеклофенак обладает высоким терапевтическим потенциалом в отношении купирования боли у пациентов с

ревматическими и неревматическими заболеваниями, а также улучшения функции суставов и позвоночника. Имеются доказательства значимого влияния препарата на число воспаленных суставов и утреннюю скованность при ревматоидном артрите (РА) и анкилозирующем спондилите. По обезболивающему и противовоспалительному действию ацеклофенак не уступал таким популярными НПВП, как диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен, а в ряде работ и очевидно превосходил их. При этом число нежелательных реакций (НР) при приеме ацеклофенака, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), было однозначно меньше.

Эффективность и благоприятный профиль безопасности определили популярность ацеклофенака. По данным сайта www.drugs.com, в настоящее время на мировом фармакологическом рынке представлено 298 (!) коммерческих препаратов ацеклофенака, включая локальные формы, комбинированные средства с парацетамолом, опиоидами и миорелаксантами. Он используется в 19 европейских странах: Болгарии, Бельгии, Великобритании, Венгрии, Голландии, Германии, Греции, Испании, Италии, на Кипре, в Латвии, Литве, Португалии, Польше, Сербии, Словакии, Румынии, Франции и Эстонии.

Ацеклофенак — универсальный анальгетик: он с успехом применяется для купирования как острой боли (в том числе в спине, а также в хирургической и травматологической практике), так и боли при хронических ревматических заболеваниях. Тем не менее основной нишей для использования препарата можно считать лечение наиболее распространенного заболевания суставов — остеоартрита (ОА).

Как известно, НПВП занимают важнейшее место в комплексной терапии ОА. НПВП являются основным классом лекарственных средств, применение которых позволяет добиться быстрого и эффективного подавления хронического катаболического воспаления, лежащего в основе развития и прогрессирования ОА. Так, профессор J.P. Pelletier, один из ведущих мировых экспертов в области ОА, считает, что нестероидные противовоспалительные препараты — краеугольный камень в лечении ОА: «Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are at the cornerstone of treatment for osteoarthritis (OA)» [6].

К сожалению, активное применение НПВП при ОА ограничено из-за множества коморбидных заболеваний, существенно повышающих риск развития НР, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и ЖКТ. Это определяет необходимость взвешенного и осторожного подхода к выбору НПВП. Благодаря хорошей переносимости ацеклофенак можно использовать у большинства пациентов с ОА.

Еще одним важным достоинством ацеклофенака, определяющим целесообразность его назначения при ОА, является положительное влияние на метаболизм суставного хряща. Доказательством этого стало исследование J. Dingle [7], в котором оценивали действие 13 различных НПВП на состояние хрящевой ткани. Всего изучено 650 проб, полученных у больных с ОА и 180 лиц без патологии суставов. Практически все НПВП, в том числе индометацин, ибупрофен и диклофенак, *in vitro* не проявляли положительного действия или даже оказывали негативное влияние на суставной хрящ. Ацеклофенак же, напротив, не только не усиливал де-

струкции хряща, но и способствовал его активному восстановлению, подавляя катаболическое разрушение.

Аналогичные результаты получены L. Blot и соавт. [8], которые изучали биоптаты медиального надмышелка бедра, полученные у 40 больных с умеренно выраженным или тяжелым ОА коленного сустава. Проводилась инкубация хрящевой ткани с добавлением меченого глюкозамина в присутствии или отсутствии ацеклофенака, мелоксикама и диклофенака. В дальнейшем оценивалась концентрация маркеров активности хрящевого метаболизма — хондроитина и гиалуроновой кислоты. Как оказалось, ацеклофенак и мелоксикам демонстрировали достоверное стимулирующее влияние на метаболизм хряща в отличие от диклофенака, не оказывающего такого действия.

Недавно преимущества ацеклофенака при ОА получили новое веское подтверждение в исследовании P.V. Patel и T.K. Patel [9]. Эти авторы провели метаанализ 9 РКИ, длительностью от 6 до 12 нед (n=2422), в которых ацеклофенак 200 мг/сут сравнивался с диклофенаком 150 мг, напроксеном 1000 мг, пироксикамом 20 мг и парацетамолом 3 г/сут. Согласно проведенным расчетам, все изученные НПВП не имели достоверных различий по анальгетическому эффекту и улучшению функции суставов. Уменьшение боли при использовании ацеклофенака оказалось более выраженным, чем при применении других НПВП, однако незначительным: суммарно лишь на 0,75 см по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 10 см. Стандартизированное отличие средних (SMD) составило -0,30 (95% доверительный интервал, ДИ от -0,62 до -0,01). Однако суммарное число НР, особенно осложнившее со стороны ЖКТ, при использовании ацеклофенака оказалось достоверно меньше: НР со стороны ЖКТ на фоне приема ацеклофенака и препаратов сравнения возникли в 21,9 и 33,2% случаев (отношение шансов — 0,69; 95% доверительный интервал — 0,57–0,83; рис. 1). При этом ацеклофенак достоверно превосходил по клинической эффективности парацетамол.

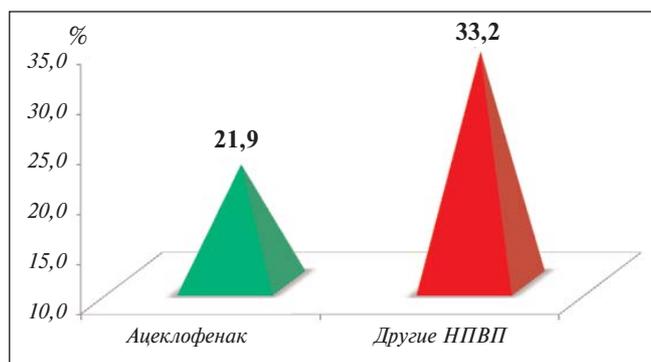


Рис. 1. Сравнение частоты НР при использовании ацеклофенака и других НПВП (диклофенак, напроксен, пироксикам, парацетамол): данные метаанализа 9 РКИ при ОА (n=2422) [9]

В России ацеклофенак (Аэртал®) зарегистрирован еще в 1996 г., однако начало его широкого использования приходится на первое десятилетие XXI в. За это время он завоевал доверие как у врачей, так и у пациентов и вошел в число наиболее популярных НПВП в нашей стране.

Нередко мнение российских экспертов в отношении достоинств того или иного препарата основывается исключительно на данных зарубежных исследований. Отчасти это

¹Оригинальный препарат компании «Гедеон Рихтер».

О Б З О Р Ы

Российские исследования эффективности и безопасности ацеклофенака

Исследование	n	Дизайн	Эффективность	Безопасность
Гришаева Т.П. и Балабанова Р.М., 2005 [10]	20	3-недельное исследование эффективности АЦЕ 200 мг у больных РА, РеА и ОА	Уменьшение боли по ВАШ с 40,6 до 15,4 мм	НР (диспепсия) развилась у 1 пациента
Осипок Н.В. и соавт., 2005 [11]	88	3-недельное применение АЦЕ у пациентов с различными РЗ (ОА, РА, ССА, подагра)	Уменьшение боли по ВАШ с 70 до 20 мм	НР возникла у 11,4% пациентов, не было отмен из-за НР
Отгиева Э.Н. и Тарнавская Т.С., 2006 [12]	45	3-недельное сравнение АЦЕ 200 мг и парацетамола 2 г у больных с остеопоротическим переломом позвоночника	Уменьшение боли по ВАШ с 53 до 30 мм при лечении АЦЕ и с 41 до 36 мм при терапии парацетамолом ($p < 0,05$)	Диспепсия отмечалась у 30,4% пациентов при назначении АЦЕ по сравнению с 40,0% при терапии парацетамолом
Стариков А.С. и Пенина Г.О., 2011 [13]	68	2-недельное сравнение у пациентов с НБС: АЦЕ 200 мг против диклофенака 150 мг	Уменьшение боли по ВАШ с 61 до 28 мм при лечении АЦЕ и с 68 до 39 мм при терапии диклофенаком ($p < 0,05$)	Диспепсия – у 3,1% пациентов при терапии АЦЕ по сравнению с 16,7% при использовании диклофенака
Замятина Е.А. и Багирова Г.Г., 2012 [14]	60	10-дневное сравнение АЦЕ 200 мг и мелоксикама 15 мг при ОА	Нет различий в эффективности	Нет различий в НР
Шарапова Е.П. и соавт., 2012 [15]	200	3-месячное сравнение АЦЕ 200 мг и диклофенака 150 мг при ОА	Уменьшение боли по WOMAC с 205,1 до 119,7 при лечении АЦЕ и с 208,9 до 129,1 при назначении диклофенака; значительное улучшение у 95,8% пациентов при лечении АЦЕ против 76,2% при терапии диклофенаком	НР – у 3% пациентов группы АЦЕ по сравнению с 12% при использовании диклофенака ($p < 0,05$)
Парфенов В.А. и Герасимова О.Н., 2013 [16]	60	10–14-дневное исследование эффекта АЦЕ 200 мг + толперизон 150 мг при НБС	Уменьшение боли по ВАШ 10 см с 7,29 до 1,31 см при лечении АЦЕ	Отмена лечения из-за НР у 1 пациента
Каратеев А.Е. и соавт., 2013 [17]	60	4-недельное сравнение АЦЕ 200 мг и нимесулида 200 мг при РА	Уменьшение боли по ВАШ с 56,7 до 39,8 мм при терапии АЦЕ и с 58,9 до 42,1 мм при лечении нимесулидом	Изменения при ЭГДС выявлены у 18% пациентов группы АЦЕ по сравнению с 28% группы нимесулида ($p < 0,05$)
Лобанова Е.В. и соавт., 2014 [18]	35	3-месячное сравнение у больных ОА: АЦЕ 200 мг против диклофенака 150 мг	Уменьшение боли по ВАШ на 75% при лечении АЦЕ и на 70% при терапии диклофенаком (н. д.)	Отмена лечения из-за НР у 3% пациентов группы АЦЕ по сравнению с 12% группы диклофенака
Исаенко С.С. и Пешкова С.Ю., 2014 [19]	40	АЦЕ саше 200 мг в течение 10 дней при острой НБС	Уменьшение боли по ВАШ с 76 до 25 мм	Отсутствие значимых НР
Шарапова Е.П. и соавт., 2014 [20]	40	2-недельное наблюдение эффекта АЦЕ саше при ОА	Уменьшение боли по WOMAC с 262,7 до 198,5	Отсутствие значимых НР
Мякотных В.С. и Торгашов М.Н., 2015 [21]	36	Наблюдение применения АЦЕ саше 1–3 нед при НБС	Купирование или значительное уменьшение боли (точно не указано)	НР (диспепсия) – у 1 пациента
Загородний Н.В. и соавт., 2016 [22]	80	6-недельное сравнение у больных ОА: АЦЕ 200 мг против диклофенака 150 мг	Уменьшение боли по ВАШ с 74 до 38 мм при лечении АЦЕ и с 74 до 54 мм при терапии диклофенаком (н. д.)	Лучший профиль безопасности АЦЕ
Гонтаренко Н.В. и соавт., 2016 [23]	3304	4-недельное наблюдение эффекта АЦЕ 200 мг у пациентов с ОА, НБС и ревматической патологией мягких тканей	Уменьшение боли по ЧРШ с 6,9 до 2,2 балла	НР – у 2,2% пациентов

Примечание. Исследования представлены в хронологическом порядке. АЦЕ – ацеклофенак; РеА – реактивный артрит; РЗ – ревматические заболевания; ССА – серонегативный спондилоартрит; н. д. – различия недостоверны; ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия.

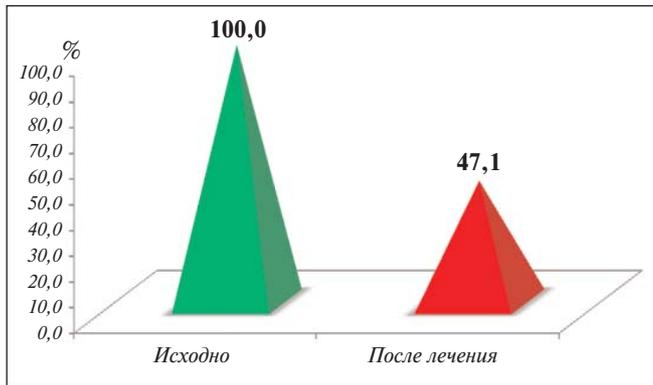


Рис. 2. Уменьшение боли при использовании ацеклофенака: данные 14 российских исследований (n=4096; представлены средние значения в % от исходного уровня, исходный уровень равен 100%)

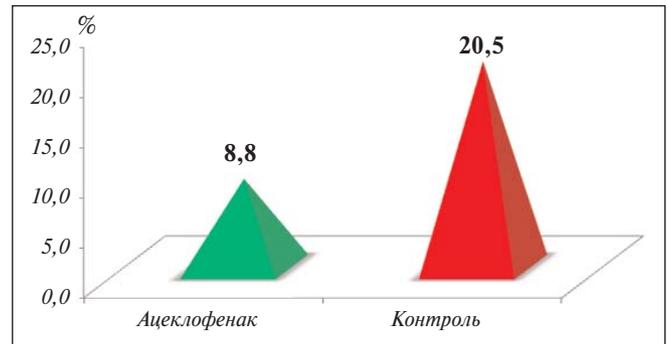


Рис. 3. Суммарное число АЕ при использовании ацеклофенака и препаратов контроля: данные 14 российских исследований (n=4096)

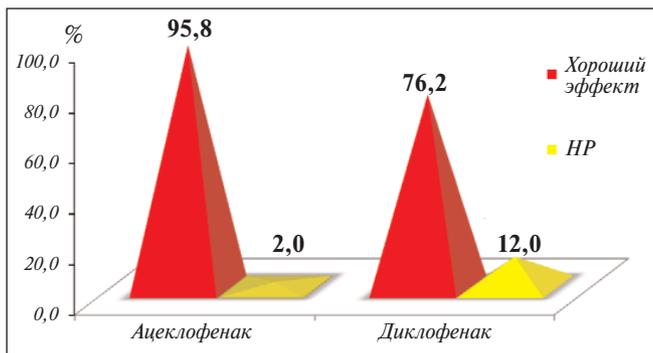


Рис. 4. Сравнение эффективности и безопасности 3-месячного приема ацеклофенака и диклофенака у 200 больных ОА [15]

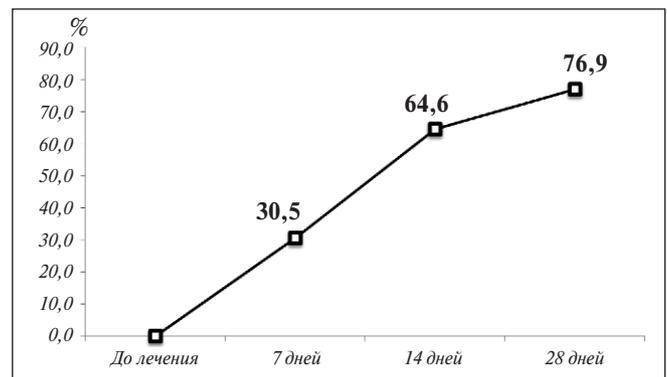


Рис. 5. Полное купирование боли у пациентов с острой/подострой болью, преимущественно связанной с ОА и НБС, на фоне комбинированной терапии, при которой ацеклофенак 200 мг был первым назначением (АЛИСА, n=3304) [23]

справедливо: такие исследования часто более беспристрастны и выполнены на высоком методическом уровне, с соблюдением всех постулатов доказательной медицины. Однако анализ отечественных публикаций не менее важен, ведь он отражает собственный клинический опыт российских специалистов и особенности применения лекарства в национальной медицинской практике.

В связи с этим представляется интересным рассмотреть российские исследования, в которых оценивались эффективность и безопасность ацеклофенака (Аэртал®).

Для изучения данного вопроса мы использовали национальную научную электронную библиотеку eLIBRARY.ru, а также поисковую систему Google.ru.

На сайте eLIBRARY.ru поисковый запрос «ацеклофенак» дает 389 ссылок на русскоязычные работы. Правда, подавляющее большинство из них – обзоры и лишь около 5% – оригинальные исследования. Среди этих работ и публикации в белорусских и украинских медицинских журналах, содержащие весьма ценный научный материал, однако мы не включали их в общий анализ, поскольку он был направлен на изучение собственно российского опыта.

Нам удалось найти 14 российских исследований ацеклофенака, выполненных с 2005 по 2016 г. [10–23] (см. таблицу). Суммарно в этих исследованиях участвовали 4096 пациентов (женщин – 63,7%, мужчин – 36,3%, средний возраст – 54,7±15,4 года), причем большая часть – в наблюдательном исследовании АЛИСА (n=3304) [23].

Основная часть исследований посвящена применению ацеклофенака при ОА и неспецифической боли в спине (НБС). Препаратами сравнения были диклофенак (в 4 исследованиях), нимесулид, мелоксикам и парацетамол (по 1 исследованию).

План исследований имел отличия, касавшиеся длительности (от 7 до 12 нед), нозологий и критериев оценки динамики боли (ВАШ, числовая рейтинговая шкала – ЧРШ, WOMAC, простая оценка удовлетворенностью лечением), которые затрудняют проведение полноценного анализа эффективности ацеклофенака. Тем не менее, по расчетным данным (уменьшение выраженности боли в процентах от исходного уровня, которые также имели широкий разброс – от 25 до 75%), средний уровень уменьшения боли составил 52,9±15,9% (рис. 2).

АЕ при использовании ацеклофенака возникали редко. Здесь также отмечался большой разброс данных: от полного отсутствия осложнений до их наличия в 30,4% случаев. В среднем, как показали результаты наиболее крупных российских исследований, частота АЕ при использовании ацеклофенака составила около 3%. По данным исследований с активным контролем, частота АЕ при использовании ацеклофенака была достоверно меньше в сравнении с диклофенаком и нимесулидом и не отличалась от таковой парацетамола и мелоксикама. Суммарный показатель АЕ в этих исследованиях составил 8,8% для ацеклофенака и 20,2% для препаратов контроля (рис. 3).

Наиболее длительное контролируемое исследование эффективности и безопасности ацеклофенака проведено Е.П. Шараповой и соавт. [15]: 200 больных ОА в течение 3 мес получали ацеклофенак 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. Согласно полученным результатам, ацеклофенак оказывал более значимое обезболивающее действие и существенно реже вызывал НР (рис. 4).

Самой масштабной российской работой, в которой оценивался лечебный потенциал ацеклофенака, стала программа АЛИСА. Это наблюдательное исследование, в котором определяли возможность использования системного алгоритма для лечения скелетно-мышечной боли в амбулаторной практике. Ацеклофенак был предложен как «первая ступень» для купирования острой/подострой боли. По показаниям к терапии рекомендовалось добавлять миорелаксант (в подавляющем большинстве случаев – толперизон). В дальнейшем, оценивая результаты применения НПВП с/без миорелаксанта, врачи могли изменять лечение: назначать другой НПВП, добавлять трамадол, использовать локальные инъекции глюкокортикоидов с/без местных анестетиков, антидепрес-

санты и антиконвульсанты. Такой подход к терапии позволил в течение 4 нед добиться полного купирования боли у подавляющего большинства пациентов (рис. 5); изменения в лечении при этом потребовались лишь примерно 10% больных [23].

Единственное исследование, в котором оценивалось влияние ацеклофенака на эндоскопическую картину ЖКТ, – АЭРОПЛАН (сравнение ацеклофенака и нимесулида у 60 больных РА). По данным этой работы, применение ацеклофенака достоверно реже приводило к появлению осложнений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки (только единичные эрозии), чем назначение нимесулида (эрозии, множественные эрозии и язва) [17].

Таким образом, российские исследования подтверждают опыт наших зарубежных коллег: ацеклофенак (Аэртал®) – эффективный обезболивающий и противовоспалительный препарат, обладающий благоприятным профилем безопасности. Его использование оправдано для лечения ревматических заболеваний, особенно ОА, при котором наблюдается высокий риск лекарственных осложнений из-за наличия множественной коморбидной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова ВА. Ацеклофенак (аэртал) в ревматологической практике. Терапевтический архив. 2005;(5):87-90. [Nasonova VA. Aceclofenac (airtal) in rheumatologic practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;(5):87-90. (In Russ.)].
2. Лиля АМ. Применение Аэртала (ацеклофенака) в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2009;17(4):291-4. [Lila AM. Use of Airtal (aceclofenac) in clinical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;17(4):291-4. (In Russ.)].
3. Иголкина ЕВ, Чичасова НВ, Имамединова ГР. Ацеклофенак в лечении патологии опорно-двигательного аппарата. Современная ревматология. 2017;11(3):99-105. [Igolkina EV, Chichasova NV, Imametdinova GR. Aceclofenac in the treatment of diseases of the locomotor apparatus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):99-105. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-99-105
4. Yscla A. Aceclofenac and paracetamol in episiotomal pain. *Drugs Exp Clin Res*. 1988; 14(7):491-4.
5. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351-78.
6. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb; 45(4 Suppl): s22-77. doi: 10.1016/j.semarthritis.2015.11.009. Epub 2015 Dec 2.
7. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol*. 1999 Jun;58(3):125-9.
8. Blot L, Marcellis A, Devogelaer J, Manicourt D. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human car-tilage. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec;131(7):1413-21.
9. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
10. Гришаева ТП, Балабанова РМ. Опыт применения Аэртала (ацеклофенака) при лечении ревматических заболеваний. Трудный пациент. 2005;(2):29-31. [Grishaeva TP, Balabanova RM. Experience of application Airtal (aceclofenac) in the treatment of rheumatic diseases. *Trudnyi patsient*. 2005;(2):29-31. (In Russ.)].
11. Осипок НВ, Черных СЮ, Злобина ТИ. Клиническая эффективность и переносимость ацеклофенака (Аэртала) при хронических заболеваниях суставов. Современные проблемы ревматологии. 2005;(2):204-8. [Osipok NV, Chernykh SYu, Zlobina TI. Clinical efficacy and tolerability of aceclofenac (Airtal) in chronic diseases of the joints. *Sovremennye problemy revmatologii*. 2005;(2):204-8. (In Russ.)].
12. Оттева ЭН, Тарнавская ТС. Оценка эффективности Ацеклофенака у больных системным остеопорозом и хроническими болями в позвоночнике. Тезисы II Всероссийской конференции ревматологов «Социальные аспекты ревматических заболеваний». Воронеж, 24-26 мая 2006. С. 103. [Otteva EN, Tarnavskaya TS. Evaluation of the efficacy of Aceclofenac in patients with systemic osteoporosis and chronic pain in the spine. *Abstracts of the II all-Russian conference for rheumatologists «Social aspects of rheumatic diseases»*. Voronezh; 2006. P. 103.]
13. Стариков АС, Пенина ГО. Применение ацеклофенака в лечении острого вертеброгенного компрессионно-ишемического синдрома. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111(8): 57-9. [Starikov AS, Penina GO. The use of aceclofenac in the treatment of acute vertebrogenic compression-ischemic syndrome. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(8): 57-9. (In Russ.)].
14. Замятина ЕА, Багирова ГГ. Применение мелоксикама (Мовалис) и ацеклофенака (Аэртала) у лиц пожилого возраста с остеоартрозом. Известия высших учебных заведений. 2012;(1):40-6. [Zamyatina EA, Bagirova GG. The use of meloxicam (Movalis) and aceclofenac (Airtal) in the elderly with osteoarthritis. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii*. 2012;(1):40-6. (In Russ.)].
15. Шарапова ЕП, Таскина ЕА, Раскина ТА и др. Ацеклофенак в терапии остеоартроза. Лечащий врач. 2012;(8):90-4. [Sharapova EP, Taskina EA, Raskina TA, et al. Aceclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Lechashchii vrach*. 2012;(8):90-4. (In Russ.)].
16. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Неспецифическая боль в спине в амбулаторной практике, применение аэртала и мидокалма. Справочник поликлинического врача. 2013;(1):34-7. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Nonspecific back pain in outpatient practice, the use of airtal and midocalm. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2013;(1):34-7. (In Russ.)].
17. Каратеев АЕ, Денисов ЛН, Маркелова ЕИ и др. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при

О Б З О Р Ы

- лечения артрита ацеклофенаком и нимесулидом). *Consilium Medicum*. 2013;15(2): 48-53. [Karateev AE, Denisov LN, Markelova EI, et al. The results of clinical research AEROPLAN (analysis of the effectiveness and risk of complications in the treatment of arthritis by aceclofenac and nimesulide). *Consilium Medicum*. 2013;15(2): 48-53. (In Russ.)].
18. Лобанова ЕВ, Гончарова ОМ, Рябцева ЕА. Возможности ацеклофенака (аэртала) в лечении больных остеоартрозом. *Амурский медицинский журнал*. 2014;4(8):29-31. [Lobanova EV, Goncharova OM, Ryabtseva EA. Opportunities aceclofenac (airtal) for treatment of patients with osteoarthritis. *Amurskii meditsinskii zhurnal*. 2014;4(8): 29-31. (In Russ.)].
19. Исаенко СС, Пешкова СЮ. Опыт применения ацеклофенака в комплексной терапии болевого синдрома у пациентов с болью в нижней части спины. *Современные проблемы ревматологии*. 2014;(6):53-6. [Isaenko SS, Peshkova SYu. Experience in the application of aceclofenac in the complex treatment of pain syndrome in patients with pain in the lower back. *Sovremennye problemy revmatologii*. 2014;(6):53-6. (In Russ.)].
20. Шапарова ЕП, Кашеварова НГ, Аникин СГ и др. Применение новых форм ацеклофенака при остеоартрозе в реальной клинической практике. *Современная ревматология* 2014;8(1):73-6. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Anikin SG, et al. The use of new aceclofenac dosage forms in patients with osteoarthritis in real-life clinical practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):73-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-73-76
21. Мякотных ВС, Торгашов МН. Стресс-индуцированные болевые синдромы и возможности их лечения с применением новой формы ацеклофенака. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;(2): 26-30. [Myakotnykh VS, Torgashov MN. Stress-induced pain syndromes and their treatment with the use of a new form of aceclofenac. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2015;(2):26-30. (In Russ.)].
22. Загородний НВ, Ивашкин АН, Закирова АР, Скипенко ТО. Применение ацеклофенака (Аэртала) на ранних стадиях гонартроза. *Consilium medicum*. 2016;(8): 42-5. [Zagorodnii NV, Ivashkin AN, Zakirova AR, Skipenko TO. The use of aceclofenac (Airtal) in the early stages of gonarthrosis. *Consilium medicum*. 2016;(8): 42-5. (In Russ.)].
23. Гонтаренко НВ, Цурган АВ, Каратеев АЕ. Лечение острой/подострой скелетно-мышечной боли с использованием алгоритма пошагового выбора назначения и контроля эффективности анальгетических средств. Предварительные данные программы АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма). *Современная ревматология*. 2016;10(4):35-40. [Gontarenko NV, Tsurgan AV, Karateev AE. Treatment for acute/subacute musculoskeletal pain, by using an algorithm for stepwise choice of analgesic drugs and for monitoring their efficacy: preliminary data of the analgesic treatment using systemic algorithm (ATUSA) program. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):35-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-35-40

Поступила 12.11.2017

Исследование поддержано ОАО «Гедеон Рихтер». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.