

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Издаётся при научной поддержке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

А.М. Ли́ла, д.м.н., профессор, Москва, Россия

Научный руководитель

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

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, к.м.н., Москва, Россия

Научный редактор

Ю.А. Олюнин, д.м.н., Москва, Россия

Редактор выпуска

Л.П. Ана́ньева, д.м.н., Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.И. Алексе́ева, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН,
Москва, Россия

Л.И. Алексе́ева, д.м.н., Москва, Россия

Б.С. Бело́в, д.м.н., профессор, Москва, Россия

Е.И. Бя́лик, д.м.н., профессор, Москва, Россия

Е.А. Га́лушко, д.м.н., Москва, Россия

А.И. Ду́биков, д.м.н., профессор, Владивосток, Россия

Т.В. Ду́бинина, д.м.н., Москва, Россия

И.А. Збо́ровская, д.м.н., профессор, Волгоград, Россия

Е.Г. Зо́ткин, д.м.н., Москва, Россия

А.Е. Ка́ратеев, д.м.н., Москва, Россия

Т.В. Ко́ротаева, д.м.н., Москва, Россия

С.В. Ла́пин, к.м.н., Санкт-Петербург, Россия

Л.В. Лу́чихина, д.м.н., Москва, Россия

Г.В. Лу́кина, д.м.н., профессор, Москва, Россия

Т.В. По́пова, д.м.н., Москва, Россия

Т.А. Ра́скина, д.м.н., профессор, Кемерово, Россия

А.П. Ре́бров, д.м.н., профессор, Саратов, Россия

С.О. Са́лугина, д.м.н., Москва, Россия

Н.В. То́роптова, д.м.н., Москва, Россия

Н.А. Шо́стак, д.м.н., профессор, Москва, Россия

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, профессор, Израиль

А. Бала́неску, профессор, Румыния

Л.Г. Гро́ппа, профессор, Кишинев, Молдова

Е. Ку́харж, профессор, Польша

Г.А. То́гизбаев, профессор, Казахстан

И. Эрте́нли, профессор, Турция

EDITOR-IN-CHIEF

A.M. Lila, MD, DSc, Moscow, Russia

Scientific supervisor

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

Executive Secretary

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

Scientific Editor

Yu.A. Olyunin, MD, DSc, Moscow, Russia

Number Editor

L.P. Ananyeva, MD, DSc, Moscow, Russia

CO-EDITORS

E.I. Alekseeva, MD, DSc, Corr. Member of the Russian
Academy of Sciences, Moscow, Russia

L.I. Alekseeva, MD, DSc, Moscow, Russia

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

T.V. Dubinina, MD, DSc, Moscow, Russia

I.A. Zborovskaya, MD, DSc, Volgograd, Russia

E.G. Zotkin, MD, DSc, Moscow, Russia

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

T.V. Korotaeva, MD, DSc, Moscow, Russia

S.V. Lapin, MD, PhD, Saint-Petersburg, Russia

L.V. Luchikhina, MD, DSc, Moscow, Russia

G.V. Lukina, MD, DSc, 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**

2019, том 13, № 1

Современная
ревматология.

2019;13(1):1–135

Подписано в печать
30.03.2019

Отпечатано

в типографии

«Print-House»

Тираж 3000 экз.

ОТ РЕДАКЦИИ	4
ЛЕКЦИИ	
Ананьева Л.П.	
Роль аутоантител в ранней диагностике системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний	5
Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П.	
Смешанное заболевание соединительной ткани	11
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	
Бекетова Т.В.	
Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов	19
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Середавкина Н.В., Решетняк Т.М., Кошелева Н.М., Лиля А.М.	
Эффективность и переносимость селективных и неселективных ингибиторов фактора Ха в профилактике тромбозов при поражении почек у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом	26
Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Асеева Е.А., Алексанкин А.П., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л.	
Влияние генно-инженерных биологических препаратов на субпопуляции В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой	35
Васильев В.И., Гайдук И.В., Пальшина С.Г., Городецкий В.Р., Сокол Е.В., Родионова Е.Б., Бурцева М.В., Шорникова Н.С., Пробатова Н.А., Кокосадзе Н.В., Павловская А.И., Купрышина Н.А., Сафонова Т.Н.	
Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике	44
Сокол Е.В., Черкасова М.В., Торгашина А.В.	
Диагностическая ценность IgG4 сыворотки крови при IgG4-связанном заболевании: так ли она велика?	52
Добровольская О.В., Демин Н.В., Смирнов А.В., Гарзанова Л.А., Торопцова Н.В., Алекперов Р.Т.	
Состояние минеральной плотности кости у пациентов с системной склеродермией	58
Четина Е.В., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Маркова Г.А., Алексеева Л.И., Лиля А.М.	
Экспрессия генов метаболизма глюкозы и деструкции суставов при развитии сахарного диабета у больных остеоартритом	64
Гандалоева З.М., Кричевская О.А., Глухова С.И., Дубинина Т.В., Лиля А.М.	
Беременность при анкилозирующем спондилите: взгляд пациентки и врача	71
Теплякова О.В., Саранулова А.В., Попов А.А.	
Качество ведения пациентов с подагрой в реальной клинической практике	80
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	
Торгашина А.В.	
Дифференциальная диагностика бактериального сиалоаденита в практике ревматолога: описание клинического случая	86
Самигуллина Р.Р., Василенко Е.А., Мазуров В.И.	
Случай болезни Стилла у взрослых, протекающей с резистентностью к терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α и ингибиторами интерлейкина 6	91
ОБЗОРЫ	
Хелковская-Сергеева А.Н., Ананьева Л.П., Казаков Д.О., Насонов Е.Л.	
Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике идиопатических воспалительных миопатий	95
Балабанова Р.М., Олюнин Ю.А., Лиля А.М.	
Радиоизотопная синовэктомия в лечении больных ревматоидным артритом	101
Каратеев А.Е.	
Насколько эффективна «средняя терапевтическая доза» нестероидного противовоспалительного препарата при остеоартрите?	108
Желябина О.В., Елисеев М.С.	
Некоторые потенциальные возможности применения ингибиторов ксантиноксидазы	114
Олюнин Ю.А.	
Оценка боли при ревматоидном артрите. Практическая значимость	121
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., Рудаков К.В.	
Хемореактомный анализ антитромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов	129

C O N T E N T S

FROM THE EDITORS 4 LECTURES

Ananyeva L.P.

The role of autoantibodies in the early diagnosis of systemic immunoinflammatory rheumatic diseases 5

Shayakhmetova R.U., Ananyeva L.P.

Mixed connective tissue disease 11

CLINICAL GUIDELINES

Beketova T.V.

International guidelines for the management of ANCA-associated systemic vasculitides 19

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Seredavkina N.V., Reshetnyak T.M., Kosheleva N.M., Lila A.M.

Efficacy and tolerance of selective and non-selective factor Xa inhibitors in the prevention of thrombosis
in kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome 26

Mesnyankina A.A., Solovyev S.K., Aseeva E.A., Aleksankin A.P., Aleksandrova E.N., Nasonov E.L.

Effect of biological agents on B-lymphocyte subpopulations in patients with systemic lupus erythematosus 35

*Vasilyev V.I., Gaiduk I.V., Palshina S.G., Gorodetsky V.R., Sokol E.V., Rodionova E.B., Burtseva M.V.,
Shornikova N.S., Probatova N.A., Kokosadze N.V., Pavlovskaya A.I., Kupryshina N.A., Safonova T.N.*

Primary hematologic malignancies with the onset of involvement of the major salivary glands in rheumatologic practice 44

Sokol E.V., Cherkasova M.V., Torgashina A.V.

The diagnostic value of serum IgG4 for the diagnosis of IgG4-related disease: and is that so great? 52

Dobrovolskaya O.V., Demin N.V., Smirnov A.V., Garzanova L.A., Toroptsova N.V., Alekperov R.T.

Bone mineral density in patients with systemic scleroderma 58

Chetina E.V., Sharapova E.P., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Markova G.A., Alekseeva L.I., Lila A.M.

Expression of genes related to glucose metabolism and joint destruction in the development
of diabetes mellitus in patients with osteoarthritis 64

Gandaloeva Z.M., Krichevskaya O.A., Glukhova S.I., Dubinina T.V., Lila A.M.

Pregnancy in ankylosing spondylitis: the view of a female patient and a physician 71

Teplyakova O.V., Sarapulova A.V., Popov A.A.

The quality of management of patients with gout in real clinical practice 80

CLINICAL OBSERVATIONS

Torgashina A.V.

Differential diagnosis of bacterial sialadenitis in a rheumatologist's practice: a case report 86

Samigullina R.R., Vasilenko E.A., Mazurov V.I.

A clinical case of adult-onset Still's disease resistant to therapy with tumor necrosis
factor- α inhibitors and interleukin-6 inhibitors 91

REVIEWS

Khelkovskaya-Sergeeva A.N., Ananyeva L.P., Kazakov D.O., Nasonov E.L.

Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies 95

Balabanova R.M., Olyunin Yu.A., Lila A.M.

Radioisotope synovectomy in the treatment of patients with rheumatoid arthritis 101

Karateev A.E.

How effective is the average therapeutic dose of a nonsteroidal anti-inflammatory drug in osteoarthritis? 108

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S.

Some opportunities of using xanthine oxidase inhibitors 114

Olyunin Yu.A.

Assessment of pain in rheumatoid arthritis. Practical significance 121

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., Rudakov K.V.

Chemoreactome analysis of the antithrombotic effects of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs 129

**Глубокоуважаемые коллеги!**

По уже сложившейся традиции в начале года мы представляем редакционную политику журнала «Современная ревматология» на предстоящий период. Основная задача осталась прежней — это публикация актуальных материалов по наиболее востребованным темам, интересующим как ревматологов, так и врачей смежных специальностей: научных обзоров, лекций, результатов оригинальных исследований, обсуждений интересных клинических наблюдений и др.

В 2019 г. мы предложим Вашему вниманию четыре тематических номера журнала, посвященных наиболее актуальным проблемам ревматологии: диффузные болезни соединительной ткани; остеоартрит и метаболические артриты; ревматоидный артрит и коморбидные состояния; спондилоартриты. Такой принцип представления материала, с нашей точки зрения, будет способствовать систематизации информации по этим нозологическим формам. В частности, в первом номере мы публикуем лекции, клинические рекомендации и обзоры ведущих специалистов нашей страны, касающиеся ранней диагностики и лечения ряда системных ревматических заболеваний с применением современных иммунологических и инструментальных методов исследования, вариантов фармакотерапии, а также результаты оригинальных исследований и наиболее интересные с точки зрения реальной практики клинические наблюдения.

Вместе с тем в каждом номере мы планируем представлять также результаты исследований и клинические наблюдения наших коллег из разных регионов Российской Федерации, поэтому приглашаем Вас к активному сотрудничеству с научно-практическим рецензируемым журналом «Современная ревматология». Уверены, что такая совместная работа будет способствовать дальнейшему динамическому развитию отечественной ревматологии.

*С глубоким уважением и благодарностью,
главный редактор журнала
«Современная ревматология»,
д.м.н., профессор А.М. Ли́ла*

Роль аутоантител в ранней диагностике системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний

Ананьева Л.П.

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

Большинство системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний (САРЗ) протекают стадийно. Важнейшая характеристика САРЗ — патологическая активация В-клеток и гиперпродукция органонеспецифических аутоантител (аутоАТ), которые реагируют с разными пептидами и клеточными компонентами и рассматриваются как биологические маркеры ревматических заболеваний. К основным серологическим маркерам САРЗ относят антинуклеарные антитела, ревматоидные факторы, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антифосфолипидные антитела и антинеитрофильные цитоплазматические антитела. Положительные тесты на эти аутоАТ входят в число классификационных критериев САРЗ, а также применяются для оценки активности и тяжести заболеваний, идентификации отдельных клинико-лабораторных подтипов, предсказания развития и прогрессирования органной патологии, эффективности терапии и др., кроме того, они служат предикторами возникновения САРЗ на доклинической стадии. Доказано, что иммунопатологические нарушения, связанные с потерей иммунологической толерантности к собственным антигенам и инициацией системного аутоиммунитета и воспаления, развиваются в среднем за 5 лет до появления первых клинических симптомов. Поэтому выявление серологических маркеров САРЗ в предклинической фазе, т. е. при отсутствии развернутых клинических проявлений, делает возможным применение превентивных стратегий у лиц с высоким риском развития этих заболеваний.

В статье на примере ревматоидного артрита, системной красной волчанки и системной склеродермии анализируется клиническое значение обнаружения аутоАТ на доклинической или ранней стадии САРЗ, когда иммунопатологические нарушения еще не достигли выраженного и/или необратимого характера.

Ключевые слова: системные ревматические заболевания; предклиническая стадия; биомаркеры; аутоантитела.

Контакты: Лидия Петровна Ананьева; lpna@yandex.ru

Для ссылки: Ананьева Л.П. Роль аутоантител в ранней диагностике системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2019;13(1):5–10.

The role of autoantibodies in the early diagnosis of systemic immunoinflammatory rheumatic diseases

Ananyeva L.P.

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

The majority of systemic immunoinflammatory rheumatic diseases (SARDs — systemic autoimmune rheumatic diseases) have several stages. The most important characteristic of SARDs is pathological activation of B cells and overproduction of organ-specific autoantibodies (auto-Abs), which react with different peptides and cell components and are regarded as biological markers of rheumatic diseases. The main serological markers of SARDs include antinuclear antibodies, rheumatoid factors, anticyclic citrullinated peptide antibodies, antiphospholipid antibodies, and antineutrophil cytoplasmic antibodies. Positive tests for these auto-Abs are among the classification criteria for SARDs and are used to evaluate the activity and severity of the diseases, to identify some clinical laboratory subtypes, to predict the development and progression of organ pathology, therapy effectiveness, etc. Moreover, they may serve as predictors of SARD development at a preclinical stage. It has been proved that immunopathological disturbances associated with the loss of immune tolerance to self-antigens and with the initiation of systemic autoimmunity and inflammation develop 5 years on average before the appearance of the first clinical symptoms. Thus, detection of serological markers for SARDs at a preclinical stage, i.e. in the absence of extensive clinical manifestations, makes it possible to use preventive strategies in people at high risk for these diseases.

Using rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and systemic sclerosis as an example, the paper analyzes the clinical significance of detection of auto-Abs at preclinical or early clinical stages of SARDs when immunopathological disorders have not yet become severe and/or irreversible.

Keywords: systemic rheumatic diseases; preclinical stage; biomarkers; autoantibodies.

Contact: Lidia Petrovna Ananyeva; lpna@yandex.ru

For reference: Ananyeva L.P. The role of autoantibodies in the early diagnosis of systemic immunoinflammatory rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(1):5–10.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-5-10

ЛЕКЦИИ

Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) — группа болезней, при которых нарушается равновесие между распознаванием патогенов, защитой от них и предупреждением агрессии против аутоантигенов. В результате такого дисбаланса развивается иммунный ответ против многих аутоантигенов, присутствующих во всех тканях (нуклеиновые кислоты, нуклеопroteины, белки плазмы и др.), что приводит к возникновению системного воспаления, тканевому повреждению и нарушению функций поврежденных органов и тканей. Группа САРЗ включает в себя ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), идиопатические воспалительные миопатии, синдром Шёгрена, системные васкулиты и др. [1].

Этиология САРЗ неизвестна. На основании эпидемиологических данных и исследований в рамках полногеномного поиска ассоциаций (GWAs) можно заключить, что САРЗ возникают под действием многих факторов — генетической предрасположенности, гендерной принадлежности, воздействий окружающей среды, активации иммуно- и неиммуопосредованных механизмов поддержания гомеостаза [2]. Как прогрессирующие мультисистемные заболевания САРЗ отличаются полиморфизмом проявлений, вариантов течения и исходов. Патогенетические процессы при САРЗ могут приводить к развитию жизнеугрожающих состояний, значительному ухудшению качества и уменьшению продолжительности жизни. При общности факторов риска и нарушений регуляторных механизмов аутоиммунитета клинические симптомы САРЗ имеют значительные различия при развернутой картине болезни [3]. Но на ранних стадиях, когда клинические проявления неспецифичны и сходны для разных заболеваний (общие симптомы воспаления, артралгии и артрит, серозит, миозит, лимфаденопатия, кожная сыпь, трофические расстройства и др.), нозологическая диагностика нередко существенно затруднена. В течение первого года наблюдения примерно у половины больных возникают трудности с установлением правильного диагноза [4]. В то же время прогноз любых заболеваний в значительной степени (иногда критически) зависит от своевременной диагностики. Ранний диагноз САРЗ важен для использования эффективной стратегии ведения пациентов, которая потенциально может изменить течение болезни и улучшить прогноз. Это положение подтверждено при многих ревматических заболеваниях.

В ранних работах, посвященных изучению прогноза такого тяжелого заболевания, как СКВ, было убедительно показано, что промедление с назначением адекватной терапии ассоциируется с ухудшением прогноза [5–7]. Более того, уменьшение времени между началом болезни и установлением диагноза оказалось одним из основных факторов, связанных с увеличением выживаемости [8] и улучшением качества жизни [9]. Современные данные подтверждают, что если диагноз СКВ установлен раньше, то улучшается исход и снижается общая стоимость лечения [10].

Аналогичная ситуация наблюдается и при ССД, характеризующейся самой высокой среди САРЗ смертностью, связанной с основным заболеванием. Показано, что при более раннем выявлении поражения внутренних органов и своевременном назначении глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессантов возможно улучшение качества жизни, а также снижение тяжести течения ССД и смертности боль-

ных [11]. Начальные этапы болезни потенциально обратимы и наиболее перспективны для достижения максимального результата при проведении современной терапии.

Хороший эффект внедренных в практику в конце XX в. новых препаратов позволил рекомендовать их применение на ранних стадиях РА [12]. Было доказано, что, в отличие от отсроченной терапии, раннее назначение болезнь-модифицирующих препаратов у недавно заболевших пациентов давало достоверно лучший результат в отношении наступления ремиссии, предупреждения рентгенологического прогрессирования, сохранения функционального состояния и трудоспособности. Очевидно, что ранняя стадия РА — это критический период для начала использования высокоэффективных стратегий лечения РА [13].

Таким образом, очевидно, что ранняя диагностика САРЗ дает реальную возможность улучшить прогноз и исходы, а также уменьшить их социальное бремя.

В последние годы достигнуты большие успехи в расшифровке ключевых патогенетических механизмов и идентификации молекулярных и клеточных биологических маркеров САРЗ. Важнейшая характеристика САРЗ — патологическая активация В-клеток и гиперпродукция органонеспецифических аутоантител (аутоАТ). К основным серологическим маркерам САРЗ относятся антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидные факторы (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антифосфолипидные антитела (АФЛ) и антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Положительные тесты на эти аутоАТ входят в число диагностических и классификационных критериев САРЗ, а также применяются для оценки активности и тяжести заболеваний, идентификации отдельных клинко-лабораторных подтипов САРЗ, предсказания развития и прогрессирования органной патологии, эффективности терапии и др., а также служат предикторами возникновения данных заболеваний на доклинической стадии [14].

Возросший интерес к изучению ранних и предклинических стадий САРЗ связан с реальной перспективой модулирования патогенетического процесса и предупреждения их развития. Большинство ревматических заболеваний протекают стадийно, и начальные стадии сопровождаются дисрегуляцией иммунной системы, нарушением иммунологической толерантности и последующим формированием патологических реакций к собственным тканям (аутоантигенам) задолго до появления клинической картины. Наиболее полно изучены доклинические стадии РА, для которого предложено выделять шесть фаз развития (см. таблицу) [15].

Фазы А, В и С — предклинические фазы риска, а фазы D и E — симптоматические, предшествующие развитию классифицируемого РА. Получены убедительные доказательства существования предклинического (бессимптомного) статуса системного аутоиммунитета, связанного с РА. У значительной части больных РА ассоциируется с аутоАТ к Fc-фрагменту IgG (РФ), а также к посттрансляционно модифицированным белкам/пептидам. К последним относят аутоАТ к АЦЦП, антитела к карбонилированным — (ACarPAs) и ацетилованным (AAPAs) белкам [16, 17]. Ретроспективные наблюдения показали, что у некоторых пациентов до возникновения симптомов воспалительного артрита длительно может выявляться серопозитивность по РФ и АЦЦП, т. е. они находятся в фазе С развития РА [18, 19]. Недавно это

ЛЕКЦИИ

Фазы развития РА (в модификации по [15])

Фаза	Дефиниция
A	Генетические факторы риска РА (связанные с полиморфизмом генов, регулирующих иммунный ответ)
B	Факторы риска окружающей среды (курение, загрязнение воздуха)
C	Системный аутоиммунитет, ассоциированный с РА (аутоАТ)
D	Симптомы без клинически выраженного артрита (артралгии, утренняя скованность)
E	Неклассифицируемый артрит (синовит)
F	Классифицируемый РА (эрозивный деструктивный артрит)

подтверждено и для AСarPAs [20]. Полагают, что эти аутоАТ появляются в среднем за 3–5 лет до первых суставных симптомов [21]. Таким образом, АТ к ряду пептидов могут служить биомаркерами у пациентов с предклинической фазой РА, т. е. у уже заболевших, но не имеющих клинических проявлений. Высокий уровень АЦЦП (≥ 3 верхних границ нормы) может быть более полезным для диагностики РА, а высокий уровень АЦЦП + позитивность по РФ (в плане чувствительности и специфичности) – для дифференцирования раннего РА от других САРЗ по сравнению с монопозитивностью или двойной позитивностью по этим показателям, но с низким уровнем позитивности по АЦЦП [22].

По данным проспективных исследований, при САРЗ иммунопатологические нарушения, связанные с потерей иммунологической толерантности к собственным антигенам и инициацией системного аутоиммунитета и воспаления, развиваются в среднем за 5 лет до появления первых клинических симптомов и характеризуются, помимо образования аутоАТ, снижением функциональной активности Т-регуляторных клеток, повышением уровня острофазовых белков и целого спектра про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста [23–26]. Прогрессирование заболевания и переход его в следующую фазу характеризуется дальнейшей потерей иммунологической толерантности и ускорением аутоиммунного процесса, что связано с расширением эпитопов, распознаваемых аутоАТ и сопровождается значительным увеличением концентрации, авидности, репертуара и патогенного потенциала аутоАТ, в частности АЦЦП и АНА [26, 27]. Расширение спектра аутоАТ в доклинической стадии предшествует ранней клинической манифестации заболевания. Так, при СКВ в доклинический период выявляются преимущественно АНА, антитела к Ro/La, АФЛ, а непосредственно перед появлением симптомов возрастает частота обнаружения АТ к двуспиральной ДНК (а-дсДНК), антигену Смита (а-Sm) и aРНП70 [28]. Доказано, что АНА, выявленные наиболее чувствительным методом непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) на клетках Нер², встречаются при САРЗ в большом числе случаев¹. Существует ряд доказательств, позволяющих рассматривать АНА как биологические маркеры САРЗ. Эти аутоАТ реагируют с разными клеточными компонентами, в первую очередь с ядерными (нуклеарными) белками, участвующими в процессах транскрипции, сплайсинге и клеточном делении. Каждое из САРЗ отличается особым

профилем аутоантигенов и, соответственно, аутоАТ. Благодаря чувствительности метода НИФ с его помощью можно выявить пул большинства АНА, циркулирующих в крови. В то же время специфичность метода низкая, поэтому для обнаружения специфических для заболевания аутоАТ используют дополнительные серологические исследования.

При СКВ повышение уровня АНА – важный признак иммунопатологических нарушений, который находят практически у всех больных при первом обращении к врачу. Известно, что

при СКВ частота выявления АНА составляет 98–99%, а других иммунологических нарушений – 78–85%. Поэтому позитивность по АНФ (метод НИФ) входит в классификационные критерии заболевания наряду с позитивностью по а-дсДНК, а-Sm и антикардиолипиновыми аутоАТ [29]. А-дсДНК – серологический маркер СКВ, исходно присутствующий у большинства пациентов (до 80%) и являющийся самым частым СКВ-специфическим классификационным критерием. Неспецифический, но важный серологический признак СКВ – гипокомплементемия, которая встречается при этом заболевании чаще, чем при других САРЗ (примерно в 50% случаев). Для сравнения: при ССД частота гипокомплементемии составляет 4–6%. Комбинация повышенного уровня а-дсДНК со сниженным уровнем комплемента может быть более специфичной для диагностики, чем каждый признак в отдельности. Как и при других САРЗ, при СКВ присутствие АНА и специфических аутоАТ предшествует появлению клинических симптомов [28, 30]. Это означает теоретическую возможность применения превентивных стратегий, в частности лечения в предклинической фазе, у лиц с высоким риском развития СКВ. Так, в ретроспективном исследовании было показано, что назначение лечения гидроксихлорохином до установления диагноза СКВ приводило к увеличению времени между появлением первых клинических симптомов и развернутой картины болезни [31].

Выяснено, что СКВ можно диагностировать раньше, чем это происходит в реальной практике. Известно, что за 5 лет до установления диагноза СКВ пациенты (n=1739) обращались к врачам общей практики в 2 раза чаще, чем лица контрольной группы (n=6956). В этот период у них уже присутствовали некоторые клинические проявления заболевания. Эти данные свидетельствуют о потенциальной возможности более ранней диагностики и сокращения «диагностического запаздывания» [32]. Объективные трудности ранней диагностики связаны с тем, что начальные симптомы СКВ в большинстве случаев неспецифичны и могут встречаться при других заболеваниях. Так, S. Ozbek и соавт. [33] показали, что среди первых проявлений СКВ наиболее частыми были артралгии (60%), а характерная «бабочка» наблюдалась только у 12% пациентов, но интервал между ее появлением и установлением диагноза был меньше, чем у больных с артралгиями. Среднее время между возникновением первого симптома СКВ и диагностикой болезни составляло 21,8±30,3 мес. В другом исследовании было отме-

¹При тестировании АНА методом НИФ их традиционно обозначают как антинуклеарный фактор (АНФ).

ЛЕКЦИИ

чено, что до диагноза СКВ 47% больных устанавливали другие диагнозы: РА, синдром хронической усталости и др. [34]. В практическом отношении важно, чтобы ревматологи и врачи общей практики проявляли настороженность в отношении пациентов с риском развития САРЗ [32]. В связи с этим крайне желательно проведение своевременного тестирования на АНФ у пациентов с ревматическими проявлениями.

В связи с неспецифичностью самых ранних симптомов СКВ продолжается поиск факторов риска ее развития, в первую очередь у лиц, позитивных по АНФ. Заметим, что АНА встречаются и у здоровых людей: частота их выявления с помощью метода НИФ составляет около 25% [35]. Для интерпретации результатов метода большое значение имеет титр АНА. Значительное повышение (позитивность) титров аутоАТ встречается редко, всего у 2,5% здоровых людей [35]. У большинства из них не находят аутоиммунных заболеваний, а риск их развития в будущем низкий [36, 37]. Об этом свидетельствует также низкая частота СКВ в общей популяции, которая не превышает 0,1% [38]. Это дает основание полагать, что наличие антиядерных аутоАТ у бессимптомных лиц не требует повторного тестирования и/или динамического наблюдения ревматолога, если нет других рисков развития заболевания. В настоящее время предпринимаются попытки создать модель прогнозирования риска развития СКВ, которая нуждается в дальнейшей оценке на практике [32].

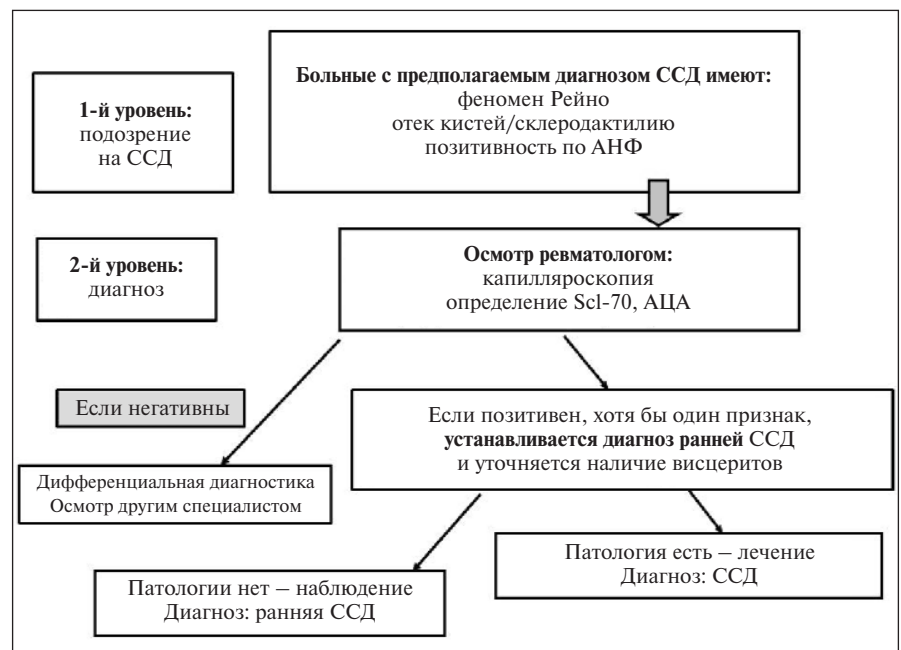
В отличие от СКВ, предклиническая диагностика ССД оказалась возможной и эффективной у пациентов с феноменом Рейно, который, как известно, встречается при ССД у 90–95% больных. Синдром Рейно часто наблюдается и при других САРЗ, том числе как первый симптом болезни. В основу предклинической диагностики ССД было положено сочетание первых клинических признаков и выявление характерных аутоАТ. У больных ССД частота обнаружения в крови повышенных титров АНФ составляет 87–95%. Специфические для ССД аутоАТ имеют «эксклюзивный» набор мишеней — узкий спектр растворимых ядерных белковых аутоантигенов, которые локализованы в ядрышках, хроматине и нуклеоплазме. Диагностическая специфичность этих аутоАТ по сравнению со здоровыми лицами и больными с другими САРЗ высока (90–99%). Известно, что из всех специфических аутоАТ (их более 10) примерно 85% приходится на антитела к центромерам (АЦА), антитела к топоизомеразе I (АТА) и антинуклеолярные антитела к рибонуклеопротеазе III (АРНКП-III) [39]. Важно, что специфические для ССД аутоАТ появляются уже на самых ранних ее стадиях — еще до развернутой клинической картины (в частности, при «изолированном» синдроме Рейно), поэтому их определение имеет диагностическое значение на всех этапах болезни, включая самый ранний (доклинический). Специальные исследования показали, что наличие АНФ и специфических склеродермических аутоАТ (АЦА, АРНКП-III и Th/To) является независимым предиктором развития ССД у лиц с фено-

меном Рейно [40]. У пациентов с феноменом Рейно, имеющих одновременно ССД-специфические аутоАТ и микроангиопатию (выявленную при капилляроскопическом исследовании), вероятность развития ССД повышена в 60 раз. При длительном наблюдении почти у 80% таких пациентов развивалась ССД. Напротив, отсутствие этих параметров практически исключает диагноз ССД у лиц с феноменом Рейно.

Предположить раннюю стадию ССД у лиц с феноменом Рейно следует также при появлении отека кистей, даже если отечность незначительна и возникает непостоянно, но сопровождается затруднением сжатия кисти и более выражена по утрам [41].

На основании этих данных был предложен алгоритм диагностики очень ранней (предклинической) стадии ССД [42], когда набор симптомов неспецифичен и оценка по классификационным критериям ССД [43] не позволяет подтвердить диагноз (см. рисунок).

Согласно этому алгоритму, подозрение на раннюю ССД должно возникнуть у врача любой специальности, если при осмотре (или в анамнезе) у больного имеется феномен Рейно, особенно в сочетании с отечностью кистей. Выявление этих предикторов *на первой ступени диагностики* служит основанием для направления пациента на консультацию к ревматологу, хорошо знающему клинику системного склероза. Ревматолог решает вопрос о назначении обследования *на второй ступени диагностики*, включающей капилляроскопию (выявляющую расширенные капилляры, уменьшение числа капилляров и другие типичные признаки склеродермической микроангиопатии) и определение диагностического уровня АТА (Scl-70), АЦА и/или АРНКП-III. При обнаружении как минимум одного из этих предикторов ССД пациенту с синдромом Рейно и/или отечностью кистей устанавливают диагноз очень раннего прогрессирующего системного склероза, и он подлежит обязательному наблюдению у ревматолога. Такому больному ревматолог назначает дополнительные исследования: компьютерную томографию



Алгоритм ранней диагностики ССД у лиц с феноменом Рейно [42]

ЛЕКЦИИ

органов грудной клетки (для исключения интерстициального поражения легких), функциональные легочные тесты (для выявления рестриктивных нарушений), определение диффузионной способности легких (для изучения легочной функции), манометрию пищевода (для оценки тонуса нижнего сфинктера пищевода и рефлюкса) или рентгенографию пищевода (для обнаружения гипотонии пищевода), электрокардиографию и эхокардиографию (для уточнения кардиальной патологии, в том числе легочной гипертензии). Выявление характерных поражений внутренних органов означает, что пациент находится уже не в предклинической, а в более продвинутой стадии болезни и диагноз ССД может стать вполне определенным. В этих случаях решается вопрос о соответствующей терапии согласно существующим рекомендациям [44]. При отсутствии клинических проявлений ССД осуществляются наблюдение пациентов с синдромом Рейно и ежегодное обследование для оценки возможного прогрессирования заболевания.

Продукция одного типа специфических для ССД аутоАТ является индивидуальной для каждого пациента, и у одного больного очень редко находят два и более типа аутоАТ, характерных для ССД [45]. Каждое из известных аутоАТ в отдельности обнаруживается у небольшого числа больных с определенной клинической картиной, характером течения ССД, прогнозом и имеет определенные генетические ассоциации. Например, при позитивности по АТА чаще имеются диффузная форма болезни, острое начало и быстро прогрессирующее течение, раннее вовлечение внутренних органов с частым интерстициальным поражением легких. Напротив, при повышенном уровне АЦА отмечаются лимитированное поражение кожи, относительно благоприятное хроническое течение, но более частое развитие легочной артериальной гипертензии. У больных с АРНКП-III повышен риск возникновения острого склеродермического криза, но редко наблюдается выраженное поражение паренхимы легких.

Таким образом, профиль аутоАТ при ССД имеет четкие фенотипические ассоциации, т. е. «склеродермические»

аутоАТ относятся к серологическим маркерам определенных клинических симптомокомплексов. Хорошо изучена ассоциация между типом аутоАТ, характером органических осложнений и выживаемостью. АутоАТ являются более строгими предикторами выраженности и исхода висцеритов, чем распространенность и тяжесть кадиального признака болезни — поражения кожи. При изучении исходов ССД было показано, что летальность от всех причин за 15 лет различалась у больных с разными типами аутоАТ. Так, у носителей АТА она составила 57%, АЦА — 78%, анти-UIRNP — 78% и АРНКП-III — 93% [46]. К настоящему времени накоплены убедительные доказательства того, что специфические для ССД аутоАТ относятся к предикторам ее течения и исхода. Эти четкие ассоциации позволяют рассматривать данные аутоАТ как биологические маркеры ССД и делают их определение незаменимым не только для ранней диагностики, но и для своевременной оценки течения и прогноза болезни.

При общем сходстве основных патогенетических механизмов системные аутоиммунные заболевания имеют яркие «индивидуальные» черты. В результате иммунопатологических нарушений и системного воспаления при каждом САРЗ появляются специфические медиаторы или ряд медиаторов, которые связаны с характерными клиническими проявлениями, а также с активностью и прогрессированием болезни. АутоАТ, циркулирующие при САРЗ, представляют собой только один вид биомаркеров, однако имеют важное значение для ранней диагностики — их выявление и правильная интерпретация позволяют не только оценить риск развития болезни у бессимптомных пациентов, но и установить правильный диагноз. Обнаружение аутоАТ на доклинической или ранней стадии САРЗ, когда иммунопатологические нарушения еще не достигли грубого или необратимого характера, может быть одним из существенных аргументов при выборе правильной тактики ведения больного, направленной на подавление прогрессирующего деструктивного поражения органов и тканей и достижение ремиссии [26, 47].

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГОЭТАР-Медиа; 2008. С. 290-331. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noye rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GOETAR-Media; 2008. P. 290-331.]
2. Wahren-Herlenius M, Dorner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013 Aug 31; 382(9894):819-31. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60954-X.
3. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):797-808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3.
4. Alarcon GS, Williams GV, Singer JZ, et al. Early undifferentiated connective tissue disease. I. Early clinical manifestation in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of well established connective tissue disease. *J Rheumatol*. 1991 Sep;18(9):1332-9.
5. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, et al. The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis. *J Rheumatol*. 1994 Nov;21(11):2046-51.
6. Faurischou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1563-9.
7. Ciruelo E, De la Cruz J, Lopez I, Gomez-Reino JJ. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 1996 Dec; 39(12):2028-34.
8. Doria A, Rinaldi S, Ermani M, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2006 Aug;119(8):700-6.
9. 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.
10. Faurischou M, Dreyer L, Kamper AL, et al. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6): 873-80. doi: 10.1002/acr.20116.
11. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghan JG, et al. Improved survival in systemic sclerosis in associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM*. 2010 Feb;103(2):109-15. doi: 10.1093/qjmed/hcp174. Epub 2009 Dec 4.
12. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan;66(1):34-45. Epub 2006 Jan 5.
13. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan;66(1):34-45. Epub 2006 Jan 5.
14. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических забо-

ЛЕКЦИИ

- леваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):324–38.
- [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: role of molecular and cellular biomarkers. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):324–38. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338
15. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):638–41. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200990. Epub 2012 Mar 2.
16. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Oct 18; 108(42):17372–7. doi: 10.1073/pnas.1114465108. Epub 2011 Oct 10.
17. Juarez M, Bang H, Hammar F, et al. Identification of novel antiacetylated vimentin antibodies in patients with early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1099–107. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206785. Epub 2015 Jul 9.
18. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct;48(10):2741–9.
19. Nielsen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):380–6.
20. Gan RW, Trouw LA, Shi J, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present prior to rheumatoid arthritis and are associated with its future diagnosis. *J Rheumatol*. 2015 Apr;42(4):572–9. doi: 10.3899/jrheum.140767. Epub 2015 Jan 15.
21. Deane KD, Norris JM, Holers VM. Preclinical rheumatoid arthritis: identification, evaluation, and future directions for investigation. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 May;36(2):213–41. doi: 10.1016/j.rdc.2010.02.001.
22. Giacomelli R, Afeltrab A, Alunnoc A. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis. *Autoimmun Rev*. 2019 Jan;18(1):93–106. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.003. Epub 2018 Nov 5.
23. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205–19. doi: 10.1056/NEJMr1004965.
24. Bizzaro N, Tozzoli R, Shoenfeld Y. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheum*. 2007 Jun; 56(6):1736–44.
25. Jonsson R, Theander E, Sjostrom B, et al. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjogren syndrome. *JAMA*. 2013 Nov 6;310(17):1854–5. doi: 10.1001/jama.2013.278448.
26. Deane KD, El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Apr;10(4):212–28. doi: 10.1038/nrrheum.2014.6. Epub 2014 Feb 11.
27. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimmun Rev*. 2015 Jun;14(6):555–63. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.017. Epub 2015 Feb 3.
28. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003 Oct 16;349(16):1526–33.
29. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677–86. doi: 10.1002/art.34473.
30. Heinen LD, McClain MT, Merrill J, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2344–51.
31. James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, et al. Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(6):401–9.
32. Rees F, Doherty M, Lanyon P, et al. Early Clinical Features in Systemic Lupus Erythematosus: Can They Be Used to Achieve Earlier Diagnosis? A Risk Prediction Model. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Jun;69(6):833–841. doi: 10.1002/acr.23021. Epub 2017 May 8.
33. Ozbek S, Sert M, Paydas S, Soy M. Delay in the diagnosis of SLE: the importance of arthritis/arthritis as the initial symptom. *Acta Med Okayama*. 2003 Aug;57(4):187–90.
34. Morgan C, Bland AR, Maker C, et al. Individuals living with lupus: findings from the LUPUS UK Members Survey 2014. *Lupus*. 2018;27(4):681–7.
35. Wandstrat A, Carr-Johnson F, Branch V, et al. Autoantibody profiling to identify individuals at risk for systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2006 Nov;27(3):153–60. Epub 2006 Oct 17.
36. Pisetsky DS, Lipsky PE. The Role of ANA Determinations in Classification Criteria for SLE. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Mar 26. doi: 10.1002/acr.23559. [Epub ahead of print].
37. Li QZ, Karp DR, Quan J, et al. Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Res Ther*. 2011 Mar 2;13(2):R38. doi: 10.1186/ar3271.
38. Chakravarty E, Bush T, Manzi S, et al. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun;56(6):2092–4.
39. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*. 2010 Jan;37(1):42–53. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x.
40. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec;58(12):3902–12. doi: 10.1002/art.24038.
41. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec; 73(12):2087–93. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203716. Epub 2013 Aug 12.
42. Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. EUSTAR Group. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):476–81. doi: 10.1136/ard.2010.136929. Epub 2010 Nov 15.
43. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737–47. doi: 10.1002/art.38098. Epub 2013 Oct 3.
44. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1327–1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909. Epub 2016 Nov 9.
45. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86–99. [Anan'eva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic sclerosis: 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
46. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Feb;6(2):112–6. doi: 10.1038/nrrheum.2009.238.
47. Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther*. 2015 Aug 3;17:181. doi: 10.1186/s13075-015-0707-1.

Поступила 20.02.2019

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

Смешанное заболевание соединительной ткани

Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П.

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

Смешанное заболевание соединительной ткани (СМЗСТ; синдром Шарпа) — редкое системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся сочетанием отдельных признаков системной красной волчанки, системной склеродермии, ревматоидного артрита, полимиозита с наличием антител к растворимому ядерному рибонуклеопротеину (анти-U1-РНП) в высоких титрах. К наиболее частым клиническим проявлениям СМЗСТ относят феномен Рейно, отек кистей, мышечную слабость, артралгии/артриты, гипотонию пищевода. Течение заболевания преимущественно доброкачественное, однако имеются случаи тяжелого течения с поражением легких, почек, сердечно-сосудистой системы и ЦНС. Плохой прогноз и наибольшая смертность связаны с легочной артериальной гипертензией. Диагностика СМЗСТ затруднена в связи с отсутствием унифицированных диагностических критериев и специфических проявлений в дебюте заболевания. Кроме того, не существует общепринятых рекомендаций по лечению СМЗСТ. В статье рассмотрены современные представления о СМЗСТ: имеющиеся критерии диагностики, клинические и иммунологические особенности, лечение.

Ключевые слова: смешанное заболевание соединительной ткани; анти-U1-РНП; перекрестный синдром.

Контакты: Лидия Петровна Ананьева; lpna@yandex.ru

Для ссылки: Шаяхметова РУ, Ананьева ЛП. Смешанное заболевание соединительной ткани. Современная ревматология. 2019;13(1):11–18.

Mixed connective tissue disease

Shayakhmetova R.U., Ananyeva L.P.

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

Mixed connective tissue disease (MCTD), also known as Sharp's syndrome, is a rare systemic connective tissue disorder that characterized by a combination of some features of systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, rheumatoid arthritis, polymyositis with the presence of antibodies to soluble nuclear ribonucleoprotein (anti-U1-RNP) in high titers. The most common clinical manifestations of MCTD include Raynaud's phenomenon, hand edema, muscle weakness, arthralgia/arthritis, and esophageal hypotonia. The course of the disease is mostly benign; however, there are severe cases with damage to the lung, kidneys, cardiovascular system and central nervous system. Poor prognosis and the highest mortality rate are associated with pulmonary hypertension. The diagnosis of MCTD is difficult due to the absence of unified diagnostic criteria and lack of specific manifestations at the onset of the disease. Furthermore, there are no generally accepted guidelines for MCTD treatment.

The paper considers the modern concepts of MCTD, its current diagnostic criteria, clinical and immunological features, and treatment.

Keywords: mixed connective tissue disease; anti-U1-RNP; overlap syndrome.

Contact: Lidia Petrovna Ananyeva; lpna@yandex.ru

For reference: Shayakhmetova RU, Ananyeva LP. Mixed connective tissue disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):11–18.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-11-18

Терминология

- Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) — гетерогенная группа иммуновоспалительных болезней человека, включающая ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), синдром Шёгрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ; полимиозит — ПМ/дерматомиозит — ДМ), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АЦЦП) [1].
- Перекрестный синдром (overlap-синдром) — сочетание у больного двух и более САРЗ, каждое из которых соответствует своим критериям (ССД/РА, ССД/ПМ, СКВ/ССД, СКВ/РА и др.). При этом проявления САРЗ могут развиваться как одновременно, так и последовательно. Могут обнаруживаться характерные иммунологические изменения: анти-PM-Scl — миозит + феномен Рейно + артриты; антитела к Jo-1 — миозит + артрит + поражение легких; сочетание анти-Ro/SS-A (aRo), анти-La/SS-B (aLa), ревматоидный фактор (РФ) и АЦЦП — РА + СШ [2].
- Смешанное заболевание соединительной ткани (СМЗСТ) — хроническое аутоиммунное заболевание, при котором наблюдаются наличие высокого титра антител к растворимому ядерному рибонуклеопротеину (анти-U1-РНП) и сочетание проявлений двух и более САРЗ (СКВ, ССД, РА, ПМ) [3–5].
- Недифференцированное заболевание соединительной ткани (НЗСТ) — характеризуется наличием признаков аутоиммунного заболевания соединительной ткани (феномен Рейно, артралгии, миалгии), но при этом клиническая картина не соответствует ни одним диагностическим или классификационным критериям определенной нозологической единицы. Часто выявляется антинуклеарный фактор (АНФ) и в то же время отсутствуют специфические антиядерные антитела. По мнению большинства исследователей, НЗСТ представляет собой раннюю стадию САРЗ [2].

ЛЕКЦИИ

Введение

Многие клинические признаки и симптомы, как и лабораторные показатели, неспецифичны для конкретного ревматического заболевания и могут встречаться при различных нозологических единицах. Они включают феномен Рейно, артрит, интерстициальное поражение легких (ИПЛ) и васкулит мелких сосудов, а также наличие АНФ, РФ, аRo и aLa. Только некоторые клинические проявления, такие как склеродактилия, ревматоидные узелки, гелиотропная сыпь, и некоторые биомаркеры, включающие АЦЦП при РА, анти-Sm и анти-dsDNA при СКВ, антитела к топоизомеразе I (Scl-70) и антицентромерные антитела (АЦА) при диффузной и лимитированной ССД, имеют высокую специфичность для представленных заболеваний [6–8]. Известно, что около 20% пациентов ревматологических центров не имеют конкретного ревматологического диагноза или у них наблюдаются черты двух и более ревматических заболеваний и они курируются с диагнозами НЗСТ, перекрестный синдром или СМЗСТ [9]. Все три патологии: СМЗСТ, перекрестный синдром и НЗСТ трудны для диагностики и лечения, что обусловлено неспецифичностью клинической картины в дебюте заболевания, отсутствием его общепринятых критериев и рекомендаций по терапии. В настоящей статье рассмотрены современные представления о СМЗСТ.

СМЗСТ (синдром Шарпа) – своеобразный клинко-иммунологический синдром системного поражения соединительной ткани воспалительного характера, проявляющийся сочетанием отдельных признаков СКВ, ССД, РА, ПМ с наличием антител к анти-U1-РНП в высоких титрах, с доброкачественным течением [3]. В более поздних работах было показано вовлечение внутренних органов [4]. СМЗСТ – редкое заболевание, его частота составляет 1,9–3,8 на 100 тыс. населения [5, 10]. Чаще болеют женщины, по данным разных авторов, соотношение женщин и мужчин колеблется от 3:1 до 16:1. Заболевание развивается преимущественно в 28–48 лет (пик заболеваемости приходится на 40 лет), но может манифестировать в любом возрасте, в том числе в детском и юношеском [11].

В 1972 г. G.C. Sharp и соавт. [3] впервые описали и выделили как самостоятельное заболевание соединительной ткани симптомокомплекс, имеющий черты СКВ, ССД и ПМ в сочетании с высоким титром антител к белковым компонентам анти-U1-РНП. Авторы расценивали СМЗСТ как самостоятельное заболевание на основании не только своеобразия клинических проявлений, но и высокого титра анти-U1-РНП, считая этот признак специфическим серологическим проявлением, по сути – иммунологическим маркером. Особенности СМЗСТ были отсутствие васкулита и поражений ЦНС, легких, почек, а также доброкачественное течение и высокая эффективность малых доз глюкокортикоидов (ГК) [3]. Однако в дальнейшем было описано более тяжелое течение с вовлечением внутренних органов – легких, сердца, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в меньшей степени ЦНС и почек [12–18]. Неблагоприятный прогноз и высокая смертность при СМЗСТ связаны с поражением легких, в первую очередь с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [13, 19, 20].

В отечественной литературе проблема СМЗСТ освещена мало. В 1984 г. С.М. Ивановой под руководством проф. А.И. Сперанского была выполнена диссертация «Клинко-иммунологические особенности диффузных болезней соединительной ткани с антителами к экстрагируемым ядерным

антигенам» [21]. В этой работе обсуждался вопрос о возможности нозологического выделения СМЗСТ, уточнения его клинических и серологических критериев. На основании совместных исследований с Институтом ревматологии госпиталя Кошен в Париже были уточнены клинко-иммунологические признаки СМЗСТ, показана системность патологического процесса (описано поражение легких, серозных оболочек, почек, ЦНС и периферической нервной системы). Основные признаки СМЗСТ включали в себя: артралгии/артрит, диффузный отек кисти, синдром Рейно, анти-U1-РНП, АНФ крапчатого типа свечения, гипергаммаглобулинемию. К неблагоприятным признакам течения СМЗСТ, указывающим на вовлечение жизненно важных органов, были отнесены: снижение гемолитической активности комплемента, появление анти-dsDNA, анти-Sm, гипогаммаглобулинемия. В динамике были отмечены снижение титров АНФ, анти-U1-РНП, однако характерной особенностью являлось наличие постоянной иммунологической активности болезни независимо от клинически наблюдаемой активности или ремиссии.

До настоящего времени нет единого мнения о существовании СМЗСТ как самостоятельной нозологической единицы. Некоторые специалисты сомневаются в реальности такого заболевания [22, 23], другие утверждают, что СМЗСТ – это один из вариантов перекрестного синдрома либо ранняя (транзиторная) стадия одного из САРЗ. В любом случае, четкая дефиниция заболевания отсутствует. В пользу выделения данной патологии как самостоятельной нозологической единицы свидетельствуют ассоциация СМЗСТ с HLA-DR1, HLA-DR4 и в меньшей степени с HLA-DR2 [5, 24], наличие высоких титров U1-РНП IgG-антител, своеобразная клиническая картина с доброкачественным течением, высокая смертность от ЛАГ (по сравнению с другими заболеваниями соединительной ткани) [25], хороший ответ на терапию ГК, относительно благоприятный прогноз.

В то же время можно привести ряд аргументов против этой концепции. Большинство пациентов с диагнозом СМЗСТ удовлетворяют критериям другого заболевания соединительной ткани (СКВ, ССД, ПМ/ДМ, РА, СШ) [26]. До сих пор не удалось создать общепринятых критериев СМЗСТ, хотя некоторые из имеющихся критериев обладают высокой специфичностью [27]. Начальные представления о СМЗСТ как об относительно доброкачественном заболевании без серьезного вовлечения жизненно важных органов, хорошо поддающемся терапии низкими дозами ГК, не нашли подтверждения в более поздних исследованиях [4].

Как показывают данные литературы, в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по диагностике и лечению данной группы пациентов [27]. Европейская группа ERN-ReCONNECT по СМЗСТ считает необходимым создание конкретных рекомендаций для этого заболевания. Были предложены три основные цели для подготовки клинических рекомендаций по ведению больных СМЗСТ.

1. Разработка единых критериев заболевания. Сегодня известно четыре варианта критериев, однако нет единого мнения об их преимуществах. Без стандартизации и утверждения единых критериев заболевания соглашение о наличии СМЗСТ как самостоятельной нозологии невозможно. Классификационные критерии будут способствовать формированию реестров пациентов со СМЗСТ, что позволит оценить течение и прогноз заболевания. Создание общепринятых критериев также позволит оценить роль биомар-

ЛЕКЦИИ

Таблица 1. Критерии СМЗСТ G.C. Sharp (1987)

Большие критерии	Малые критерии
1. Миозит (тяжелый) 2. Поражение легких (ДСЛ <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 анти-Sm	1. Алопеция 2. Лейкопения 3. Анемия 4. Тромбоцитопения 5. Плеврит 6. Перикардит 7. Артрит 8. Невралгия тройничного нерва 9. Скуловая сыпь 10. Миозит (легкий) 11. Отек кистей в анамнезе

Примечание. ДСЛ — диффузионная способность легких.

Таблица 2. Критерии СМЗСТ D. Alarcon-Segovia (1987)

Клинические критерии	Серологический критерий (обязательный)
1. Отек кистей 2. Склеродактилия с/без проксимальной склеродермии 3. Синдром Рейно 4. Миозит (лабораторно или гистологически подтвержденный) 5. Синовит	Анти-U1-РНП-антитела >1:1600, крапчатое свечение (реакция гемагглютинации)

Таблица 3. Критерии СМЗСТ R. Kasukawa (1987)

Серологический критерий (обязательный)	Общие критерии	Симптомы СКВ, ССД и ПМ
Анти-U1-РНП	1. Синдром Рейно 2. Отек пальцев кистей	СКВ 1. Полиартрит 2. Лимфоаденопатия 3. Скуловая сыпь 4. Серозит 5. Лейкопения и/или тромбоцитопения ССД 1. Склеродактилия 2. Легочный фиброз, снижение ЖЕЛ <80% и/или DLCO <70% 3. Гипомобильность или дилатация пищевода ПМ 1. Слабость мышц 2. Повышение уровня мышечных ферментов 3. Изменения по данным электромиографии

Примечание. ЖЕЛ — жизненная емкость легких.

Таблица 4. Критерии СМЗСТ M.F. Kahn (1991)

Клинические критерии	Серологический критерий (обязательный)
1. Синдром Рейно (обязательный) 2. Отек кистей 3. Миозит 4. Синовит	Высокие титры анти-U1-РНП, соответствующие АНА >1:2000, крапчатое свечение

Примечание. АНА — антиядерные антитела.

жении у таких пациентов жизненно важных органов и систем, особенно легких (ИПЛ и ЛАГ). Создание индексов активности СМЗСТ будет способствовать улучшению понимания его течения и прогноза, а также ведения больных.

3. **Рекомендации по лечению.** Нет общепринятых рекомендаций по применению ГК и иммуносупрессивной терапии при СМЗСТ. При лечении таких пациентов используют опыт терапии других САРЗ. В целом группа ERN-ReCONNET по СМЗСТ согласна с необходимостью создания рекомендаций по лечению, основанных на практических данных, в то же время подчеркивается необходимость проведения клинических испытаний с участием специалистов из разных стран.

Критерии заболевания

На сегодняшний день предложено четыре варианта критериев СМЗСТ: критерии G.C. Sharp, D. Alarcon-Segovia, M.F. Kahn и R. Kasukawa и соавт. [28–31], однако до сих пор ни один из них не является общепринятым. Только два из четырех вариантов имеющихся критериев регулярно использовались в научных целях для оценки взрослой популяции, — критерии D. Alarcon-Segovia и R. Kasukawa [32–35]. Критерии G.C. Sharp включают в себя 5 больших и 11 малых признаков и, в отличие от трех других вариантов, не требуют обязательного наличия высокого титра анти-U1-РНП для установления диагноза. Критерии D. Alarcon-Segovia содержат 5 клинических признаков в сочетании с высоким титром анти-U1-РНП. Диагноз СМЗСТ устанавливают при наличии ≥3 клинических критериев (если имеются 1–3 признака, необходима дифференциальная диагностика с ССД) в сочетании с серологическим признаком. Критерии R. Kasukawa включают 2 общих клинических критерия и определенные признаки СКВ, ССД, ПМ. Для установления диагноза необходимо наличие ≥1 общего критерия, ≥1 проявления из ≥2 из представленных групп заболеваний соединительной ткани (СКВ, ССД, ПМ) в сочетании с серологическими изменениями. Критерии M.F. Kahn схожи с критериями D. Alarcon-Segovia. В отличие от последних, они включают 4 клинических признака. Диагноз устанавливают при наличии ≥2 клинических проявлений (2–4) в сочетании с серологическими изменениями и синдромом Рейно (табл. 1–4).

кером, в частности диагностическое/прогностическое значение анти-U1 РНП.

2. **Создание индексов активности СМЗСТ.** Как отмечалось выше, первоначально СМЗСТ рассматривалось как заболевание с доброкачественным течением и хорошим прогнозом, однако в последующем появились данные о пора-

жении у таких пациентов жизненно важных органов и систем, особенно легких (ИПЛ и ЛАГ). Создание индексов активности СМЗСТ будет способствовать улучшению понимания его течения и прогноза, а также ведения больных.

ЛЕКЦИИ

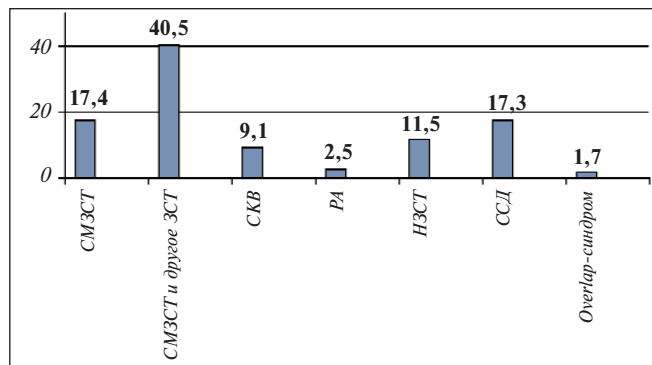


Рис. 1. Соответствие больных СМЗСТ критериям САРЗ через 8 лет наблюдения (адаптировано из [26]).
ЗСТ — заболевание соединительной ткани

По данным S. Cappelli и соавт. [26], критерии R. Kasukawa оказались более чувствительными (75%) по сравнению с критериями D. Alarcon-Segovia (73%) и G.C. Sharp (42%). В этом исследовании участвовал 161 пациент с первоначальным диагнозом СМЗСТ, который не отвечал критериям других заболеваний соединительной ткани. Средняя длительность заболевания составляла 6–8 лет (1–31 год). Соотношение женщин:мужчин — 11:1. После 8 лет болезни 57,9% пациентов по-прежнему удовлетворяли критериям СМЗСТ R. Kasukawa, у 17,3% пациентов заболевание эволюционировало в ССД, у 9,1% — в СКВ, у 2,5% — в РА, у 11,5% оно было классифицировано как НЗСТ и у 1,7% — как перекрестный синдром (рис. 1).

Через 10 лет наблюдения критериям ССД удовлетворяли 32,5% пациентов с первоначальным диагнозом СМЗСТ по критериям R. Kasukawa, 43% — по критериям D. Alarcon-Segovia и 42% — по критериям G.C. Sharp, но лишь 17% пациентов, изначально отвечавших критериям R. Kasukawa и D. Alarcon-Segovia и 13% — критериям G.C. Sharp, соответствовали классификационным критериям только ССД. 24% пациентов с диагнозом СМЗСТ по R. Kasukawa, 34,5% — по D. Alarcon-Segovia и 34% — по G.C. Sharp удовлетворяли критериям СКВ, но около 6–9% из них не отвечали критериям другого заболевания соединительной ткани, кроме СКВ. Критериям РА удовлетворяли 16% пациентов, классифицированных по критериям R. Kasukawa, 23,5% — по критериям D. Alarcon-Segovia и 16,5% — по критериям G.C. Sharp, но малое количество из них отвечало критериям только РА. При этом некоторые исследователи утверждают, что несоответствие критериям СМЗСТ с течением времени вызвано положительным ответом на лечение и не исключает этого диагноза, тогда как другие считают СМЗСТ ранней стадией одного из системных заболеваний соединительной ткани [3, 10].

Иммунологические особенности

Наличие анти-U1-РНП является характерной чертой СМЗСТ и обязательным критерием для установления диагноза. У пациентов с высокими титрами анти-U1-РНП без

критериев СМЗСТ или других определенных заболеваний соединительной ткани, как правило, наблюдается развитие СМЗСТ в течение 2 лет. Патогенетическая роль анти-U1-РНП не доказана. Антитела к U1-РНП направлены против молекулы U1-snRNP (один из основных компонентов сплайсосомы), что связано с тремя белками — U1-A, U1-C и U1-70K (рис. 2).

Все эти аутоантигены могут взаимодействовать с анти-U1-РНП-специфическими антителами. P.G. Vlachoyiannopoulos и соавт. [36] показали, что анти-U1-РНП IgG-изотип может характеризовать СМЗСТ, тогда как IgM-изотип — больных СКВ, хотя и тот и другой изотипы могут быть обнаружены при обоих заболеваниях. В проводимых исследованиях у 94% пациентов со СМЗСТ и только 20% с СКВ выявлены антитела к U1-A-белку.

Не только анти-U1-РНП обнаруживаются в сыворотке крови пациентов со СМЗСТ. У этих больных выявляются также aRo, анти-Sm и анти-dsDNA. Антикардиолипиновые ан-

титела (АКЛ) присутствуют примерно у 15% пациентов, что реже, чем у пациентов с СКВ [36, 37]. АКЛ были связаны с наличием ЛАГ у больных со СМЗСТ, но не с тромботическими событиями или другими проявлениями АФС. Это может быть объяснено низкими титрами IgG-антител с преобладанием IgM-изотипа по сравнению с АФС.

В работах зарубежных авторов было показано, что у большинства пациентов длительно сохранялась позитивность по анти-U1-РНП: у 100% больных при первом визите по сравнению с 91% через 10 лет [26]. Кроме того, позитивность по другим аутоантителам также сохранялась практически без изменений как в начале исследования, так и через 10 лет (анти-Sm: 16% против 17% пациентов в 2008 г.; анти-dsDNA: 20%

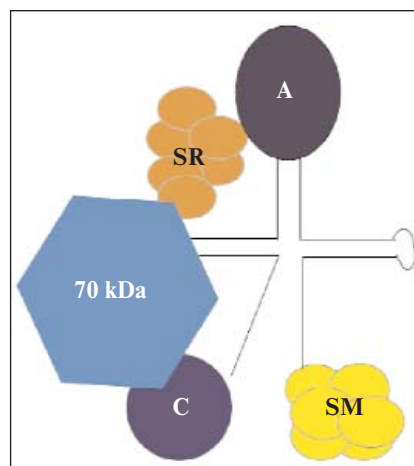


Рис. 2. Комплекс U1 малого ядерного РНП (U1-snRNP; адаптировано из [5])

против 18,5% пациентов; анти-Scl-70: 13% против 16% пациентов; АЦА: 3,5% против 4% пациентов). Наличие анти-dsDNA было связано с эволюцией заболевания в СКВ.

Присутствие различных аутоантител служило предиктором вовлечения внутренних органов или указывало на уже имеющееся поражение внутренних органов (рис. 3): анти-Sm — на поражение почек, aRo — нервной системы и легких, анти-Scl-70 — пищевода, АЦА ассоциировались с наличием склеродактилии, анти-dsDNA и aRo — серозита. Также было замечено, что у пациентов со склеродактилией и гипопункцией или дилатацией пищевода в дальнейшем развивалась ССД. Других ассоциаций не выявлено [26]. Пять пациентов умерли: вследствие легочной гипертензии — 3, почечного криза — 1 и гепатоцеллюлярной карциномы — 1.

Интересно, что P. Szodora и соавт. [38], наблюдавшие пациентов со СМЗСТ в течение 30 лет, выделили три клинических варианта заболевания: 1) с наличием ЛАГ и тромботических явлений; 2) с ИПЛ, миозитом и гипотонией пищевода; 3) с вовлечением суставов. На основании этого исследования также были показаны важность не только наличия анти-U1-РНП, но и присутствие других серологических маркеров. Так, антитела к эндотелиальным клеткам и АКЛ ассоциировались с тяжелыми сосудистыми поражениями

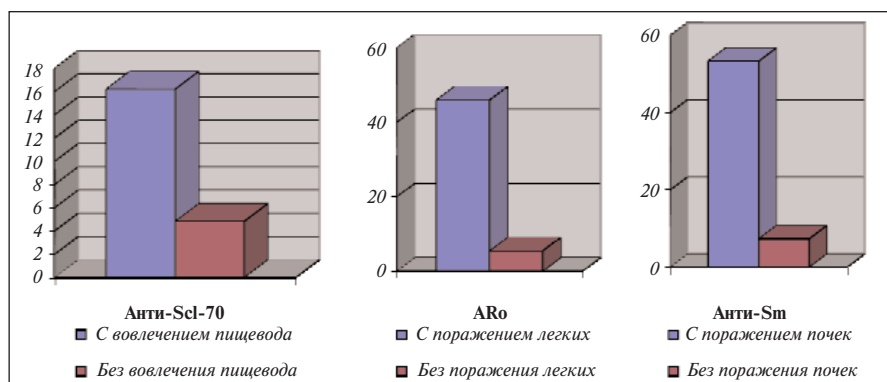


Рис. 3. Ассоциация различных антител при СМЗСТ с вовлечением внутренних органов [26]

(ЛАГ), тогда как сочетание анти-U1-РНП и АЦЦП имело значение для развития эрозивного артрита. Формирование иммунных комплексов и компонентов комплемента было связано с ИПЛ и миоцитом.

Клинические проявления

Сосудистые нарушения. Феномен Рейно появляется примерно у 75–90% больных и может опережать другие клинические признаки на несколько месяцев или лет. У 70–93% больных развивается отек кистей [39]. У части пациентов наблюдается склеродактилия, кроме того, могут встречаться такие характерные для ССД проявления, как уплотнение кожи лица, дигитальные язвочки и дигитальные некрозы, телеангиэктазии, гипо- и гиперпигментация [5, 40].

При капилляроскопии выявляются изменения, более типичные для ССД, чем для СКВ [41]. В ряде случаев могут присутствовать специфические клинические проявления СКВ – эритематозная сыпь, фоточувствительность [5, 40, 42]. Реже встречаются кожные симптомы в виде алопеции, сетчатого ливедо, язв в полости рта и в области гениталий, сухости во рту и глазах [39, 40]. Кроме того, описаны случаи АНЦА-ассоциированного васкулита [43].

Поражение суставов и мышц. Вовлечение суставов является ранним и частым симптомом СМЗСТ, наличие артритов включено во все критерии СМЗСТ. Полиартралгии и/или артриты наблюдаются приблизительно у 60–70% пациентов [33]. Поражение суставов варьируется от минимальных артралгий, артритов малых и крупных суставов, эрозий, типичных для РА, до мутилирующего артрита. У 40–90% больных отмечается вовлечение мышц [42]. Миозит также включен во все критерии СМЗСТ. Однако нет специфических различий с мышечным синдромом при других заболеваниях соединительной ткани. При электронной микроскопии выявляется воспалительная миопатия, при гистологическом исследовании – миозит, напоминающий таковой у пациентов с ПМ или СКВ, но сопровождающийся менее выраженным повреждением. Наличие анти-U1-РНП у пациентов с миозитом ассоциируется с применением меньших доз ГК и лучшим ответом на терапию [2].

Поражение легких. В нескольких небольших исследованиях было показано, что легочные нарушения являются одним из наиболее серьезных проявлений СМЗСТ [35]. Патология легких обнаруживается у 85% пациентов. Хотя были описаны различные проявления (фиброз, ИПЛ [44] и ЛАГ

[35]), большинство из них протекает бессимптомно. Наиболее часто встречается ЛАГ, причины которой разнообразны. Так, помимо ЛАГ, повышение давления в легочной артерии может быть вызвано хроническим тромбоэмболизмом, веноокклюзионной болезнью, дисфункцией диафрагмы, миокардитом, дисфункцией левого желудочка (как диастолической, так и систолической), поражением клапанов сердца (по типу эндокардита Либмана–Сакса), легочным васкулитом, а также гипоксией на фоне прогрессирования ИПЛ. При СМЗСТ частота ЛАГ составляет 1–75% (в среднем

25%) в зависимости от критериев диагностики [19, 39, 45]. Клинической особенностью считают частое сочетание ЛАГ с перикардитом. К факторам риска ЛАГ при СМЗСТ относят: феномен Рейно, более тяжелые общие органнотические поражения, прогрессирующее снижение диффузионной способности легких, а также циркуляцию АКЛ и антител к β_2 -гликопротеину 1, антиэндотелиальных аутоантител, повышение уровня В-типа натрийуретического пептида, сыровоточного уровня интерлейкина (ИЛ) 6, тромбомодулина, фактора Виллебранда, выявление анти-U1-РНП в очень высоких титрах. Вероятно, у части больных ЛАГ может быть связана с тромбоэмболической болезнью. Частота артериальных тромбозов у больных СМЗСТ составляет около 6%, а венозных – 20% [38]. У пациентов с тромбозами часто выявляются АКЛ и антиэндотелиальные аутоантитела, что свидетельствует о возможных общих механизмах сосудистых тромбозов разной локализации. Считают, что более выраженные воспаление, эндотелиальная дисфункция и нарушение регуляции ангиогенеза могут объяснять и худший прогноз СМЗСТ по сравнению с идиопатической ЛАГ. В проспективных исследованиях было обнаружено, что ЛАГ и застойная сердечная недостаточность, как и инфекции, являются наиболее частыми причинами смерти этих больных. Так, смертность от ЛАГ у больных со СМЗСТ составила примерно 50%, что в несколько раз выше, чем при всех других ревматических заболеваниях [2, 25, 38, 46]. При СМЗСТ с превалированием сосудистых нарушений выживаемость хуже, чем при преимущественном поражении паренхимы легких или суставов. Так, ЛАГ была причиной смерти при «сосудистом» варианте болезни у 72% пациентов. Тем не менее в этих случаях клиническая картина менее тяжелая и прогноз более благоприятный, чем при иных заболеваниях соединительной ткани. Другие общие клинические проявления легких включают одышку и плевральную боль. При рентгенографии обнаруживают интерстициальные изменения, плевральный выпот, легочные инфильтраты и утолщение плевры.

Поражение сердца. В зависимости от метода исследования его частота колеблется от 13 и 65% [10]. Самым частым проявлением является перикардит (10–29%), который обычно протекает мягко [12, 25]. У нескольких пациентов по данным эхокардиографии наряду с пролапсом митрального клапана также имелись миокардит, нарушение проводимости сердца (блокада сердца) и диастолическая дисфункция левого желудочка [12, 14].

ЛЕКЦИИ

Таблица 5. Динамика клинической картины СМЗСТ на протяжении 15 лет наблюдения [12]

Клинические признаки	Количество наблюдений, %			
	в дебюте	на момент установления диагноза	на протяжении болезни	на момент последнего осмотра
Синдром Рейно	79	89	96	60
Артрит/артралгии	68	85	96	38
Гипотония пищевода	9	47	66	34
Снижение функций легких	0	43	66	47
Отечность кистей	45	60	66	17
Миозит	2	28	51	6
Кожная сыпь	13	30	53	11
Лейко-/лимфопения	9	30	43	6
Склеродактилия	11	34	49	43
Плеврит/перикардит	19	34	43	6
ЛАГ	0	9	23	21
Поражение нервной системы	0	0	17	17
Поражение почек	0	2	11	2

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Вовлечение ЖКТ наблюдается часто (66–74%) [5, 16, 26]. Дисфункция пищевода — наиболее распространенное проявление и протекает субклинически. Нарушения моторики пищевода и рефлюкс чаще развиваются у пациентов, у которых клинические проявления в основном связаны с ССД, а не с СКВ. Такие нарушения включают снижение тонуса сфинктера пищевода и амплитуды перистальтики в дистальном отделе пищевода и (реже) снижение тонуса верхнего сфинктера. Также были описаны мезентериальный васкулит, перфорация кишки, энтеропатии, связанные с потерей белка, острый панкреатит, гемоперитонит, диарея и хронический активный гепатит.

Поражение почек. Встречается редко и протекает бессимптомно [5, 26]. Однако при развитии поражения почек описаны случаи тяжелого течения СМЗСТ [5, 18].

Поражение нервной системы. Наблюдается нечасто. Исследования показывают, что наиболее распространенной патологией периферической нервной системы является невропатия тройничного нерва, которая может быть ранним проявлением недифференцированного СМЗСТ. Головная боль и периферическая невропатия также характерны, однако, более вероятно, имеют сосудистое происхождение [17]. У некоторых пациентов может развиваться поражение ЦНС: асептический менингит с увеличением концентрации интерферона γ , ИЛ6 и титра анти-U1-РНП в спинномозговой жидкости, причем эти показатели выше, чем в сыворотке крови. Титр анти-U1-РНП в СМЖ коррелирует с активностью заболевания [47].

Изменения лабораторных показателей. Гематологические проявления включают в себя лейкопению, анемию хронических заболеваний, гипергаммаглобулинемию. К менее распространенным гематологическим нарушениям относятся тромбоцитопения, тромботическая тромбоцито-

пеническая пурпура и красноклеточная аплазия [48]. Хотя они неспецифичны для СМЗСТ, анемия и лейкопения, как правило, коррелируют с активностью заболевания и обычно купируются на фоне терапии других системных проявлений [49].

Характерная клиническая картина СМЗСТ редко проявляется в дебюте заболевания и преимущественно формируется в течение нескольких лет. На ранних стадиях первыми признаками могут быть: феномен Рейно, отек пальцев кистей, склеродактилия, артралгии, артриты, миалгии, миозит или общая слабость. При наблюдении различных когорт пациентов указанные проявления встречались наиболее часто в сочетании с поражением легких и пищевода [4].

Как видно из табл. 5, в дебюте заболевания клиническая картина неспецифична и представлена проявлениями, характерными для других заболеваний соединительной ткани, к моменту установления диагноза частота клинических проявлений нарастала. Ко времени последнего осмотра на фоне терапии отмечалось значительное снижение частоты практически всех симптомов, что говорит об эффективности лечения и доброкачественном течении СМЗСТ [12]. САРЗ, симптомы которых наблюдаются при СМЗСТ, представлены на рис. 4.

Лечение

Так как не проводились качественные клинические испытания, терапию СМЗСТ подбирают индивидуально, на основе рекомендаций по лечению других САРЗ — СКВ, ССД, РМ. Воспалительные проявления (лихорадка, серозит, миозит, артриты и кожная сыпь) обычно поддаются лечению ГК, а склеродермические проявления (склеродактилия, поражение пищевода, феномен Рейно, ИПЛ) чаще требуют цитостатической иммуносупрессивной терапии [12]. Лечение СМЗСТ нередко должно быть агрессивным и

ЛЕКЦИИ

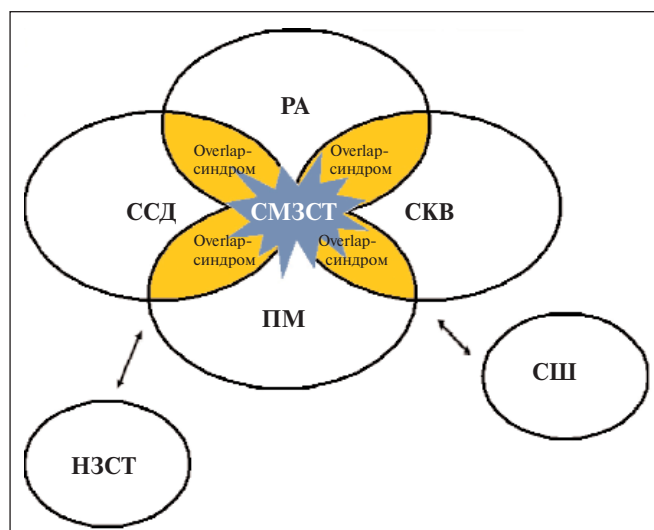


Рис. 4. САРЗ, проявления которых встречаются при СМЗСТ

включать иммуносупрессивные препараты (циклофосфамид, циклоспорин, микофенолата мофетил, азатиоприн, метотрексат или лефлуномид) [12, 39]. ГК (преднизолон и метилпреднизолон) используются у большинства пациен-

тов. Антималарийные препараты (гидроксихлорохин), метотрексат и сосудорасширяющие средства применяются с разной степенью успеха [12, 27, 33, 39]. Имеются единичные работы, в которых пациентам со СМЗСТ назначали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в частности ингибиторы фактора некроза опухоли α [50, 51], ритуксимаб [52–54], тоцилизумаб [56], с умеренным положительным эффектом (купирование или уменьшение выраженности клинических проявлений или отсутствие отрицательной динамики за время исследования). Однако оценка эффективности ГИБП при СМЗСТ затруднена, учитывая единичные наблюдения их применения. Поскольку доказательной базы (рандомизированных контролируемых исследований) для лечения СМЗСТ не существует, используют опыт терапии других заболеваний соединительной ткани.

Заключение

СМЗСТ — редкое заболевание соединительной ткани, проявляющееся сочетанием отдельных признаков СКВ, ССД, РА, ПМ с наличием антител к анти-U1-РНП в высоких титрах. Однако до сих пор нет единого определения данной патологии, ее унифицированных классификационных критериев и отчетливого понимания взаимоотношений с другими САРЗ. Дальнейшие исследования СМЗСТ будут посвящены решению этих вопросов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ceribelli A, Isailovic N, De Santis M, et al. Clinical significance of rare serum autoantibodies in rheumatic diseases: a systematic literature review. *J Lab Precis Med.* 2018;3. pii: 89.
2. Pepmueller PH. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. *Mo Med.* 2016 Mar-Apr;113(2):136-40.
3. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen. *Am J Med.* 1972 Feb;52(2):148-59.
4. Tani C, Carli L, Vagnani S, et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar; 48-49:46-9. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.008. Epub 2014 Jan 22.
5. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, et al. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016 Feb;30(1):95-111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002. Epub 2016 Apr 12.
6. 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 prospects of laboratory diagnostics of rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 2010;(5):5-9. (In Russ.)].
7. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):86-99. [Anan'eva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic sclerosis: 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
8. Jog NR, James JA. Biomarkers in connective tissue diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;140(6):1473-1483. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.003.
9. Mosca M, Tani C, Bombardieri S, et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): Simplified systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2011 Mar;10(5):256-8. doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.013. Epub 2010 Sep 21.
10. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, et al. Epidemiology of mixed connective tissue disease, 1985–2014: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Dec; 68(12):1843-1848. doi: 10.1002/acr.22872. Epub 2016 Oct 1.
11. Tarvin SE, O'Neil KM. Systemic Lupus Erythematosus, Sjogren Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Aug;65(4):711-737. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.001.
12. Burdett MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 1999 May; 42(5):899-909.
13. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ.* 2016 Feb 24; 352:h6819. doi: 10.1136/bmj.h6819.
14. Arroyo-Avila M, Vila LM. Cardiac tamponade in a patient with mixed connective tissue disease. *J Clin Rheumatol.* 2015 Jan; 21(1):42-5. doi: 10.1097/RHU.0000000000000209.
15. Ungprasert P, Wannarong T, Panichsillapakit T. Cardiac involvement in mixed connective tissue disease: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2014 Feb 15;171(3):326-30. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.079. Epub 2013 Dec 29.
16. Nica AE, Alexa LM, Ionescu AO, et al. Esophageal disorders in mixed connective tissue diseases. *J Med Life.* 2016 Apr-Jun;9(2):141-3.
17. Nascimento IS, Bonfa E, Carvalho JF, et al. Clues for previously undiagnosed connective tissue disease in patients with trigeminal neuralgia. *J Clin Rheumatol.* 2010 Aug;16(5):205-8. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181e928e6.
18. Vij M, Agrawal V, Jain M. Scleroderma renal crisis in a case of mixed connective tissue disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014 Jul;25(4):844-8.
19. Sobanski V, Giovannelli J, Lynch BM, et al. Characteristics and Survival of Anti-U1 RNP Antibody-Positive Patients With Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Feb;68(2):484-93. doi: 10.1002/art.39432.
20. Takahashi K, Taniguchi H, Ando M, et al. Mean pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in connective tissue disease associated with interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2016 Apr 19;16(1):55. doi: 10.1186/s12890-016-0207-3.
21. Иванова СМ, Иванова ММ, Сперанский АИ. Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам при ревматических заболеваниях. *Терапевтический архив.* 1980;(6):59-62. [Ivanova SM, Ivanova MM, Speranskii AI. Antibodies to extractable

ЛЕКЦИИ

- nuclear antigens in rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 1980;(6):59-62. (In Russ.).
22. Aringer M, Steiner G, Smolen JS. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005 Aug;31(3):411-20, v.
23. Swanton J, Isenberg D. Mixed connective tissue disease: still crazy after all these years. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005 Aug;31(3):421-36, v.
24. Ciang NC, Pereira N, Isenberg DA. Mixed connective tissue disease — enigma variations? *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Mar 1; 56(3):326-333. doi: 10.1093/rheumatology/kew265.
25. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1134-42. doi: 10.3899/jrheum.121272. Epub 2013 May 1.
26. Cappelli S, Bellando RS, 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*. 2012 Feb;41(4):589-98. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.010. Epub 2011 Sep 29.
27. Benjamin C, Carlo Alberto S, Rosaria T, et al. Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2018 Oct 18;4(Suppl 1):e000783. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000783. eCollection 2018.
28. Sharp GC. Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies. Amsterdam: Elsevier; 1987. P. 23-32.
29. Alarcon-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies. Amsterdam: Elsevier; 1987. P. 33-40.
30. Kahn MF, Appelboom T. Syndrom de Sharp. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, editors. Les maladies systemiques. 3rd Ed. Paris: Flammarion; 1991. P. 545-56.
31. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp G, editors. Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies. Amsterdam: Elsevier; 1987. P. 41-7.
32. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010 Dec; 138(6):1383-94. doi: 10.1378/chest.10-0260. Epub 2010 May 27.
33. Reiseter S, Gunnarsson R, Corander J, et al. Disease evolution in mixed connective tissue disease: results from a long-term nationwide prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec 21;19(1):284. doi: 10.1186/s13075-017-1494-7.
34. Narula N, Narula T, Mira-Avendano I, et al. Interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease: pilot study on predictors of lung involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jul-Aug;36(4):648-651. Epub 2018 May 8.
35. Niklas K, Niklas A, Mularek-Kubzdela T, Puszczewicz M. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(28):e11437. doi: 10.1097/MD.00000000000011437.
36. Vlachoyiannopoulos PG, Guialis A, Tzioufas G, Moutsopoulos HM. Predominance of IgM anti-U1RNP antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1996 Jun;35(6):534-41.
37. Komatireddy GR, Wang GS, Sharp GC, Hoffman RW. Antiphospholipid antibodies among anti-U1-70 kDa autoantibody positive patients with mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*. 1997 Feb;24(2):319-22.
38. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, et al. Distinct phenotypes in MCTD: subgroups and survival. *Lupus*. 2012 Nov;21(13):1412-22. doi: 10.1177/0961203312456751. Epub 2012 Aug 3.
39. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestation, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 Feb; 26(1):61-72. doi: 10.1016/j.berh.2012.01.009.
40. Sen S, Sinhamahapatra P, Choudhury S, et al. Cutaneous manifestations of mixed connective tissue disease: study from a tertiary care hospital in eastern India. *Indian J Dermatol*. 2014 Jan;59(1):35-40. doi: 10.4103/0019-5154.123491.
41. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesinska M. Capillaroscopy - a role in modern rheumatology. *Reumatologia*. 2016;54(2):67-72. doi: 10.5114/reum.2016.60215. Epub 2016 Jun 3.
42. Carpintero MF, Martinez L, Fernandez I, et al. Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity. *Lupus*. 2015 Sep;24(10):1057-1066. doi: 10.1177/0961203315575586.
43. Tubery A, Fortenfant F, Combe B, et al. Clinical association of mixed connective tissue disease and granulomatosis with polyangiitis: a case report and systematic screening of anti-U1RNP and anti-PR3 auto-antibody double positivity in ten European hospitals. *Immunol Res*. 2016 Dec;64(5-6):1243-1246.
44. Kawano-Dourado L, Baldi B, Kay F, et al. Pulmonary involvement in long-term mixed connective tissue disease: functional trends and imaging findings after 10 years. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr;33(2):234-40. Epub 2015 Apr 10.
45. Yang X, Mardekian J, Sanders KN, et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2013 Oct;32(10):1519-31. doi: 10.1007/s10067-013-2307-2. Epub 2013 Jun 20.
46. Gunnarsson R, Andreassen AK, Molberg O, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in an unselected, mixed connective tissue disease cohort: results of a nationwide, Norwegian cross-sectional multicentre study and review of current literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1208-13. doi: 10.1093/rheumatology/kes430. Epub 2013 Feb 12.
47. Sato T, Fujii T, Yokoyama T, et al. Anti-U1 RNP antibodies in cerebrospinal fluid are associated with central neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3730-40. doi: 10.1002/art.27700.
48. Kato A, Suzuki Y, Fujigaki Y, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with mixed connective tissue disease. *Rheumatol Int*. 2002 Jul;22(3):122-5. Epub 2002 Jun 6.
49. Sharp GC, Irwin WS, May CM, et al. 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 Nov 18;295(21):1149-54.
50. Richez C, Blanco P, Dumoulin C, et al. Lupus erythematosus manifestations exacerbated by etanercept therapy in a patient with mixed connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Mar-Apr;23(2):273.
51. Christopher-Stine L, Wigley F. Tumor necrosis factor-alpha antagonists induce lupus-like syndrome in patients with scleroderma overlap/mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2003 Dec;30(12):2725-7.
52. Fanto M, Salemi S, Socciarelli F, et al. A case of subcutaneous lupus erythematosus in a patient with mixed connective tissue disease: successful treatment with plasmapheresis and rituximab. *Case Rep Rheumatol*. 2013;2013:857694. doi: 10.1155/2013/857694. Epub 2013 Jul 28.
53. Lepri G, Avouac J, Airo P, et al. Effects of rituximab in connective tissue disorders related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Sep-Oct;34 Suppl 100(5):181-185. Epub 2016 Oct 14.
54. Cabrera N, Duquesne A, Desjonqueres M, et al. Tocilizumab in the treatment of mixed connective tissue disease and overlap syndrome in children. *RMD Open*. 2016 Sep 15;2(2):e000271. eCollection 2016.

Поступила 2.02.2019

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.

Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов

Бекетова Т.В.

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

Статья посвящена международным рекомендациям по лечению системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА, АНЦА-СВ), представляющих собой группу тяжелых жизнеугрожающих иммуновоспалительных заболеваний. К этой группе относятся гранулематоз с полиангиитом Вегенера, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа—Строс. АНЦА-СВ являются одной из важнейших проблем практической ревматологии. Опубликованные в 2016 г. международной группой экспертов рекомендации по лечению АНЦА-СВ, в которых обобщены современные научные достижения и международный клинический опыт, до настоящего времени остаются основополагающими.

Ключевые слова: антинейтрофильные цитоплазматические антитела; системные васкулиты; гранулематоз с полиангиитом; микроскопический полиангиит; эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; ритуксимаб.

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова; tvbek22@rambler.ru

Для ссылки: Бекетова ТВ. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. Современная ревматология. 2019;13(1):19–25.

International guidelines for the management of ANCA-associated systemic vasculitides

Beketova T.V.

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

The paper deals with international guidelines for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitides (SVs) that are a group of severe life-threatening immune-mediated diseases. This group includes granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis), microscopic polyangiitis, and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). ANCA-associated SVs (ANCA-SVs) are an important problem of practical rheumatology. The guidelines for the management of ANCA-SV, which were published by the International Group of Experts, which summarize modern scientific achievements and international clinical experience, currently remain the basis for treatment of these diseases.

Keywords: antineutrophil cytoplasmic antibodies; systemic vasculitides; granulomatosis with polyangiitis; microscopic polyangiitis; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; rituximab.

Contact: Tatiana Valentinovna Beketova; tvbek@rambler.ru

For reference: Beketova TV. International guidelines for the management of ANCA-associated systemic vasculitides. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):19–25.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-19-25

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) – АНЦА-СВ, представляют собой группу иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИРЗ), включающую гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа—Строс (ЭГПА). АНЦА-СВ относятся к тяжелым жизнеугрожающим аутоиммунным заболеваниям и остаются одной из важнейших проблем практической ревматологии. В последние десятилетия наблюдается существенное изменение целей терапии АНЦА-СВ в соответствии с современной концепцией «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) [1]: от сохранения жизни пациентов до поддержания стабильной ремиссии АНЦА-СВ, снижения уровня нежелательных реакций (НР) лече-

ния, контроля коморбидной патологии и обеспечения высокого качества жизни. Расширение потенциальных целей терапии АНЦА-СВ во многом стало возможно благодаря появлению инновационных стратегий лечения с внедрением анти-В-клеточного препарата ритуксимаб (РТМ). Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) [2, 3] стали основанием для регистрации в мире и в России РТМ для лечения ГПА и МПА. Основные РКИ различных лекарственных препаратов у больных АНЦА-СВ представлены в табл. 1.

Вопросам лечения АНЦА-СВ были посвящены рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), Европейской ассоциации по изучению болезней почек (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association,

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 1. Основные РКИ различных препаратов у пациентов с АНЦА-СВ

РКИ	Год	Препараты, показания	Характеристика пациентов
CYCAZAREM	2003	ЦФ или АЗА, поддерживающая терапия	Генерализованный АНЦА-СВ
SOLUTION	2004	Антитимоцитарный глобулин, индукционная терапия	Рефрактерный АНЦА-СВ
NORAM	2005	ЦФ или МТ, индукционная терапия	Ранняя стадия АНЦА-СВ
MEPEX	2007	Плазмаферез или метипред в/в, индукционная терапия	АНЦА-СВ с тяжелым поражением почек
CYCLOPS	2009	ЦФ в/в или внутрь, индукционная терапия	Генерализованный АНЦА-СВ
IMPROVE	2010	ММФ или АЗА, поддерживающая терапия после индукции ремиссии ЦФ	Генерализованный АНЦА-СВ
RITUXVAS	2010	РТМ или ЦФ, индукционная терапия	Генерализованный АНЦА-СВ с тяжелым поражением почек
RAVE	2010	РТМ или ЦФ, индукционная терапия	Ранняя стадия, рефрактерный, тяжелый рецидив АНЦА-СВ
MYCYC	2013	ММФ или ЦФ, индукционная терапия	Ранняя стадия, генерализованный АНЦА-СВ
MAINRITSAN	2014 2018	РТМ или АЗА, поддерживающая терапия после индукции ремиссии ЦФ	Ремиссия АНЦА-СВ
CLEAR	2017	Авакопан (CCX168) в сочетании с ЦФ/РТМ и ГК или плацебо	АНЦА-СВ с поражением почек
BREVAS	2018	Белимумаб и АЗА, поддерживающая терапия после индукции ремиссии РТМ или ЦФ	Ремиссия АНЦА-СВ

Примечание. В/в – внутривенное введение.

ERA–EDTA), Европейского общества изучения васкулитов (European Vasculitis Society, EUVAS), Британского ревматологического общества, Британской ассоциации ревматологов и целевой группы по ЭГПА, объединившей экспертов из европейских стран и США [4–7]. Однако распространение и повсеместное внедрение рекомендаций по лечению АНЦА-СВ сопряжено с трудностями, связанными с несоответствием между современной номенклатурой, классификацией первичных СВ [8], общепризнанной экспертами всех стран, и МКБ-10, в которой, в частности, отсутствуют понятия «системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами» и термин «микроскопический полиангиит». В 2018 г. ВОЗ представлена МКБ 11-го пересмотра, в которой, исходя из современной классификации СВ, в особый раздел выделены АНЦА-СВ (4A44A), в том числе МПА, ГПА, ЭГПА, другие уточненные АНЦА-СВ, что, несомненно, будет способствовать широкому внедрению новых подходов к лечению АНЦА-СВ (табл. 2).

В 2016 г. международной группой экспертов, членов EULAR, ERA–EDTA и EUVAS, были опубликованы рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-СВ [4], обобщившие современные научные достижения, международный клинический опыт и осветившие широкий круг проблем АНЦА-СВ. Из 15 рекомендаций 8 посвящены вопросам терапии АНЦА-СВ (табл. 3), которые до настоящего времени остаются основополагающими. Было подчеркнуто, что ведение больных АНЦА-СВ следует осуществлять при участии экспертных центров (уровень доказательности 3/сила рекомендации С). Редкость АНЦА-СВ, мало известных широкому кругу практикующих врачей, сложность диагностики и ведения этих заболеваний, характеризующихся поли-

органным поражением, гетерогенностью клинико-иммунологических форм и разнообразием клинических проявлений, на всех этапах требуют привлечения экспертов в области АНЦА-СВ, как ревматологов, так и врачей других специальностей (нефрологов, специалистов отделения гемодиализа, отоларингологов, офтальмологов, кардиологов, гастроэнтерологов, невропатологов, хирургов).

Лечение АНЦА-СВ включает этапы индукционной и поддерживающей терапии. Термин «индукционная терапия» применяют по отношению к протоколам лечения, направленным на достижение ремиссии заболевания, которые представляют собой относительно короткий (в среднем 6 мес) курс агрессивной терапии. Дальнейшее поддержание ремиссии (см. рисунок) осуществляют при помощи длительной иммуносупрессивной терапии с постепенной ее редукцией. Лечение рецидива АНЦА-СВ, порой превосходящего по тяжести манифестные фазы заболевания, требует возобновления индукционного протокола, характер и длительность которого во многом определяются тяжестью состояния пациента.

Неотъемлемой частью индукционной и поддерживающей терапии АНЦА-СВ, как стандартной, так и с применением РТМ, по-прежнему остаются глюкокортикоиды (ГК), в том числе в сверхвысоких дозах, во многом обуславливающих спектр НР лечения. В режиме монотерапии ГК не оказывают существенного влияния на прогноз АНЦА-СВ [9], от дозы ГК не зависят частота и скорость развития рецидива АНЦА-СВ [10, 11]. Вместе с тем ГК сохраняют свое значение как важная составляющая индукционной и поддерживающей схем лечения, поскольку способны быстро подавлять воспалительные реакции, предотвращать необратимое повреждение органов и создавать коридор возможно-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 2. Современная классификация первичных СВ [8], ее соответствие МКБ-10 и МКБ-11

Васкулит с поражением сосудов крупного калибра:

артериит Такаясу (устаревшее: неспецифический аортоартериит): M31.4→4A44.1
гигантоклеточный артериит (устаревшее: болезнь Хортона) и ревматическая полимиалгия: M31.5→4A44.2

Васкулит с поражением сосудов среднего калибра:

узелковый полиартериит: M30.0→4A44.4
болезнь Kawasaki: M30.3→4A44.5

Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра:

васкулиты, ассоциированные с АНЦА (отсутствие термина в МКБ-10)→4A44A:
микроскопический полиангиит: (отсутствие термина в МКБ-10)→4A44A0
гранулематоз с полиангиитом (устаревшее: гранулематоз Вегенера): M31.3→4A44A1
эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (устаревшее: синдром Черджа—Строс): M30.1→4A44A2
иммунокомплексные васкулиты:
заболевания, ассоциированные с аБМК (устаревшее: синдром Гудпасчера): M31.0→MK55
криоглобулинемический васкулит: D89.1→4A44.90
IgA-ассоциированный васкулит (устаревшее: геморрагический васкулит Шенлейна—Геноха): D69.0→4A44.92
гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q-васкулит): (отсутствие термина в МКБ-10)→4A44.91

Вариабельный васкулит:

болезнь Бехчета: M35.2→4A62
синдром Когана: N16.3, N90.3 (отсутствие термина в МКБ-10)→отсутствие термина в МКБ-11

Васкулит с поражением сосудов единственного органа:

кожный лейкоцитокластический ангиит: L95.8→4A44.B0
кожный артериит: L95.9→отсутствие термина в МКБ-11
первичный васкулит ЦНС (отсутствие термина в МКБ-10)→4A44.7
изолированный аортит
другие

Примечание. аБМК — антитела к базальной мембране клубочков.

стей для эффектов циклофосфана (ЦФ) и РТМ, реализующихся постепенно. Одновременно ГК существенно повышают риск инфекционных НР и других потенциальных сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, остеопороз, катаракта, сердечно-сосудистые заболевания и желудочно-кишечные осложнения [12].

РТМ включен в рекомендации EULAR/ERA—EDTA [4] как препарат первого ряда для индукционной терапии ГПА и МПА (1B/A), поскольку доказано, что РТМ не уступает в этом отношении ЦФ [2, 3, 6], может его превосходить при рецидивирующем течении заболевания [13] и демонстрирует лучшие отдаленные результаты. При рефрактерном течении АНЦА-СВ рекомендована замена ЦФ на РТМ, при этом такие пациенты должны наблюдаться в экспертных центрах (3/C). Отмечено, что при рефрактерном АНЦА-СВ псевдотумор орбиты хуже поддается терапии, чем другие проявления заболевания [14, 15].

Показания для применения РТМ у больных ГПА и МПА включают: индукцию ремиссии в дебюте заболевания, когда применение ЦФ нежелательно (при наличии таких относительных противопоказаний, как опухоли мочевого пузыря в анамнезе, НР при лечении ЦФ, высокий риск инфекционных осложнений, носительство гепатита С, а также у женщин репродуктивного возраста); индукцию ремиссии при неэффективности ЦФ (в течение 3–6 мес) или в случае рецидива на фоне лечения ЦФ; поддержание ремиссии у пациентов с неэффективностью или плохой переносимостью азатиоприна (АЗА), микофенолата мофетила (ММФ), метотрексата (МТ).

Накопленная доказательная база эффективности РТМ при ЭГПА [16–19] позволила экспертам EULAR/ERA—EDTA рекомендовать его применение для индукции ремиссии впервые диагностированного ЭГПА тяжелого течения (3/C)

и в случаях серьезных рецидивов ЭГПА, жизнеугрожающих или с поражением жизненно важных органов (4/D) [4]. Поскольку РКИ при ЭГПА, наиболее редкой нозологической форме АНЦА-СВ, не проводились, уровень доказательности и степень рекомендаций для применения РТМ при ЭГПА ниже, чем при ГПА и МПА. Кроме того, при ЭГПА присутствуют два иммунологических варианта: АНЦА-ассоциированный и АНЦА-негативный, и при последнем аргументы применения анти-В-клеточной терапии не столь очевидны, как при варианте заболевания, патогенетически обусловленном гиперпродукцией АНЦА. С присутствием АНЦА связывают повышение частоты достижения ремиссии ЭГПА [19]. Несмотря на эффективность РТМ при системных проявлениях ЭГПА, включая рефрактерное к стандартной терапии поражение почек, периферической нервной системы, не во всех случаях такая терапия позволяет контролировать ринит или бронхиальную астму [20], что необходимо учитывать при планировании лечения и оценке его результатов.

Важной проблемой лечения всех нозологических форм АНЦА-СВ является повышенный риск развития на фоне лечения РТМ поздней отсроченной нейтропении, генез которой неясен. Лечение РТМ осложняется нейтропенией значительно чаще у пациентов с АНЦА-СВ, чем у больных РА (у 23 и 3% соответственно [21]) или другими ИРЗ. У больных АНЦА-СВ с поздней отсроченной нейтропенией, ассоциированной с РТМ, отмечается высокая частота тяжелых инфекций, включая сепсис [21], что связывают с развивающимся параллельно дефицитом иммуноглобулинов и гипогаммаглобулинемией. Поскольку снижение уровня иммуноглобулинов вызвано повторным введением ЦФ и РТМ и зависит от кумулятивной дозы препаратов, рекомендовано контролировать содержание иммуноглобулинов крови

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 3. Рекомендации по ведению больных АНЦА-СВ EULAR/ERA-EDTA-2016 [4]

Рекомендации	Содержание	Уровень доказательности/ сила рекомендации
1	Ведение больных АНЦА-СВ следует осуществлять при участии экспертных центров	3/С
2	Рекомендована биопсия для подтверждения диагноза АНЦА-СВ как в дебюте, так и при рецидиве заболевания	3/С
3	Для индукции ремиссии впервые диагностированного АНЦА-СВ, жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов, рекомендовано лечение ГК в сочетании с ЦФ или РТМ	ЦФ: для ГПА и МПА – 1А/А; для ЭГПА – 3/С; РТМ: для ГПА и МПА – 1В/А; для ЭГПА – 3/С
4	Для индукции ремиссии АНЦА-СВ без поражения жизненно важных органов рекомендовано лечение ГК в сочетании с МТ или ММФ	МТ: 1В/В; ММФ: 1В/С
5	В случае серьезного рецидива АНЦА-СВ, жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов, как и в дебюте АНЦА-СВ, рекомендовано лечение ГК в сочетании с ЦФ или РТМ	РТМ: для ГПА и МПА – 1В/А; для ЭГПА – 4/Д; ЦФ: для ГПА и МПА – 1А/А; для ЭГПА – 3/С
6	Применение ПАФ следует рассматривать при БПГН с уровнем креатинина крови >500 мкмоль/л (5,7 мг/дл) у больных с дебютом или рецидивом АНЦА-СВ ПАФ также можно рассматривать для лечения тяжелого альвеолярного кровотечения	1В/В 3/С
7	Для поддержания ремиссии АНЦА-СВ рекомендовано лечение низкими дозами ГК в сочетании с АЗА, РТМ, МТ или ММФ	АЗА: для ГПА и МПА – 1В/А; РТМ: для ГПА и МПА – 1В/А; МТ: для ГПА и МПА – 1В/А; ММФ для ГПА и МПА – 1В/А; АЗА: для ЭГПА – 3/С
8	Длительность поддерживающего лечения АНЦА-СВ после индукции стойкой ремиссии должна быть не менее 24 мес	4/Д
9	При рефрактерном АНЦА-СВ рекомендована замена терапии: ЦФ на РТМ или РТМ на ЦФ. Такие пациенты должны наблюдаться в экспертных центрах, следует рассматривать их участие в клинических испытаниях	3/С
10	Решение об изменении схемы лечения АНЦА-СВ должно опираться на комплексное клиническое обследование, а не на результаты определения АНЦА	4/Д
11	Рекомендовано обследование больных со стойкой необъяснимой гематурией, ранее получавших лечение ЦФ	2В/В
12	Так как после лечения РТМ наблюдается снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови, рекомендован его контроль перед каждым курсом РТМ и у пациентов с рецидивирующей инфекцией	3/С
13	Рекомендована периодическая оценка риска ССЗ у больных АНЦА-СВ	2В/В
14	Больным АНЦА-СВ следует четко объяснять природу их заболевания, варианты лечения и его побочные эффекты, а также краткосрочный и долгосрочный прогноз	3/С
15	В период ремиссии АНЦА-СВ необходим контроль коморбидной патологии	4/Д

Примечание. БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

перед каждым курсом РТМ и у пациентов с рецидивирующей инфекцией (3/С).

Для применения ЦФ в сочетании с ГК с целью индукции ремиссии впервые диагностированных ГПА и МПА, жизнеугрожающих или с поражением жизненно важных органов, или при серьезном рецидиве заболевания уровень доказательности и сила рекомендации составляют 1А/А, для ЭГПА – 3/С. Обращено внимание на связь токсичности с

кумулятивной дозой ЦФ, которая выше при пероральном приеме [22]. Поэтому РТМ рассматривается как более перспективная стратегия, чем ЦФ. Поскольку хорошо известно повреждающее действие ЦФ на слизистую оболочку мочевого пузыря с развитием геморрагического цистита и рака мочевого пузыря, рекомендовано обследование больных со стойкой необъяснимой гематурией, ранее получавших ЦФ (2В/В).

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



Современные схемы лечения АНЦА-СВ

Плазмаферез (ПАФ) применяют в случаях АНЦА-СВ с быстропрогрессирующим гломерулонефритом с уровнем креатинина крови >500 мкмоль/л (1В/В) или легочным кровотечением (3/С) [23, 24], ПАФ потенциально эффективен в случаях сочетания АНЦА и антител к базальной мембране клубочков (аБМК) при назначении на ранней стадии [24].

Для индукции ремиссии АНЦА-СВ без поражения жизненно важных органов возможно применение ГК в сочетании с МТ (1В/В) или ММФ (1В/С). Подчеркнуто, что МТ или ММФ не применяют для индукции ремиссии при менингеальном синдроме, псевдотуморе орбиты, поражении сердца, мезентериальных сосудов, легочном кровотечении, впервые диагностированном множественном моноклональном паразитозе почек [25–27], при неструктурном поражении придаточных пазух носа (без нарушения обоняния или глухоты), неязвенном поражении кожи, миозите скелетных мышц, узелках в легких без деструкции и кровохарканья, при противопоказаниях или отсутствии возможности применения ЦФ или РТМ.

Для лечения нетяжелых рецидивов АНЦА-СВ может быть эффективно временное повышение дозы ГК, но в дальнейшем, как правило, вновь наблюдаются рецидивы [28], в связи с этим для поддержания ремиссии рекомендовано усиление или модификация иммуносупрессивного лечения, включая РТМ. У пациентов с длительной персистенцией низкой активности АНЦА-СВ может быть эффективно применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) [29]. Перед началом лечения необходим контроль уровня сывороточных иммуноглобулинов, поскольку селективный дефицит IgA сопряжен с развитием анафилактических реакций на введение ВВИГ, а гиперглобулинемия может привести к повышению вязкости крови. В международных рекомендациях, посвященных ЭГПА [7], ВВИГ рассматривается в качестве терапии второй линии у пациентов с рефрактерным ЭГПА, в период беременности, а также при вторичном иммунодефицитном состоянии, ассоциированном с тяжелыми и/или часто рецидивирующими инфекционными осложнениями (уровень доказательности С). Получены данные об эффективности ВВИГ у пациентов с резидуальной периферической невропатией при ЭГПА [30].

В рекомендациях EULAR/ERA–EDTA указано на НР ЦФ, для профилактики инфекции *Pneumocystis jirovecii* одобрено длительное назначение триметоприма/сульфаметоксазола (800/160 мг через день или 400/80 мг/сут), кроме того, дополнительное назначение больным ГПА триметоприма/сульфаметоксазола (800/160 мг дважды в сутки) может

способствовать снижению риска рецидива [31], при этом монотерапия триметопримом/сульфаметоксазолом для поддержания ремиссии не показана. Применение триметоприма/сульфаметоксазола требует тщательного контроля безопасности терапии, поскольку этот препарат способен потенцировать угнетение костномозгового кроветворения, вызываемого иммунодепрессантами и цитостатиками. Так, у 6,8% больных АНЦА-СВ лечение триметопримом/сульфаметоксазолом отменяют в связи с появлением НР, прежде всего лейкопении (4,1%) и гепатотоксичности (1,4%) [32]; по данным РКИ, у 20% больных ГПА лечение триметопримом/сульфаметоксазолом было прекращено из-за НР [31].

Индукционное лечение ЦФ или РТМ непременно сочетают с назначением ГК 1 мг/кг в сутки (не более 80 мг/сут), дозу преднизолона постепенно снижают до 7,5–10 мг после 12 нед лечения. Требуется персонализированный подход к выбору поддерживающей дозы ГК, что особенно важно при ЭГПА [7], поскольку ГК позволяют предотвратить рецидив системных проявлений и контролировать течение бронхиальной астмы. В международных рекомендациях по диагностике и лечению ЭГПА 2015 г. [7] ГК названы основными препаратами для лечения ЭГПА с уровнем доказательности А, назначение цитостатиков (в первую очередь ЦФ) при ЭГПА имеет уровень доказательности В.

Важные результаты недавно получены в РКИ CLEAR [33]: применение перорального ингибитора рецептора С5а авакопана в качестве компонента индукционного лечения АНЦА-СВ эффективно, безопасно и способно заменить высокие дозы ГК. Использование авакопана у больных ГПА и МПА позволило в большем числе случаев достичь полной клинической ремиссии через 12 нед лечения как в сочетании с низкими дозами ГК (86%), так и без ГК (81%), что превосходило результаты контрольной группы, в которой назначали высокие дозы ГК и плацебо (70%; $p \leq 0,01$), при этом летальный исход отсутствовал во всех группах, частота серьезных инфекционных НР составляла 4–5%. В группах, получавших авакопан, отмечено снижение по сравнению с контрольной группой частоты НР, обусловленных приемом ГК, таких как сахарный диабет (соответственно 5–0 и 17%), психические расстройства (5–9 и 26%), увеличение массы тела >10 кг (0–5 и 9%), переломы (0 и 4%) и катаракта (0 и 4%).

Для поддержания ремиссии АНЦА-СВ эксперты EULAR/ERA–EDTA рекомендуют лечение низкими дозами ГК в сочетании с АЗА, РТМ, МТ или ММФ (ГПА и МПА: АЗА – 1В/А; РТМ – 1В/А; МТ – 1В/А; ММФ – 1В/А. ЭГПА: АЗА – 3/С). Лефлуномид в связи с худшей переносимостью отнесен к препаратам второго ряда [34]. Эффективность поддерживающей терапии РТМ подтверждена в РКИ MAINRITSAN [35, 36], в котором пациентам с ремиссией АНЦА-СВ, индуцированной ЦФ, в качестве поддерживающей терапии назначали низкие дозы РТМ (1000 мг, затем 500 мг каждые 6 мес) или АЗА. В результате частота рецидивов в течение 28 мес в группе РТМ была достоверно ниже, чем в группе АЗА (5 и 29% соответственно; $p=0,002$), при этом отсутствовали различия в частоте НР. Результаты 5-летнего наблюдения [36] свидетельствовали о превосходстве РТМ над АЗА в качестве антирецидивной стратегии (ремиссия у 57,9 и 37,2% соответственно; $p=0,012$).

РКИ, в которых оценивалась оптимальная продолжительность лечения АНЦА-СВ, отсутствуют; по данным ко-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

гортных долгосрочных наблюдений, ранняя отмена поддерживающей терапии связана с риском рецидива [25, 37]. Попытки снижения дозы ГК должны предшествовать уменьшению дозы иммуносупрессантов. В рекомендациях EULAR/ERA—EDTA указано, что длительность поддерживающего лечения АНЦА-СВ после индукции стойкой ремиссии должна быть не менее 24 мес (4/D). Риск рецидива повышен у больных с поражением легких, специфичностью

АНЦА к протеиназе 3; у таких пациентов наблюдается тенденция к продлению лечения до 36 мес и более.

В период ремиссии АНЦА-СВ необходимы контроль коморбидной патологии (4/D) и длительный мониторинг пациентов, поскольку в соответствии с современными представлениями АНЦА-СВ является контролируемым, но неизлечимым заболеванием и часто имеет отдаленные последствия, требующие продолжительного комплексного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Luqmani RA. Treat-to-target in vasculitis: is this a sensible approach? *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73): S149-53. Epub 2012 Oct 16.
2. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3): 221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905.
3. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15; 363(3):211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169.
4. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA—EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9): 1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133. Epub 2016 Jun 23.
5. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2306-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket445. Epub 2014 Apr 11.
6. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):634-43. doi: 10.1093/rheumatology/ker150. Epub 2011 May 25.
7. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 2015 Sep; 26(7):545-53. doi: 10.1016/j.ejim.2015.04.022.
8. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1): 1-11. doi: 10.1002/art.37715.
9. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, et al; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015 Nov 2; 17:305. doi: 10.1186/s13075-015-0815-y.
10. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, et al. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Feb;7(2): 240-7. doi: 10.2215/CJN.05610611.
11. Pagnoux C, Quemeneur T, Ninet J, et al; French Vasculitis Study Group. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Apr;67(4):1117-27. doi: 10.1002/art.39011.
12. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar;54(3): 471-81. doi: 10.1093/rheumatology/keu366.
13. Silva-Fernandez L, Loza E, Martinez-Taboada VM, et al; Systemic Autoimmune Diseases Study Group of the Spanish Society for Rheumatology (EAS-SER). Biological therapy for systemic vasculitis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb;43(4):542-57. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.010. Epub 2013 Aug 24.
14. Holle JU, Voigt C, Both M, et al. Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May;52(5):875-82. doi: 10.1093/rheumatology/kes382. Epub 2013 Jan 4.
15. Pullerits R, Ljevak M, Vikgren J, et al. Off-trial evaluation of the B cell-targeting treatment in the refractory cases of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: long-term follow-up from a single centre. *Scand J Immunol*. 2012 Oct; 76(4):411-20. doi: 10.1111/j.1365-3083.2012.02747.x.
16. Dønvik KK, Omdal R. Churg-Strauss syndrome successfully treated with rituximab. *Rheumatol Int*. 2011 Jan;31(1):89-91. doi: 10.1007/s00296-009-1146-6. Epub 2009 Sep 30.
17. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Sep;26(9): 2865-71. doi: 10.1093/ndt/gfq852. Epub 2011 Feb 16.
18. Munoz SA, Gandino IJ, Orden AO, Allievi A. Rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Reumatol Clin*. 2015 May-Jun;11(3):165-9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.08.005. Epub 2014 Dec 15.
19. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb; 75(2):396-401. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206095. Epub 2014 Dec 2.
20. Aguirre-Valencia D, Posso-Orsorio I, Bravo JC, et al. Sequential rituximab and omalizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Clin Rheumatol*. 2017 Sep;36(9):2159-2162. doi: 10.1007/s10067-017-3780-9. Epub 2017 Jul 31.
21. Tesfa D, Ajeganova S, Hägglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2209-14. doi: 10.1002/art.30427.
22. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: A data-driven review. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):9-21. doi: 10.1002/art.25061.
23. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis Therapy for Diffuse Alveolar Hemorrhage in Patients with Small-Vessel Vasculitis. *Am J Kidney Dis*. 2003 Dec; 42(6):1149-53. doi:10.1053/j.ajkd.2003.08.015
24. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1535-40. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x
25. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2461-9. doi:10.1002/art.21142
26. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with

- glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Aug; 43(8):1836-40. doi:10.1002/1529-0131 (200008)43:8<1836::AID-ANR20>3.0.CO;2-R
27. Metzler C, Hellmich B, Gause A, et al. Churg Strauss syndrome—successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(6 Suppl 36): S52-61.
28. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Outcomes of nonsevere relapses in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jun;67(6):1629-36. doi: 10.1002/art.39104.
29. Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, et al. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1: CD007057. doi:10.1002/14651858. CD007057.pub3
30. Koike H, Akiyama K, Saito T, et al. Research Group for IVIg for EGPA/CSS in Japan. Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome): a multicenter, double-blind trial. *J Neurol.* 2015 Mar;262(3): 752-9. doi: 10.1007/s00415-014-7618-y. Epub 2015 Jan 11.
31. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (Co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 1996 Jul 4;335(1):16-20. doi:10.1056/NEJM199607043350103
32. Katsuyama T, Saito K, Kubo S, et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics, based on risk factors found in a retrospective study. *Arthritis Res Ther.* 2014 Feb 5; 16(1):R43. doi: 10.1186/ar4472.
33. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep;28(9): 2756-2767. doi: 10.1681/ASN.2016111179. Epub 2017 Apr 11.
34. Metzler C, Miehle N, Manger K, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Jul;46(7):1087-91. Epub 2007 May 22.
35. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014 Nov 6;371(19):1771-80. doi: 10.1056/NEJMoa1404231.
36. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018 Aug;77(8): 1150-1156. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-21
37. Springer J, Nutter B, Langford CA, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): impact of maintenance therapy duration. *Medicine (Baltimore).* 2014 Mar;93(2):82-90. doi: 10.1097/MD.0000000000000020

Поступила 15.02.2019

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

Эффективность и переносимость селективных и неселективных ингибиторов фактора Ха в профилактике тромбозов при поражении почек у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом

Середавкина Н.В.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}, Кошелева Н.М.¹, Лиля А.М.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Применение ингибиторов фактора Ха оправдано в терапии тромбозов при антифосфолипидном синдроме (АФС) и активного волчаночного нефрита (ВН). Для контроля эффективности и безопасности этих препаратов используют определение анти-Ха-активности (аХа) плазмы.

Цель исследования — оценить уровень аХа селективных и неселективных ингибиторов фактора Ха у больных системной красной волчанкой (СКВ) и АФС в зависимости от поражения почек.

Пациенты и методы. У больных СКВ и АФС, длительно получавших низкомолекулярные гепарины (НМГ) и селективные ингибиторы Ха фондапаринукс и ривароксабан, проспективно проанализированы данные клинических и лабораторных исследований. В исследование включено 70 пациентов (54 женщины и 16 мужчин) в возрасте 39 [31; 43] лет: 15 (21%) — с СКВ, 10 (14%) — с «первичным» АФС (ПАФС) и 45 (65%) — с СКВ + АФС.

Результаты и обсуждение. Поражение почек было диагностировано у 33 (47%) из 70 пациентов. ВН выявлен у 15 (25%) из 60 больных: у 10 — с СКВ, у 5 — с СКВ + АФС. АФС-нефропатия (АФСн) проявлялась нарастанием уровня креатинина и мочевины при нормальном мочевоом осадке в отсутствие гломерулонефрита в анамнезе и наблюдалась у 18 (33%) из 55 пациентов: у 16 — с СКВ + АФС и у 2 — с ПАФС. Терапевтический интервал аХа 0,1–1,5 МЕ/мл выявлен у 43 (61%) из 70 больных, низкая аХа — у 14 (20%), высокая — у 13 (19%).

В группе больных с АФСн клиренс креатинина (КК) зависел от уровня аХа: самый высокий КК отмечался при аХа >1,5 МЕ/мл, самый низкий — при аХа <0,9 МЕ/мл ($p=0,046$). Превышение терапевтического уровня аХа чаще имело место у больных, получавших фондапаринукс, — у 9 (31%) из 29, чем у пациентов, леченных надропариномом, — у 2 (7%) из 29 (отношение шансов, ОШ 1,92; 95% доверительный интервал, ДИ 1,25; 2,97; $p=0,04$). В группе фондапаринукса высокая аХа достоверно чаще наблюдалась у пациентов с высокой активностью СКВ — у 7 из 15 (47%), чем у больных со средней и низкой активностью СКВ (ни у одного из 7; ОШ 1,88; 95% ДИ 1,17; 3,01; $p=0,037$), и не ассоциировалась с ВН. Максимальный уровень аХа при отсутствии признаков кровотечения составлял 2,08 МЕ/мл.

Выводы. Исследование аХа антикоагулянтов — качественный лабораторный маркер эффективности и безопасности НМГ и фондапаринукса. У пациентов с АФС нарастание аХа НМГ и фондапаринукса ассоциировалось с повышением КК и не сопровождалось кровотечением. Фондапаринукс — эффективный и безопасный антикоагулянт для лечения и профилактики тромбозов при СКВ и АФС. Терапевтическое окно аХа у таких пациентов должно быть расширено.

Ключевые слова: ингибиторы фактора Ха; анти-Ха-активность плазмы; системная красная волчанка; антифосфолипидный синдром.

Контакты: Наталья Валерьевна Середавкина; n_seredavkina@mail.ru

Для цитирования: Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Кошелева НМ, Лиля АМ. Эффективность и переносимость селективных и неселективных ингибиторов фактора Ха в профилактике тромбозов при поражении почек у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Современная ревматология. 2019;13(1):26–34.

Efficacy and tolerance of selective and non-selective factor Xa inhibitors in the prevention of thrombosis in kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome

Seredavkina N.V.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}, Koshelova N.M.¹, Lila A.M.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow, 125993

The use of factor Xa inhibitors is justified in the therapy of thrombosis in antiphospholipid syndrome (APS) and active lupus nephritis (LN). To monitor the efficacy and safety of these drugs, plasma anti-Xa (aXa) activity is determined.

Objective: to assess the aXa activity of selective and non-selective factor Xa inhibitors in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and APS depending on how they affect the kidneys.

Patients and methods. Clinical and laboratory findings were prospectively analyzed in SLE and APS patients who long received low molecular weight heparins (LMWHs) and selective Xa inhibitors, such as fondaparinux and rivaroxaban. The investigation enrolled 70 patients (54 females and 16 males) aged 39 years (range, 31 to 43 years) with SLE (n=15 (21%)), primary APS (PAPS) (n=10 (14%)), and SLE + APS (n=45 (65%)).

Results. Kidney disease was diagnosed in 33 (47%) of the 70 patients. LN was detected in 15 (25%) of the 60 patients: 10 and 5 patients with SLE and SLE + APS, respectively. APS nephropathy (APSN) was manifested by elevated creatinine and urea levels with normal urine sediment and no history of glomerulonephritis and was observed in 18 (33%) of the 55 patients: in 16 with SLE + APS and 2 with PAPS. The therapeutic aXa range of 0.1–1.5 IU/ml was found in 43 (61%) of the 70 patients, low and high aXa activities were seen in 14 (20%) and 13 (19%) patients, respectively.

In patients with APSN, the creatinine clearance (CC) depended on aXa levels: the highest CC was noted in patients with aXa >1.5 IU/mL, the lowest CC was in those with aXa <0.9 IU/mL ($p=0.046$). The levels of aXa above the therapeutic range were more common in patients taking fondaparinux (9 (31%) out of the 29 patients) than in those using nadroparin (2 (7%) out of the 29 patients) (odds ratio (OR) 1.92; 95% confidence interval (CI), 1.25–2.97; $p=0.04$). In the fondaparinux group, high aXa was more frequently observed in patients with high SLE activity (7 (47%) out of the 15 patients) than in those with moderate or mild SLE activity (none out of the 7 patients) (OR 1.88; 95% CI, 1.17–3.01; $p=0.037$) and was unassociated with LN. The highest aXa level with no signs of hemorrhage was 2.08 IU/mL.

Conclusion. The level of aXa is a qualitative laboratory marker for the efficacy and safety of LMWHs and fondaparinux. In patients with APS, the enhanced aXa activity of LMWHs and fondaparinux was associated with elevated CC and was not accompanied by hemorrhage. Fondaparinux is an effective and safe anticoagulant for the treatment and prevention of thrombosis in SLE and APS. The therapeutic window for aXa should be extended in these patients.

Keywords: factor Xa inhibitors; plasma anti-Xa activity; systemic lupus erythematosus; antiphospholipid syndrome.

Contact: Natalia Valerievna Seredavkina; n_seredavkina@mail.ru

For reference: Seredavkina NV, Reshetnyak TM, Kosheleva NM, Lila AM. Efficacy and tolerance of selective and non-selective factor Xa inhibitors in the prevention of thrombosis in kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):26–34.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-26-34

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое полисиндромное заболевание, преимущественно молодых женщин и девушек, развивающееся на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к неконтролируемой продукции антител к собственным клеткам и их компонентам, с развитием аутоиммунного и иммунокомплексного хронического воспаления и поражением различных органов и систем, в том числе почек. СКВ может протекать самостоятельно или на фоне антифосфолипидного синдрома (АФС). Клинические проявления АФС включают в себя тромбоз сосудов любой локализации и калибра. Диагноз АФС достоверен только при наличии серологических маркеров [1, 2]. К иммунологическим нарушениям при АФС относится наличие антител к кардиолипину (аКЛ), антител к β_2 -гликопротеину 1 (а β_2 ГП1) и волчаночного антикоагулянта (ВА) [3]. Поскольку изолированный «первичный» АФС может быть вариантом дебюта СКВ, достоверный диагноз устанавливают только в процессе длительного наблюдения за пациентами (≥ 5 лет после начала заболевания).

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) входят в современные диагностические критерии как АФС, так и СКВ, обнаруживаются у 30–40% больных СКВ. Наличие их в крови связано с тромбоэмболическими осложнениями. Волчаночный нефрит (ВН) различной степени выраженности является более чем у 60% пациентов с СКВ [4]. Кроме повреждения гломерул, наблюдаемого при ВН, у больных СКВ может развиваться микроангиопатия почек, идентичная поражению почек при АФС [1]. Микроангиопатия почек

бывает острой или хронической и может протекать самостоятельно или одновременно с ВН [5]. В большинстве случаев клинические проявления обоих заболеваний почек очень схожи и для верификации диагноза требуется проведение биопсии почки.

Согласно современным диагностическим критериям АФС [1], термин «АФС-ассоциированная нефропатия» (АФСн) характеризует вазоокклюзивное микроциркуляторное поражение почек (острое или хроническое) при наличии аФЛ. Помимо АФСн, клинические синдромы вовлечения почек при АФС включают в себя стеноз почечных артерий, тромбоз почечных вен, инфаркт почки, артериальную гипертензию (от умеренной до тяжелой), хроническую болезнь почек на всех стадиях; нарастающий сосудистый тромбоз аллотрансплантата, атипичный гемолитико-уремический синдром [6].

Основными препаратами для лечения АФС являются антикоагулянты [7]. В случаях острых тромбозов, а также тяжелой соматической патологии с длительной иммобилизацией, СКВ, особенно гломерулонефрита, беременности, хирургического лечения назначают низкомолекулярные гепарины (НМГ) и селективный ингибитор Ха фактора фондапаринукса. Снижение клиренса креатинина (КК) может привести к увеличению периода полувыведения НМГ и фондапаринукса, накоплению их эффекта на фоне стандартной терапевтической дозы и повышенному риску кровотечения. В то же время при развитии почечной недостаточности вследствие АФСн НМГ и фондапаринукс способствуют восстановлению функции почек [8]. При гломеруло-

нефрите НМГ и фондапаринукс назначают в составе комплексной терапии с целью коррекции гиперкоагуляции при иммунокомплексном воспалении на фоне высокой активности заболевания и при высокой дозе глюкокортикоидов. Фондапаринукс предпочтителен у больных СКВ и АФС с тромбоцитопенией, так как при его использовании крайне редко развивается тромбоцитопения. Для контроля эффективности и безопасности ингибиторов фактора Ха используют определение анти-Ха-активности (аХа) плазмы [9].

Цель исследования — оценить уровень аХа селективных и неселективных ингибиторов фактора Ха у больных СКВ и АФС в зависимости от поражения почек.

Пациенты и методы. У больных СКВ и АФС, длительно получавших НМГ и селективные ингибиторы Ха фондапаринукс и ривароксабан, проспективно проанализированы данные клинических и лабораторных исследований. В исследование было включено 70 пациентов (54 женщины и 16 мужчин) в возрасте 39 [31; 43] лет, находившихся на стационарном лечении в НИИР им. В.А. Насоновой с января 2014 по январь 2017 г.: 15 (21%) — с СКВ, 10 (14%) — с «первичным» АФС (ПАФС) и 45 (65%) — с СКВ + АФС. Основным критерием включения пациентов в исследования являлись назначение и коррекция антикоагулянтной терапии. Информированное согласие было подписано всеми пациентами до начала исследования. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Комплексное обследование включало электрокардиографию, эхокардиографию, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию головного мозга, ультразвуковую доплероскопию и КТ-ангиографию периферических сосудов (выполнялись по показаниям для верификации и уточнения локализации тромбозов), клинические и биохимические анализы крови и мочи. Активность СКВ оценивали по шкале SLEDAI 2K [10], КК — по формуле СКD-EPI [11]. Больных с высокой и низкой степенью активности СКВ было больше, чем со средней: 25 (41%) из 60 пациентов с активностью по SLEDAI 2K 14 [13; 16] балла и 21 (35%) с активностью 2 [1; 4] балла против 14 (23%) пациентов с активностью 7 [6; 8] баллов ($p=0,04$; см. табл. 1).

Исследование аКЛ проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), используя коммерческие наборы Orgentec. Верхняя граница нормы составляла 23 GPL для IgG-аКЛ и 26 MPL для IgM-аКЛ. При интерпретации результатов использовались не абсолютные значения в GPL и MPL, а уровни позитивности для IgG-аКЛ: >80 GPL — высоко позитивный, 40–80 GPL — умеренно позитивный, 23–40 GPL — низко позитивный, <23 GPL — негативный; для IgM-аКЛ: >45 MPL — высоко позитивный, 35–45 MPL — умеренно позитивный, 26–35 MPL — низко позитивный, <26 MPL — негативный. Согласно международным критериям, диагностическими считали высоко и умеренно позитивные результаты. По инструкции фирмы-изготовителя, IgG и IgM а β_2 ГП1 определяли методом ELISA (ORG 521 а β_2 ГП1 IgG/IgM). Исследование ВА проводили на автоматическом коагулометре Sysmex CA-560 с использованием скринингового (BA1) и подтверждающего (BA2) тестов с наборами фирмы Dade Behring (США). Позитивными по аФЛ были 53 (75%) из 70 больных. У 32 (46%) пациентов диагностировано АЧТВ на фоне терапии антикоагулянтами, в том числе у 25 (78%) АЧТВ было удлинено ис-

ходно и расценивалось как результат присутствия ВА. У пациентов, не получавших антикоагулянты, исследовали ВА, который выявлен в 3 из 14 случаев (в 2 СКВ + АФС, в 1 ПАФС). У 23 (32%) из 70 пациентов в анамнезе отмечалась тройная позитивность по аФЛ (наличие всех трех типов аФЛ) и сохранялись высокие уровни аКЛ и а β_2 ГП1 на момент исследования. Тромбозы в анамнезе были у 54 (77%) пациентов: артериальные — у 9 (17%), венозные — у 16 (29%) и сочетанной локализации — у 29 (60%). Среднее время после последнего эпизода тромбоза составляло 10 [3; 12] мес. Острый тромбоз на момент включения в исследование диагностирован у 15 (21%) из 70 больных. У 23 (52%) из 44 пациентов в анамнезе имелись указания на СПП (см. табл. 1).

Измерение аХа проводили методом конкурентного анализа с использованием синтетического хромогенного субстрата на автоматическом коагулометре Coasys Plus C (Behnk Elektronik, Roche) с реактивами STA*-Liquid Anti-Xa. Кровь брали не ранее чем через 4 ч после введения инъекционного антикоагулянта, и не ранее, чем через 10 ч после приема ривароксабана. Терапевтический интервал аХа для любого ингибитора фактора Ха составил 0,1–1,5 МЕ/мл.

Всем пациентам назначали антикоагулянты: надропарин (98,3 [67,8; 129,5] МЕ/кг/сут) — 29, фондапаринукс (5 [5; 7,5] мг/сут) — также 29, эноксапарин (1,2 [0,8; 1,5] мг/сут) — 3 и ривароксабан (20 мг/сут) — 9. Показаниями для использования антикоагулянтов были рецидивирующие или острые тромбозы, незаживающие трофические язвы голеней на фоне хронической венозной недостаточности, гангрена/некрозы дистальных фаланг пальцев рук или ног, поражение почек с КК ≥ 30 мл/мин, посттромбоэмболическая легочная гипертензия, беременность, профилактика тромбозов у больных с тромбоцитопенией (см. табл. 1).

Назначение антикоагулянтов проводилось следующим образом. Больные, получавшие ривароксабан до госпитализации, продолжали его прием в стационаре. Беременные, которые использовали эноксапарин до госпитализации, также продолжали его прием в стационаре. Остальным пациентам в порядке поступления в НИИР им. В.А. Насоновой через одного назначали фондапаринукс и надропарин. Исключением были пациенты с тромбоцитопенией, у которых применяли фондапаринукс. Длительность терапии фондапаринуксом составила 21 [14; 28] день, надропарином — 23 [14; 30] дня, эноксапарином — 41 [14; 212] день и ривароксабаном — 194 [28; 372] дня.

Статистический анализ результатов исследований проводили с использованием программ Statistica 10.0 и SPSS 19. Применяли методы описательной статистики и непараметрические методы. Статистическая значимость показателей была определена с вероятностью ложноположительных результатов $p<0,05$. При описании центральных моментов количественных признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, использовали среднее значение (M) и среднеквадратичное отклонение (SD), при описании признаков, не имеющих нормального распределения, — медиану (Me) и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении по количественному признаку двух независимых групп применяли критерий Манна–Уитни, Вальда–Вольфовица, трех групп — метод Краскела–Уоллиса (медианный тест); при анализе двух зависимых групп — критерий Вилкоксона. Качественные показатели в двух несвязанных группах сравнива-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	ПАФС	СКВ + АФС	СКВ	p
Число пациентов, n (%)	10 (14)	45 (64)	15 (21)	<0,001
Женщины : мужчины, n (%)	9 (90):1 (10)	30 (67):15 (33)	15 (100): 0	<0,001
Возраст, годы, Ме [25; 75%]	43,5 [40; 53]	39 [31; 43]	28 [26; 34]	0,036
Длительность болезни, годы Ме [25; 75%]	10 [4; 15]	15 [10; 18]	17 [3; 18]	0,019
Длительность наблюдения, годы, Ме [25; 75%]	0,1 [0,1; 1,5]	2 [0,5; 7]	4 [0,1; 8]	Н. д.
Тромбозы, n (%)	8 (80)	44 (98)	2 (13)	<0,001
В том числе:				
артериальные	1 (10)	8 (18)	0	<0,001
венозные	5 (50)	9 (20)	2 (13)	<0,001
комбинированные	2 (20)	27 (60)	0	<0,001
СПП, n (%)*	2/9 (22)	20/23 (87)	1/12 (8)	<0,001
Беременные на момент госпитализации, n (%)	1 (10)	1 (2)	2 (13)	Н. д.
Активность СКВ:				
по SLEDAI, баллы, Ме [25; 75%]		8 [4; 12]	12 [6; 15]	Н. д.
3-я степень, n (%)**		17 (38)	8 (53)	Н. д.
2-я степень, n (%)**		10 (22)	4 (26)	Н. д.
1-я степень, n (%)**		18 (40)	3 (20)	Н. д.
Позитивные по аФЛ (среднепозитивные и выше), n (%)	9 (90)	44 (98)	0	<0,001
Удлинение АЧТВ, n (%)	5 (50)	26 (58)	1 (7)	<0,001
Исходно позитивные по ВА, n (%)	6 (60)	19 (42)	0	<0,001
Тройная позитивность по аФЛ, n (%)	8 (80)	23 (51)	0	<0,001
Тромбоцитопения, n (%)	0	8 (18)	3 (20)	<0,001
ОНМК, n (%)	4 (40)	30 (67)	3 (20)	Н. д.
Тромботическая микроангиоэнцефалопатия, n (%)	5 (50)	31 (69)	0	<0,001
Трофические язвы/некрозы, n (%)	5 (50)	9 (20)	5 (33)	Н. д.
Легочная артериальная гипертензия, n (%)	2 (20)	4 (9)	3 (20)	Н. д.
Поражение почек, n (%)	2 (20)	21 (47)	10 (67)	0,01
Гломерулонефрит, n (%)	0	5 (11)	10 (67)	<0,001
АФСн, n (%)	2 (20)	16 (36)	0	<0,001
КК по СКД-EPI, мл/мин, Ме [25; 75%]	86,5 [79; 115]	107 [90; 112]	108 [85; 119]	Н. д.
КК, n (%):				
>90 мл/мин	5 (50)	34 (76)	10 (67)	Н. д.
60–89 мл/мин	4 (40)	7 (16)	2 (13)	0,047
45–59 мл/мин	1 (10)	3 (7)	0	<0,001
30–44 мл/мин	0	1 (2)	3 (20)	<0,001

Примечание. Н. д. — недостаточно; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; СПП — синдром потери плода; *в числителе — число эпизодов СПП на фоне болезни, в знаменателе — число беременностей на фоне болезни; ** $p < 0,05$ при сравнении числа пациентов с разной степенью активности СКВ по группам; тройная позитивность по аФЛ — одновременное присутствие у больного всех трех серологических маркеров АФС; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

ли в таблице сопряженности 2x2 с помощью теста χ^2 . При количестве наблюдений менее 5 применяли точный критерий Фишера. Относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) развития неблагоприятных исходов оценивали по методу Каца, отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ для него — по методу Вулфа.

Результаты. Поражение почек диагностировано у 33 (47%) из 70 пациентов. ВН установлен у 15 (25%) из 60 больных: у 10 — с СКВ, у 5 — с СКВ + АФС. АФСн проявлялась нарастанием уровня креатинина и мочевины при нормальном мочевом осадке в отсутствие гломерулонефрита в анамнезе и была выявлена у 18 (33%) из 55 пациентов: у 16 — с

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СКВ + АФС и у 2 – с ПАФС (см. табл. 1). Биопсия почки выполнена 13 больными (8 СКВ, 4 СКВ + АФС, 1 ПАФС). У больного ПАФС установлен фокальный сегментарный гломерулосклероз, у больных СКВ – следующие классы ВН: III класс – у 4, IV – у 7 и V – у 1.

КК у пациентов с ВН и с АФСн был сопоставим, но оказался достоверно ниже по сравнению с больными без поражения почек: 90 [85; 108] и 89 [73; 108] мл/мин против 112 [96; 119] мл/мин соответственно ($p=0,0071$; рис. 1).

Хроническая болезнь почек (ХПБ) II степени и выше диагностирована у 23 (70%) из 33 больных с вовлечением почек (7 СКВ, 14 СКВ + АФС, 2 ПАФС) и ассоциировалась с АФСн. ХБП регистрировалась достоверно чаще у пациентов с АФСн – у 16 (89%) из 18, чем у больных без АФСн – у 7 (16%) из 45 (ОШ 16,35; 95% ДИ [4,1; 65,16]; $p=0,001$).

Терапевтический интервал аХа 0,1–1,5 МЕ/мл имелся у 43 (61%) из 70 больных, низкая аХа – у 14 (20%), высокая – у 13 (19%; табл. 2). Низкая аХа чаще отмечалась на фоне терапии НМГ и ривароксабаном.

Таблица 2. Уровень аХа у пациентов, n (%)

Интервал аХа	Me [25%; 75%], МЕ/мл	НМГ (n=32)	ФоП (n=29)	Ррб (n=9)	Всего (n=70)
Низкий	0,34 [0,14; 0,4]	10 (31)*	1 (3)*	3 (33)*	14 (20)
Терапевтический	1,12 [0,86; 1,39]	20 (63)	19 (66)	4 (44)	43 (61)
Высокий	1,7 [1,6; 1,99]	2 (65)	9 (31)	2 (23)	13 (19)

Примечание. * – $p<0,05$; ФоП – фондапаринукс; Ррб – ривароксабан.

Пациентам с низкой аХа проводили коррекцию дозы антикоагулянта. Массивных кровотечений и рецидивов тромбозов в исследовании не зарегистрировано. Только у 1 больной СКВ и активным гломерулонефритом с нефротическим синдромом и КК 42 мл/мин фондапаринукс был отменен из-за множественных подкожных петехиальных геморрагий, его введение в половинной дозе возобновлено через 24 ч (5 мг/сут → 2,5 мг/сут). Через 2 нед терапии этим препаратом аХа снизилась с 1,73 до 1,3 МЕ/мл.

Уровень аХа у пациентов с ВН был ниже по сравнению с таковым у больных АФСн и пациентов без вовлечения почек: 0,43 [0,14; 0,99] против 1,29 [0,98; 1,54] и 1,12 [0,67; 1,44] МЕ/мл соответственно ($p=0,046$; рис. 2).

Максимальный уровень аХа (2,97 МЕ/мл) наблюдался у 1 больного СКВ + АФС с АФСн единственной почки при КК 93 мл/мин на фоне приема ривароксабана без признаков кровотечения. В связи с полученным разбросом значений аХа у больных с АФСн и ВН при сопоставимой функциональной способности почек были проанализированы дозы антикоагулянтов. Расчетная (на 1 кг массы тела) доза фондапаринукса у больных с ВН была ниже, чем у пациентов с АФСн: 0,07 [0,029; 0,08] против 0,11 [0,09; 0,11] мг/кг ($p=0,02$; табл. 3).

В целом у обследованных связи между КК и уровнем аХа не выявлено. Однако в группе пациентов с АФСн КК зависел от уровня аХа: самый высокий КК отмечался у больных с аХа >1,5 МЕ/мл, самый низкий – у больных с аХа <0,9 МЕ/мл ($p=0,046$; рис. 3).

Отдельно были проанализированы группы больных, получавших надропарин (n=29) и фондапаринукс (n=29). В группе фондапаринукса преобладали пациенты с высокой степенью активности СКВ – 15 (71%) по сравнению с груп-

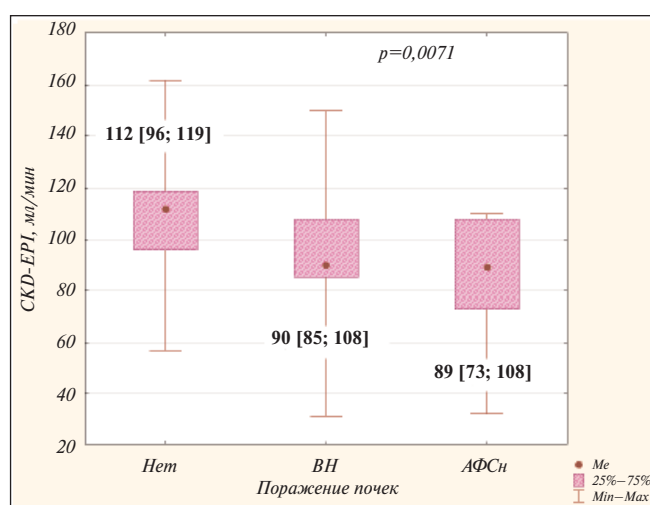


Рис. 1. КК в зависимости от поражения почек

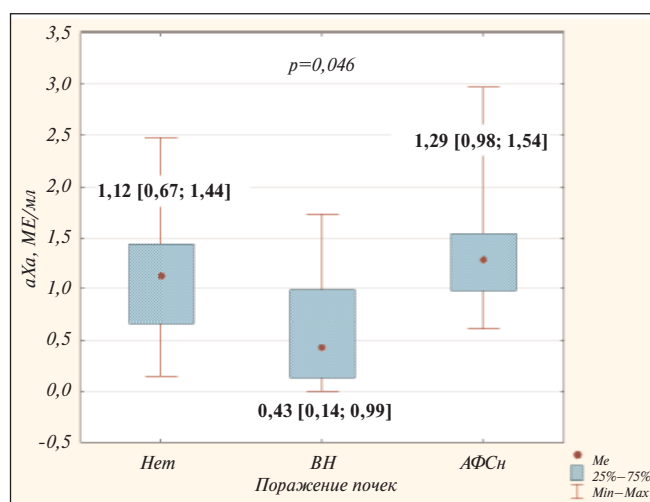


Рис. 2. Уровень аХа в зависимости от поражения почек

пой надропарина – 10 (37%; $p=0,041$). Однако ВН чаще встречался у пациентов, которым был назначен надропарин, чем у тех, кто получал фондапаринукс: у 11 (55%) против 3 (33%; $p=0,048$). Частота АФСн в обеих группах была сопоставимой. Превышение терапевтического уровня аХа чаще отмечалось у больных, получавших фондапаринукс, – у 9 (31%) из 29, чем у пациентов, леченных надропаринном, – у 2 (7%) из 29 (ОШ 1,92; 95% ДИ 1,25; 2,97; $p=0,04$). В группе фондапаринукса высокая аХа достоверно чаще выявлялась у пациентов с высокой активностью СКВ – у 7 (47%) из 15, чем у больных со средней и низкой активностью СКВ – ни у одного из 7 (ОШ 1,88, 95% ДИ 1,17; 3,01; $p=0,037$), и не

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Дозы антикоагулянтов в зависимости от поражения почек

Препарат	n	ВН Ме [25; 75%]	n	АФСн Ме [25; 75%]	Без поражения почек n	Ме [25; 75%]	p
Фондапаринукс: мг/сут мг/кг	3	5,0 [2,5; 5,0] 0,07 [0,029; 0,08] *	6	5,0 [5,0; 7,5] 0,11 [0,09; 0,11] *	20	5,0 [5,0; 7,5] 0,09 [0,08; 0,1]	Н. д. Н. д.
Надропарин, МЕ/кг	11	98,3 [54,8; 109,6]	9	111,8 [81,4; 133,6]	9	73,1 [54,8; 180,9]	Н. д.
Эноксапарин, МЕ/кг	0		0		3	1,16 [0,77; 1,54]	
Ривароксабан, мг/сут	1	20	3	20	5	20	Н. д.

* p<0,05 при сравнении двух групп пациентов.

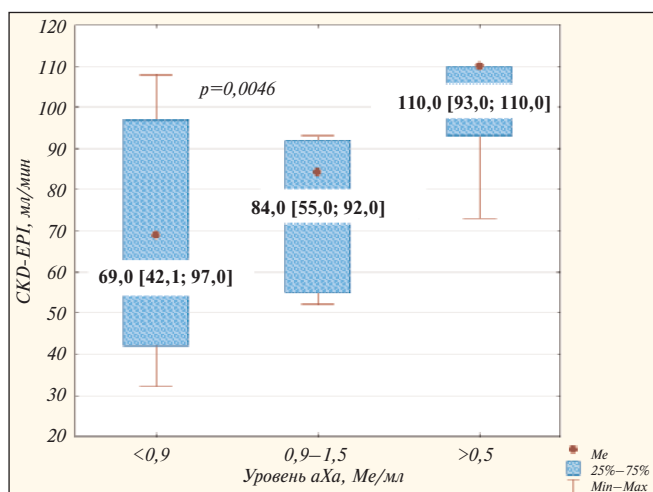


Рис. 3. КК в зависимости от уровня аХа у больных с АФСн

ассоциировалась с ВН. Максимальный уровень аХа в отсутствие признаков кровотечения составлял 2,08 МЕ/мл. У всех пациентов на фоне терапии наблюдалась положительная динамика функции почек.

Обсуждение. Поскольку СКВ и АФС могут поражать почки одновременно или независимо друг от друга, проведение дифференциального диагноза между воспалением и/или тромботическим повреждением является важным этапом планирования адекватной терапевтической стратегии. Поражение почек при СКВ встречается в 30–60% случаев и представляет собой тяжелую органную патологию, которая характеризуется высокой смертностью [4]. И хотя при СКВ могут быть поражены все компоненты почек (гломерулярный, тубулоинтерстициальный и сосудистый), тер-

Таблица 4. Классификация ХПН [14]

Категория	СКФ, мл/мин × 1,73 м²	Функция почек
G1	> 90	Нормальная или повышенная
G2	60–89	Незначительно сниженная
G3a	45–59	От незначительно сниженной до умеренно сниженной
G3b	30–44	От умеренно сниженной до выраженно сниженной
G4	15–29	Выраженно сниженная
G5	<15	Декомпенсированная почечная недостаточность

мин «волчаночный нефрит» подразумевает специфический иммунокомплексный гломерулонефрит. В нашем исследовании поражение почек диагностировано у 33 (47%) из 70 пациентов. ВН имелся у 15 (25%) из 60 больных (у 10 СКВ и у 5 СКВ + АФС).

ВН имеет различные клинические и гистологические проявления [12]. Механизм поражения почек является иммуноопосредованным, и иммуносупрессивные препараты занимают ведущее место в терапии. У больных СКВ распространенность аФЛ варьируется от 30 до 40%. Сочетание аФЛ с такими поражениями почек, как тромботическая микроангиопатия, фиброзная гиперплазия интимы и фокальная кортикальная атрофия, определяет так называемую АФСн. Последняя может наблюдаться у больных СКВ с аФЛ в отсутствие периферических тромбозов, а также у ограниченного числа пациентов с СКВ без аФЛ [13]. Было показано, что наличие аФЛ у больных СКВ с ВН ассоциировалось с повышенной смертностью и плохим прогнозом. Приблизительно у 50% больных СКВ с аФЛ в течение 10–20 лет развивается АФС [3]. У наших пациентов АФСн проявлялась нарастанием уровня креатинина и мочевины при нормальном мочевоом осадке при отсутствии гломерулонефрита в анамнезе и была выявлена в 18 (33%) из 55 случаев: в 16 – СКВ + АФС и в 2 – ПАФС.

Функция почек оценивается по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая с возрастом снижается в среднем на 0,75 мл/мин/год с большими индивидуальными отклонениями. Одна из наиболее используемых классификаций ХПН была опубликована Национальным почечным фондом США [14] (табл. 4).

ВН и АФСн могут привести к развитию ХПН, но на фоне адекватного лечения КК может быть восстановлен до исходного уровня. Общим звеном терапии АФС и активного ВН является назначение НМГ и фондапаринукса.

Множество факторов, таких как предпочтения врача, клинические рекомендации, степень и локализация тромбоза, потенциальные осложнения и имеющиеся факторы риска тромбоза, независимый риск кровотечения, наличие гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) в анамнезе, комплаентность больного, взаимодействие с другими лекарственными препаратами и наличие их нежелательных явлений и коморбидности, влияют на эффективность, безопасность и выбор антикоагулянта у больных СКВ и АФС.

Одним из преимуществ НМГ и фондапаринукса по сравнению с гепарином является ожидаемый антикоагулянтный эффект, что позволяет назначать их в фиксированной дозе, рассчитанной по массе тела, без лабораторного контроля. Препараты зарекомендовали себя большей эффективностью, низким уровнем рецидивов тромбозов, кровотечения и смертности [9]. Кроме того, фондапаринукс обладает рядом положительных эффектов: редкое развитие ГИТ, опосредованное снижение продукции аФЛ, инаktivация С3-, С4-компонентов комплемента, ингибирование расщепления комплекса фХа-С3, активация ангиогенеза, снижение экспрессии тканевого фактора, апоптоза в трофобласте при беременности [6], уровня интерлейкина 6, экспрессии воспалительного протеина 2 макрофагов и аккумуляции нейтрофилов в поврежденных почках [15]. Все это позволяет рассматривать фондапаринукс не только как антикоагулянт, но и как патогенетически обоснованный метод лечения СКВ и АФС, особенно с поражением почек.

За время существования инъекционных антикоагулянтов были проведены десятки исследований их эффективности и безопасности, но ни в одной из этих работ не был сделан акцент на пациентов с аутоиммунными заболеваниями и АФС. Специфических испытаний эффективности и переносимости НМГ и фондапаринукса у больных СКВ и АФС с почечной недостаточностью не проводилось.

Особенности метаболизма антикоагулянтов, их экскреция почками накладывают ряд ограничений. В большинстве рандомизированных клинических исследований исключали пациентов с почечной недостаточностью. Некоторые исследователи отметили повышение числа геморрагических осложнений у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [16]. Результаты фармакокинетических испытаний свидетельствуют об ассоциации между КК и показателем аХа. За небольшим исключением [17, 18], большинство авторов выявили корреляцию между снижением СКФ и нарастанием аХа [9]. В нашем исследовании также наблюдалась зависимость уровня аХа от КК у больных АФС. Чем выше аХа, тем больше антикоагулянтный эффект, тем выше СКФ. Полученные результаты косвенно доказывают тромботический механизм поражения почек и эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов с АФС.

Клинические и лабораторные показатели безопасности различных НМГ и фондапаринукса неодинаковы. Наиболее исследован эноксапарин. У больных с КК ≤ 30 мл/мин уровень аХа эноксапарина выше и риск большого кровотечения возрастает в 2–3 раза по сравнению с пациентами, у которых КК > 30 мл/мин. Авторы предложили проводить эмпирический подбор дозы, ориентируясь на аХа [15]. В. Green и соавт. [19] с помощью компьютерной программы NONMEM разработали популяционную фармакокинетическую модель для выбора оптимального режима дозирования эноксапарина у больных с ХПН. Например, при КК 30–39 мл/мин доза эноксапарина составляла 0,5 мг/кг массы тела каждые 12 ч, при КК 10–19 мл/мин — 0,3 мг/кг [19]. Для других НМГ недостаточно данных, чтобы сделать заключение. Как показал метаанализ применения НМГ (дельтапарин, эноксапарин, тинзапарин, надропарин) в профилактической дозе у пациентов с декомпенсированной почечной недостаточностью, получающих экстракорпоральные методы лечения (гемодиализ), в том числе в возрасте 80 лет и старше с максимальной аХа 08 МЕ/мл, частота геморрагических осложнений не от-

личалась от таковой на фоне использования гепарина. Специфических рекомендаций по подбору дозы не существует [20]. Мы предлагаем при терапии НМГ у больных АФС назначать полную терапевтическую дозу и контролировать клинические признаки кровоточивости при сохранении высоко позитивного или превышающего верхнюю границу нормы уровня аХа, а не снижать дозу НМГ.

Фондапаринукс также выводится почками в неизменном виде. В исследовании MATISSE (Multicenter study of Art Therapy In Schizophrenia: Systematic Evaluation — многоцентровое исследование арт-терапии у больных шизофренией: систематический анализ) 51 пациент с КК < 30 мл/мин получал фондапаринукс, у 4 (7,8%) из 31 больного развилось большое кровотечение [21]. Было показано, что при КК 30–60 мл/мин клиренс фондапаринукса снижен на 25% и может наблюдаться эффект накопления [22]. При терапии фондапаринуксом более 10 дней показан регулярный контроль аХа. Хотя в настоящее время проводятся исследования фондапаринукса для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у больных с низким КК, в том числе < 30 мл/мин [22, 23], до получения их результатов этот препарат противопоказан пациентам с КК < 30 мл/мин.

В связи с высоким риском накопления эффекта и кровотечения при конечной стадии болезни почек Американская коллегия специалистов по заболеваниям органов грудной клетки сформулировала следующие постулаты по применению инъекционных антикоагулянтов у больных с ХПН: при КК < 30 мл/мин предпочтителен гепарин; при назначении НМГ показан регулярный контроль аХа. Эноксапарин может быть назначен в дозе 1 мг/кг массы тела. При КК < 20 мл/мин и у больных, получающих гемодиализ, НМГ противопоказаны [9, 24]. Однако доказательства этих рекомендаций противоречивы. Результаты недавних исследований показали, что уменьшение дозы тинзапарина на 25 или 50% у больных со среднетяжелой и тяжелой ХПН соответственно привело к достижению адекватного терапевтического уровня аХа только в 7,7% случаев [17].

Данные литературы о назначении фондапаринукса больным с тяжелой ХПН крайне скудны. Основное ограничение использования фондапаринукса связано с отсутствием установленной пиковой и остаточной концентраций препарата, которые коррелировали бы с клиническими исходами. Было показано, что на фоне терапии фондапаринуксом у пациентов с декомпенсированной почечной недостаточностью частота эпизодов крупного кровотечения зависит от степени ХПН и составляет от 0,4–1,6% при среднетяжелой ХПН до 4,8–7,3% при тяжелой ХПН [25]. Фармакокинетика фондапаринукса у больных с терминальной ХПН, находящихся на регулярном гемодиализе, неизвестна. Существуют единичные описания случаев назначения фондапаринукса пациентам, получавшим гемодиализ, в том числе по причине развития ГИТ и аллергической реакции на НМГ [26, 27]. А.А. Sharathkumar и соавт. [27] описали интересный случай 7-недельного применения фондапаринукса у 15-летней девочки с массой тела 108 кг, длительно получавшей гемодиализ из-за ХПН вследствие острого панкреатита и кортикального некроза почек. Фондапаринукс был выбран в связи с развитием местных реакций при использовании НМГ и гепарина и некомплаентности пациентки. При массе тела более 100 кг терапевтическая доза фондапаринукса составляет 10 мл/сут, с учетом ХПН в данной ситуации

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

начальная доза была 5 мг/сут, что привело к быстрому нарастанию аХа >2 МЕ/л, после чего доза была снижена сначала до 2,5 мг/сут, а затем до 2,5 мг через день. Это позволило стабилизировать аХа на уровне 0,6–0,8 МЕ/мл. В течение 7 нед терапии тромботических и геморрагических осложнений не отмечалось.

В нашем исследовании профилактическую дозу фондапаринукса 2,5 мг/сут получали пациенты с ВН без периферических тромбозов, в том числе 3 больных с КК <45 мл/мин (см. табл. 3). Больные с КК <30 мл/мин были исключены. У пациентов с АФС коррекцию дозы антикоагулянтов в зависимости от КК не проводили. Геморрагических осложнений не наблюдалось. Анализ уровня аХа у пациентов с СКВ и АФС показал, что назначение фондапаринукса ассоциируется с превышением принятого терапевтического уровня аХа 0,5–1,5 МЕ/мл (ОШ 1,92; 95% ДИ 1,25; 2,97; $p=0,04$) и в отсутствие признаков кровотечения чаще встречается у больных с высокой активностью СКВ (ОШ 1,88; 95% ДИ 1,17; 3,01; $p=0,037$).

Ривароксабан — таблетированный пероральный ингибитор Ха-фактора, который одобрен для профилактики тромбозов и инсультов у больных с фибрилляцией предсердий, а также перенесших ортопедические манипуляции. Его назначают в стандартной дозе 20 мг/сут при КК >50 мл/мин и в дозе 15 мг/сут при КК от 30 до 50 мл/мин. При КК <30 мл/мин ривароксабан противопоказан, так как отмечается тенденция к накоплению эффекта и повышению риска кровотечения [28]. Для вторичной профилактики тромбозов в нашем исследовании 9 пациентов получали пероральный селективный ингибитор фактора Ха. На фоне стандартной дозы 20 мг 1 раз в сутки наблюдался значительный разброс аХа: терапевтический интервал аХа достигнут всего у 4 из 9 больных, у 2 аХа не нормализовалась, у 3 превышала норму без признаков кровоточивости, что позволяет усомниться в эффективности аХа для контроля терапии ривароксабаном.

В то же время в литературе обсуждается проблема поддержания равномерного эффекта, что применимо и к ривароксабану. Т.Д. Moore [29] полагает, что высокий ранний пиковый максимум суточной нагрузки при назначении ривароксабана 1 раз в день может повышать риск кровотечения и, наоборот, самая низкая точка падения концентрации может привести к неадекватной гипокоагуляции.

Однако наше исследование имеет ряд ограничений. Точная верификация характера поражения почек возможна по результатам биопсии. Биопсия почек была выполнена только у 13 (39%) из 33 пациентов, большую часть из которых составили больные СКВ. Диагноз АФС устанавливали на основании клинических и лабораторных проявлений: нарастание уровня креатинина и мочевины при нормальном мочевом осадке в отсутствие гломерулонефрита в анамнезе у больных с достоверным АФС. Было выделено две группы пациентов с разными поражениями почек. Ситуация, когда у одного больного имеется сразу два механизма повреждения почек (тромбоз и воспаление), вследствие отсутствия объективных данных не рассматривалась и не учитывалась в анализе. Данная работа продемонстрировала определенную связь между дозой фондапаринукса, уровнем аХа и клиническими проявлениями СКВ и АФС, однако вопрос о нормальном показателе аХа фондапаринукса у пациентов с ревматическими заболеваниями остается открытым.

Выводы. Исследование аХа антикоагулянтов — качественный лабораторный маркер эффективности и безопасности НМГ и фондапаринукса.

У больных АФС нарастание аХа НМГ и фондапаринукса ассоциировалось с повышением КК и не сопровождалось кровотечением.

Фондапаринукс — эффективный и безопасный антикоагулянт для лечения и профилактики тромбозов при СКВ и АФС. Терапевтическое окно аХа у таких пациентов должно быть расширено.

ЛИТЕРАТУРА

- 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 Feb;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 440 с. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antiphospholipid syndrome]. Moscow: Litterra; 2004. 440 p.]
- Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, et al. The 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev.* 2014 Sep;13(9):917–30. doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.001. Epub 2014 May 10.
- Petri M. Update on anti-phospholipid antibodies in SLE: the Hopkins' Lupus Cohort. *Lupus.* 2010 Apr;19(4):419–23. doi: 10.1177/0961203309360541.
- Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004 Aug;50(8):2569–79. doi: 10.1002/art.20433
- Середавкина НВ, Решетняк ТМ. IX Европейский форум по антифосфолипидным антителам. Краткий обзор. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):115–21. [Seredavkina NV, Reshetnyak TM. The IX European forum on antiphospholipid antibodies. A Brief review. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):115–21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-115-121.
- Решетняк ТМ. Лечение антифосфолипидного синдрома: современные стандарты. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; (1):11–20. [Reshetnyak TM. Treatment of antiphospholipid syndrome: modern standards. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2016; (1):11–20. (In Russ.)].
- Tektonidou M. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009 Jun;36(2-3):131–40. doi: 10.1007/s12016-008-8112-z.
- Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):165–86. doi: 10.1007/s11239-015-1315-2.
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002 Feb;29(2):288–91.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5; 150(9):604–12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Feb;15(2):241–50. doi: 10.1097/01.ASN.0000108969.21691.5D
- Gerhardsson J, Sundelin B, Zickert A, et al. Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in

- patients with systemic lupus erythematosus: an observational cross-sectional study with longitudinal follow-up. *Arthritis Res Ther*. 2015 Apr 27;17:109. doi: 10.1186/s13075-015-0614-5.
14. Group KDIGOКCW. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;(3):1–150.
15. Harenberg J. Treatment of a woman with lupus and thromboembolism and cutaneous intolerance to heparins using fondaparinux during pregnancy. *Thromb Res*. 2007;119(3):385–8. Epub 2006 May 2. doi: 10.1016/j.thromres.2006.03.008
16. Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T, et al. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004 Mar;43(3):531–7. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.11.012
17. Olie RH, Meertens NEL, Henskens YM, et al. Empirically reduced dosages of tinzaparin in patients with moderate-to-severe renal insufficiency lead to inadequate anti-Xa levels. *Nephron*. 2017;137(2):113–123. doi: 10.1159/000477474. Epub 2017 Jun 30.
18. Damamme A, Urien S, Borgel D, et al. Pharmacokinetics of enoxaparin after renal transplantation in pediatric patients. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(12):1597–603. <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.1289>
19. Green B, Greenwood M, Saltissi D, et al. Dosing strategy for enoxaparin in patients with renal impairment presenting with acute coronary syndromes. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Mar;59(3):281–90.
20. Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Dec;15(12):3192–206. doi: 10.1097/01.ASN.0000145014.80714.35
21. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003 Oct 30;349(18):1695–702. doi: 10.1056/NEJMoa035451
22. Turpie AG, Lensing AW, Fuji T, et al. Pharmacokinetic and clinical data supporting the use of fondaparinux 1.5 mg once daily in the prevention of venous thromboembolism in renally impaired patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009 Mar;20(2):114–21. doi: 10.1097/MBF.0b013e328323da86.
23. Ageno W, Riva N, Noris P, et al. Safety and efficacy of low-dose fondaparinux (1.5 mg) for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients with renal impairment: the FONDAIR study. *J Thromb Haemost*. 2012 Nov;10(11):2291–7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04908.x.
24. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S–e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301
25. Eriksson BI, Lassen MR, Colwell CW Jr. Efficacy of fondaparinux for thromboprophylaxis in hip fracture patients. *J Arthroplasty*. 2004 Oct;19(7 Suppl 2):78–81. doi: 10.1016/j.arth.2004.06.012
26. Haase M, Bellomo R, Rocktaeschel J, et al. Use of fondaparinux (ARIXTRA) in a dialysis patient with symptomatic heparin-induced thrombocytopenia type II. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Feb;20(2):444–6. doi: 10.1093/ndt/gfh544
27. Sharathkumar AA, Crandall C, Lin JJ, et al. Treatment of thrombosis with fondaparinux (Arixtra) in a patient with end-stage renal disease receiving hemodialysis therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Aug;29(8):581–4. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181256ba5
28. Jain N, Reilly RF. Clinical pharmacology of oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 May 25. pii: CJN.02170218. doi: 10.2215/CJN.02170218. [Epub ahead of print]
29. Moore TJ. Optimal dosing of rivaroxaban is undefined. *BMJ*. 2016 Oct 18;355:i5549. doi: 10.1136/bmj.i5549.

Поступила 6.02.2019

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.

Влияние генно-инженерных биологических препаратов на субпопуляции В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой

Меснянкина А.А.¹, Соловьев С.К.¹, Асеева Е.А.¹, Алексанкин А.П.², Александрова Е.Н.³, Насонов Е.Л.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия; ³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ⁴кафедра ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²117418, Москва, ул. Цюрупы, 3; ³111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86; ⁴119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — оценка влияния различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая комбинированное лечение ритуксимабом (РТМ) и белимумабом (БЛМ), на субпопуляции В-лимфоцитов при динамическом наблюдении пациентов с системной красной волчанкой (СКВ).

Пациенты и методы. В исследование включено 64 пациента с достоверным диагнозом СКВ с высокой и средней степенью активности по индексу активности СКВ SLEDAI-2K; 47 из них получали РТМ, 10 — БЛМ, 7 — комбинированную терапию РТМ + БЛМ. Проводили определение субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови методом многоцветной проточной цитофлуориметрии с использованием панели моноклональных антител к поверхностным мембранным маркерам В-лимфоцитов. Оценку результатов осуществляли с помощью индексов SLEDAI-2K, BILAG.

Результаты и обсуждение. Терапия РТМ приводила к выраженному сокращению основных популяций В-лимфоцитов, при этом остаточными клетками являлись наивные В-клетки и различные субпопуляции В-клеток памяти, процентное распределение которых зависело от степени деплеции после курса РТМ. Неполная деплеция В-лимфоцитов связана с наличием высокого базального количества плазматических клеток — ПК (>0,2%). Через год после инициации терапии процентное соотношение субпопуляций В-лимфоцитов восстанавливалось практически до исходных значений, за исключением общей популяции В-клеток памяти. Применение БЛМ сопровождалось сокращением числа ПК и плазмобластов (ПБ), вплоть до полной деплеции. Отмечено снижение общего содержания CD19+ В-лимфоцитов и наивных В-лимфоцитов. Применение комбинации ГИБП позволило контролировать общую популяцию В-лимфоцитов, ее более медленное восстановление наблюдалось у пациентов с полной деплецией после курса РТМ. Терапия способствовала поддержанию низких концентраций ПБ и ПК, общей популяции В-клеток памяти и наивных В-лимфоцитов.

Выводы. У пациентов с СКВ все три метода терапии ГИБП продемонстрировали хорошую эффективность, выражавшуюся в снижении клинической и лабораторной активности заболевания. Выявленная динамика субпопуляций В-лимфоцитов может быть использована для выбора терапии и оценки ее эффективности.

Ключевые слова: системная красная волчанка; субпопуляции В-лимфоцитов; ритуксимаб; белимумаб.

Контакты: Анна Александровна Меснянкина; a.a.mesnyankina@gmail.com

Для ссылки: Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА и др. Влияние генно-инженерных биологических препаратов на субпопуляции В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2019;13(1):35–43.

Effect of biological agents on B-lymphocyte subpopulations in patients with systemic lupus erythematosus
Mesnyankina A.A.¹, Solovyev S.K.¹, Aseeva E.A.¹, Aleksankin A.P.², Aleksandrova E.N.³, Nasonov E.L.⁴

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia;

³A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department of Health, Moscow, Russia;

⁴Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²3, Tsyurupa St., Moscow 117418; ³86, Shosse Entuziastov, Moscow 111123;

⁴8, Trubetskaya St., Build 2, Moscow, 119991

Objective: to evaluate the effect of different biological agents (BAs), including rituximab (RTM) and belimumab (BLM) combination therapy, on B-lymphocyte subpopulations during a follow-up of patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Patients and methods. The investigation enrolled 64 patients with a verified diagnosis of SLE with high and moderate disease activities according to the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)-2K scores; 47 patients of them took RTM, 10 used BLM, and 7 received RTM + BLM combination therapy. Peripheral blood B-lymphocyte subpopulations were measured by multicolor flow cytometry, using a panel of monoclonal antibodies to B-lymphocyte surface membrane markers. The results were assessed using the SLEDAI-2K scores and the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) index.

Results and discussion. RTM therapy led to a marked decrease in major B-lymphocyte populations, the residual cells being naïve B-cells and different memory B cell populations, the percentage of which depended on the degree of depletion after a RTM cycle. Incomplete B-lymphocyte depletion was associated with the large baseline numbers of plasma cells (PCs) (>0.2%). One year after initiation of therapy, the percentage ratio of B-lymphocyte subpopulations returned almost completely to baseline values, except the whole memory B-cell population. BLM therapy resulted in a decrease in PCs and plasmablasts (PBs) to the point of their complete depletion. There were reductions in total CD19+ B-lymphocytes and naïve B lymphocytes. The use of the combination of BAs permitted the monitoring of the total B-lymphocyte population; its slower recovery was seen in patients with its complete depletion after a rituximab cycle. The therapy promoted maintenance of low concentrations of PCs and PBs, total memory B-cell and naïve B-cell populations.

Conclusion. In patients with SLE, all the three therapy with BAs demonstrated a good efficiency manifested by a decrease in clinical and laboratory disease activity. The found time course of changes in B-lymphocyte subpopulations can be used for the selection of therapy and for the evaluation of its efficacy.

Keywords: systemic lupus erythematosus; B-lymphocyte subpopulations; rituximab; belimumab.

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

For reference: Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, et al. Effect of biological agents on B-lymphocyte subpopulations in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):35–43.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-35-43

Системная красная волчанка (СКВ) — мультисистемное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1]. Ведущую роль в патогенезе заболевания играют аутореактивные В-лимфоциты, которые синтезируют аутоантитела к множеству антигенов, участвуют в синтезе цитокинов и презентации антигена Т-лимфоцитам [2]. Процесс формирования В-лимфоцитов включает несколько стадий — от про-В-клетки до зрелой В-клетки. Контакт с антигеном приводит в последующем к образованию В-клеток памяти и плазматических клеток (ПК), которые подразделяются на короткоживущие и долгоживущие. При развитии В-клетки на ее поверхности появляются CD-мембранные маркеры и иммуноглобулины разных классов, что позволяет их идентифицировать и классифицировать [3–5].

Неудивительно, что повышение эффективности лечения СКВ связано с внедрением в терапию генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — ритуксимаба (РТМ) и белиумаба (БЛМ), ориентированных на подавление В-лимфоцитов. РТМ представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20, которые вызывают деpleцию В-клеток. В 2010 г. был зарегистрирован БЛМ — человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1 λ), предотвращающие взаимодействие pBlyS (B-lymphocyte stimulator — В-лимфоцитарный стимулятор) с клеточными рецепторами аутореактивных В-лимфоцитов и тем самым уменьшающие В-клеточную гиперреактивность и выживаемость аутореактивных клонов В-лимфоцитов [6]. В настоящее время клеточными маркерами эффективности терапии ГИБП являются степень деpleции В-клеток, динамика клинических и лабораторных признаков активности заболевания, а маркерами обострения — репопуляция или сохранение остаточных В-лимфоцитов после применения ГИБП [7–9].

Тем не менее при использовании одинаковых схем лечения у пациентов со схожим клиническим течением заболевания не всегда удается достичь эффекта и ремиссии [8]. Сохраняется проблема идентификации показателей, которые характеризовали бы прогноз СКВ, исходы и эффективность лечения у конкретного пациента, отсутствуют надежные биомаркеры волчанки для диагностики, мониторинга и

прогнозирования реакции на терапию. Актуален поиск клинико-лабораторных показателей, способствующих прогнозированию будущего ответа на терапию, рецидива и течения заболевания. В связи с этим закономерен интерес к изучению конкретных звеньев патогенеза заболевания. Поскольку В-клетки играют огромную роль в развитии СКВ, современные методы терапии ГИБП ориентированы на их подавление, определение роли отдельных субпопуляций В-лимфоцитов у больных имеет большое значение для определения прогноза заболевания. Таким образом, подробный анализ субпопуляций В-лимфоцитов может способствовать решению поставленных задач. Данных об исходном составе субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с СКВ и их динамике на фоне лечения ГИБП немного, но накопленный исследователями материал позволяет выделить их как важный инструмент для оценки течения СКВ и исходов терапии.

Краткая характеристика субпопуляций В-лимфоцитов

В-клетки памяти подразделяются на IgD+/IgM+ (клетки памяти до переключения) и IgD–/IgG+, IgA+ (клетки памяти после переключения). Стимуляция этих клеток происходит по «облегченному» пути (имеют более низкие пороги активации и обладают гиперответом на различные раздражители), а следовательно, приводит к дальнейшей продукции ПК, секретирующих аутоантитела [10]. В-лимфоциты памяти могут представлять антигены за счет экспрессии В-клеточных рецепторов, а также молекул главного комплекса гистосовместимости класса II [3, 11].

Двойные негативные (ДН) В-лимфоциты (CD27–, IgD–) характеризуются как активированные В-клетки памяти. Их происхождение до конца не изучено, но, по имеющимся данным, эти клетки могут играть существенную роль в развитии СКВ. Увеличение их числа коррелирует с развитием СКВ, и на их долю часто приходится значительная часть всех В-клеток памяти [10, 12].

ПК классифицируются на долгоживущие (CD19+, CD138+) и короткоживущие (CD19+, CD38+). Особенностью этих клеток является отсутствие на их поверхности рецептора CD20, который служит основной мишенью для РТМ. После активации часть наивных В-лимфоцитов дифференцируется в короткоживущие ПК (CD19+, CD38high+, CD20–, CD27high), которые секретируют при СКВ преимущественно антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК) [3, 8].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	РТМ (n=47)	БЛМ (n=10)	РТМ + БЛМ (n=7)
Возраст, годы	35 [25; 40]	32 [26; 34]	21 [20; 29]
Женщины/мужчины, n	44/3	9/1	6/1
Длительность заболевания, n:			
0–5 лет	30	5	4
>6 лет	17	5	3
SLEDAI-2K, баллы	16 [11; 20]	10 [8; 11]	10 [9; 16]
SLEDAI-2K, n:			
активность 2-й степени	10	—	3
активность 3-й степени	37	6	4
BILAG total	18 [14; 25]	16 [12; 17],	17 [10; 18]
Поражение органов и систем, n (%):			
ВН	19 (40)	0	1 (14,2)
нейролюпус	8	0	0
васкулит	5 (10,6)	0	2 (28,6)
кожа	19 (40)	7 (70)	3 (42)
слизистые оболочки	15 (32)	3 (42)	4 (57)
артрит	21 (44,7)	6 (60)	4 (57)
серозит	18 (38)	3 (30)	1 (14,2)
гематологические нарушения	27 (57)	5 (50)	5 (71)
SLICC/ИП ≥1, n (%)	20 (42,5)	2 (28,6)	4 (57)

Примечание. Там, где не указано иначе, данные представлены как Ме [25; 75]. ВН — волчаночный нефрит; ИП — индекс повреждения.

Таблица 2. Исходные и повторные визиты, n

Визит	РТМ	БЛМ	РТМ + БЛМ	Всего
Исходно	47	10	7	64
3 мес	47	10	7	64
6 мес	42	7	7	56
9 мес	31	5	7	43
12 мес	34	5	5	44

Остальные наивные В-клетки развиваются в зародышевых центрах. Конечным результатом является продукция клеток памяти и долгоживущих ПК, которые секретируют антитела к Ro-, La-, Sm-антигенам [3].

BLyS (BAFF) и *APRIL* регулируют активацию и дифференцировку, а также повышают выживаемость аутореактивных клонов В-клеток. Они имеют три рецептора: BAFF-R, трансмембранный активатор, модулятор кальция и активатор лиганда циклофилина (ТАСІ) и В-клеточный антиген созревания (ВСМА), каждый из которых по-разному экспрессируется В-клетками в процессе их онтогенеза. BAFF-R экспрессируется всеми зрелыми и В-клетками памяти, подавляется в зародышевых центрах и появляется на ПК. ВСМА в основном присутствует на плазмобластах (ПБ), но также обнаружен на небольшом количестве ДН В-клеток. ТАСІ экспрессируется В-лимфоцитами, ПБ и ПК [13].

Цель исследования — оценка влияния различных ГИБП, включая комбинированное лечение РТМ и БЛМ, на субпопуляции В-лимфоцитов при динамическом наблюдении пациентов с СКВ.

Пациенты и методы.

В исследование включено 64 больных: 59 (92%) женщин и 5 (6%) мужчин с достоверным диагнозом СКВ высокой и средней степени активности по SLEDAI-2K. Медиана (Ме) возраста всей группы составляла 33 [25; 40] года. У 47 пациентов проводилась терапия РТМ в дозе от 500 до 2000 мг. При повторных визитах (через 3, 6, 9 мес) у 21 пациента было осуществлено плановое введение РТМ в дозе 500–1000 мг. 10 больным назначался БЛМ в дозе 10 мг/кг

массы тела ежемесячно. БЛМ применялся у 10 больных с преимущественно кожно-слизистыми, суставными поражениями, имеющих гематологические нарушения. Другим 7 больным назначали комбинированную терапию РТМ + БЛМ. Им вводили РТМ в дозе 500–1000 мг, а через 3 мес — БЛМ по стандартной схеме 10 мг/кг 1 раз в месяц в течение 8 мес. Повторных курсов РТМ на протяжении периода наблюдения в этой группе не было (табл. 1, 2).

Все пациенты получали стандартную терапию, включавшую иммуносупрессивные препараты, глюкокортикоиды (ГК), а при назначении ГИБП 55 (85%) пациентам проводили пульс-терапию 6-метилпреднизолоном в дозе от 0,25 до 3 г. В целом в группе пациентов, леченных РТМ, доза ГК составляла 15 [10; 28] мг/сут. У больных, находившихся на терапии БЛМ, использовали средние и низкие дозы ГК (15 [5; 20] мг/сут). На фоне комбинированной терапии РТМ + БЛМ пациенты также получали средние и низкие дозы ГК — от 20 до 5 мг/сут (10 [5; 15] мг/сут). У некоторых пациентов ввиду развития поражения жизненно важных органов применяли цитостатические препараты, включая циклофосфан (коротким курсом), микофенолата мофетил, а также метотрексат.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

На момент включения и каждые 3 мес в течение года всем больным проводили стандартное обследование, принятое при СКВ: клинический, биохимический анализы крови, анализы мочи и иммунологическое обследование (определение антител к дсДНК, С3с-, С4-компонентов комплемента, IgG, IgA, IgM). При необходимости выполняли рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, эхокардиографию. В динамике оценивали индексы SLEDAI-2K, BILAG. Субпопуляции В-лимфоцитов определяли в периферической крови методом многоцветной проточной цитофлуориметрии с использованием панели моноклональных антител к поверхностным мембранным маркерам В-лимфоцитов. Результаты четырехцветного окрашивания В-лимфоцитов оценивали на проточном цитофлуориметре Beckman Coulter NAVIOS™ (Beckman Coulter, США). Для каждого анализа подсчитано 50 000 событий. В-клеточные популяции идентифицировали с помощью программного обеспечения СХР (Beckman Coulter, США). При гейтировании по горизонтальной и вертикальной осям определяли процентное содержание лимфоцитов (CD45+) и В-клеток (CD19+), а на основании экспрессии поверхностных мембранных маркеров IgD, CD20, CD27, CD38, CD10 и CD138 проводили количественное определение субпопуляций В-клеток (табл. 3).

В-клеточную деплецию CD19+ В-лимфоцитов после курса РТМ оценивали через 3 мес: 0% — полная деплеция; от 0,1 до 0,5% — частичная деплеция; >0,5% — отсутствие деплеции. Репопуляцией В-лимфоцитов считали их восстановление >1% у больных, которые достигли полной или частичной деплеции.

Статистическую обработку результатов проводили с применением программы Statistica 7.0 (StatSoft, США), включая

Таблица 3. Субпопуляции В-лимфоцитов и молекулярные маркеры

В-лимфоциты	Молекулярные маркеры
Наивные В-клетки	CD19+, CD27–, IgD+
Общая популяция В-клеток памяти	CD19+, CD27+
Непереключенные В-клетки памяти	CD19+, CD27+, IgD+
Переключенные В-клетки памяти	CD19+, CD27+, IgD–
ПБ	CD19+, CD38+++, CD27+, IgD–, CD20–
ПК	CD19+, CD38+
ДН В-клетки памяти	CD19+, CD27–, IgD–

методы непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали U-критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Применяли также методы описательной статистики. Статистическая значимость определялась как $p < 0,05$.

Результаты (собственные данные)

Исходное количество субпопуляций В-лимфоцитов у больных СКВ и здоровых доноров

При оценке общего исходного содержания CD19+ В-лимфоцитов у 64 пациентов с СКВ и здоровых доноров достоверных различий не выявлено. В табл. 4 представлено абсолютное и процентное содержание различных субпопуляций В-лимфоцитов у 64 больных СКВ и 20 здоровых доноров на момент включения в исследование. Пациенты с СКВ имели низкое количество переключенных В-клеток памяти, в то время как уровень ДН В-лимфоцитов и ПБ был выше.

Влияние терапии РТМ на субпопуляции В-лимфоцитов

Динамика В-лимфоцитов к 3-му месяцу после введения ГИБП. Оценка динамики В-лимфоцитов в этот период

Таблица 4. Субпопуляции В-лимфоцитов у больных СКВ и здоровых доноров (Me [25; 75])

В-лимфоциты	Молекулярные маркеры	Количество В-клеток, %/абс. ($\times 10^9/\text{л}$) больные СКВ (n=64)	Количество В-клеток, %/абс. ($\times 10^9/\text{л}$) здоровые доноры (n=20)	p
Общая популяция В-лимфоцитов	CD19+ В-клетки	8,85 [4,4; 13,5]/0,1 [0,08; 0,25]	8,5 [7,2; 11,0]/0,2 [0,09; 0,2]	0,79/0,56
Наивные В-клетки	CD19+, CD27–, IgD+	67 [49; 78]/0,08 [0,03; 0,13]	64,7 [57,6; 72,4]/0,1 [0,06; 0,1]	0,15/0,44
В-клетки памяти (общая популяция)	CD19+, CD27+	1 [0,6; 1,8]/0,001 [0,0006; 0,004]	2,2 [1,1; 3,0]/0,003 [0,001; 0,007]	0,028/0,12
Непереключенные В-клетки памяти	CD19+, CD27+, IgD+	5 [2,7; 8,2]/0,005 [0,0026; 0,01]	7,4 [3,7; 11,1]/0,01 [0,005; 0,02]	0,12/0,056
Переключенные В-клетки памяти	CD19+, CD27+, IgD–	4,85 [2; 11]/0,0079 [0,003; 0,015]	12,8 [9,3; 17,0]/0,02 [0,01; 0,04]	0,001/0,0025
ПБ	CD19+, CD38+++, CD27+, IgD–, CD20–	0,3 [0,1; 0,4]/0,0003 [0,00017; 0,00077]	0,1 [0,1; 0,2]/0,0002 [0,0001; 0,0004]	0,022/0,33
ПК	CD19+, CD38+	0,1 [0,1; 0,2]/0,0001 [0,00005; 0,00038]	0,1 [0,05; 0,1]/0,0001 [0,00; 0,0002]	0,06/0,2
ДН В-клетки памяти	CD19+, CD27–, IgD–	18 [11,1; 29,6]/0,02 [0,01; 0,04]	13,3 [7,1; 19,3]/0,02 [0,01; 0,02]	0,02/0,19

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 5. Степень деплеции В-лимфоцитов к 3-му месяцу наблюдения, n (%)

РТМ, мг	Полная деплеция	Частичная деплеция	Отсутствие деплеции
500 (n=12)	4 (33)	5 (42)	3 (25)
1000 (n=39)	21 (54)	9 (23)	9 (23)
2000 (n=3)	2 (67)	—	1 (33)
Всего (n=54)	27 (50)	14 (26)	13 (24)

была проведена у 54 пациентов, которые получали РТМ (n=47) и комбинированную терапию РТМ и БЛМ (n=7). Степень деплеции В-клеток к 3-му месяцу не зависела от исходной активности СКВ (SLEDAI-2K) и длительности заболевания. К 3-му месяцу полная деплеция В-лимфоцитов чаще наблюдалась при применении более высоких доз РТМ; полной деплеции удалось достичь у 50% пациентов (табл. 5).

Активность заболевания по SLEDAI-2K/BILAG исходно соответствовала 14 [10; 18] / 17 [13; 22] баллам, а к 3-му месяцу наблюдения отмечалось ее снижение до 4 [2; 10] / 8 [1; 10] баллов у пациентов с полной деплецией, до 5 [4; 8] / 8 [1; 9] баллов у больных с частичной деплецией и до 5 [5; 10] / 9 [2; 16] баллов у пациентов с отсутствием деплеции ($p < 0,00000$). Концентрация антител к дсДНК снизилась до 54 [14; 111], 45 [25; 75] и 135 [33; 300] Ед/мл у больных с частичной, полной деплецией и отсутствием деплеции соответственно ($p < 0,000003$). Однако уровни С3с-, С4-компонентов комплемента у больных с полной деплецией были значительно выше, чем у пациентов с отсутствием деплеции: С3с — 0,97 [0,84; 1,18], 0,75 [0,66; 0,97] и 0,69 [0,52; 0,78] г/л; С4 — 0,17 [0,13; 0,21], 0,13 [0,12; 0,15] и 0,13 [0,072; 0,16] г/л ($p < 0,0007$ и $p < 0,02$ соответственно для пациентов с полной и частичной деплецией).

У 14 пациентов с частичной деплецией, ответивших на лечение, к 3-му месяцу после 1-го курса РТМ отмечалось снижение уровней всех субпопуляций В-клеток, терапия приводила к быстрому истощению наивных и ДН В-клеток памяти. Остаточными клетками являлись преимущественно наивные, непереключенные, переключенные, ДН В-клетки памяти. Особенностью стало их процентное перераспределение с тенденцией к увеличению доли В-клеток памяти: ДН — 27,7 [18,4; 50]%, переключенных — 22,7 [4,3; 50]%, непереключенных — 20 [2,5; 35]%, с относительно более низким количеством наивных В-клеток — 15 [8,7; 23,3]%, причем у половины больных превалировала доля непереключенных, у другой половины — переключенных В-клеток памяти. Процентное количество общей популяции В-клеток памяти достоверно сокращалось (0,1 [0; 0,2]%; $p < 0,000007$).

У 13 пациентов с отсутствием деплеции также отмечалось снижение общей популяции CD19+ В-лимфоцитов по сравнению с базальными уровнями, однако их процентное соотношение практически не отличалось от исходного, т. е. сохранялось высокое количество наивных (30 [16; 60]%) и ДН (42 [20; 51]%) В-клеток памяти при более низких показателях переключенных (6,6 [2,2; 23]%) и непереключенных (4,5 [2,8; 10,8]%) В-клеток памяти.

У пациентов с более высоким базальным процентным количеством ПК чаще отмечалась неполная деплеция общей популяции CD19+ В-лимфоцитов через 3 мес после инициации терапии ГИБП ($p < 0,006$; рис. 1). Так, из 27 больных с частичной деплецией и отсутствием деплеции В-лимфоцитов у 17 (62%) уровень ПК был равен или превышал 0,2% (с максимальным значением до 0,7%), тогда как из 27 пациентов с полной деплецией у 22 (81%) количество ПК соответствовало 0–0,1% ($p < 0,006$).

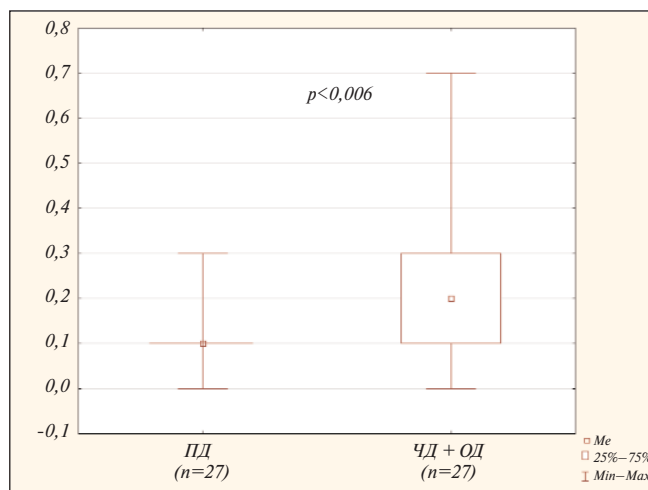


Рис. 1. Базальное содержание (в %) ПК (CD19+, CD38+): пациенты с полной деплецией (ПД) к 3-му месяцу после курса РТМ (n=27); пациенты с частичной деплецией (ЧД) и отсутствием деплеции (ОД) после курса РТМ (n=27)

Динамика В-лимфоцитов с 6-го по 12-й месяц после введения ГИБП. Репопуляция к 6-му месяцу наблюдения отмечалась у 38 (78%) больных больше за счет наивных, ДН, непереключенных, переключенных В-клеток памяти.

У 16 больных с полной деплецией после курса РТМ и последующим восстановлением CD19+ В-лимфоцитов к 6-му месяцу выявлена более медленная репопуляция общей группы В-клеток памяти (0,1 [0,1; 0,2]%) и наивных В-клеток (32 [17; 68]%). Однако у половины из них зарегистрировано нарастание процентного количества непереключенных (от 17 до 83%), а у другой половины — переключенных (от 14 до 87%) В-клеток памяти.

Для оценки влияния РТМ на субпопуляции В-лимфоцитов при длительном наблюдении были выделены 16 пациентов, которым РТМ вводили однократно, т. е. в последующем периоде наблюдения повторные курсы ГИБП у них не проводились. У этих пациентов зарегистрировано восстановление процентного соотношения практически всех субпопуляций В-лимфоцитов к 12-му месяцу, однако при сопоставлении с базальным распределением у них выявлено значимо более низкое процентное количество общей популяции В-клеток памяти (0,15 [0,1; 0,3]; $p < 0,000012$).

Таблица 6. Динамика субпопуляций В-лимфоцитов на фоне терапии БЛМ

Период	Непереключенные В-клетки памяти %	абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	ДН В-клетки памяти %	абс. ($\times 10^9/\text{л}$)	Наивные В-лимфоциты %	абс. ($\times 10^9/\text{л}$)
Исходно (n=10)	3,5 [1,3; 6,8]	0,004 [0,002; 0,005]	15,2 [10,4; 22]	0,01 [0,01; 0,04]	70,4 [67; 83]	0,09 [0,05; 0,2]
3 мес (n=10)	22,3 [9,9; 29,5]*	0,009 [0,008; 0,034]*	22 [17; 25,5]	0,01 [0,0095; 0,03]	45,5 [33; 63,8]	0,04 [0,02; 0,01]
6 мес (n=7)	14 [7,3; 41]	0,009 [0,002; 0,03]	32 [18; 42]	0,02 [0,005; 0,046]	31,8 [22,7; 47,7]	0,02 [0,004; 0,04]
9 мес (n=5)	18 [15,7; 22]	0,01 [0,004; 0,04]	28 [27,3; 32]	0,03 [0,02; 0,05]	22,7 [21,6; 48,8]	0,02 [0,02; 0,03]
12 мес (n=5)	27,9 [24; 36,8]	0,01 [0,0065; 0,045]	39 [23; 46]	0,015 [0,0065; 0,03]	16,4 [14,3; 27,5]	0,013 [0,003; 0,04]

* $p < 0,008$.**Влияние терапии БЛМ на субпопуляции В-лимфоцитов**

БЛМ получали 10 пациентов со средней и высокой степенью активности заболевания, из них 3 использовали препарат 9 мес (ввиду его отсутствия в аптечной сети), 7 – 12 мес. На фоне терапии БЛМ клинико-иммунологический ответ зафиксирован у 9 пациентов. Такое лечение приводило к постепенному уменьшению активности СКВ, что регистрировалось уже к 3-му месяцу наблюдения у 7 пациентов, к 6-му и 9-му месяцам еще у 2 больных: SLEDAI-2K/BILAG исходно – 10 [8; 11] / 16 [12; 17] баллов, через 12 мес – 4 [2; 4] / 1 [1; 5] балл. В иммунологическом анализе крови зарегистрировано снижение титра антител к дсДНК: исходно – 113 [73; 300] Ед/мл, через 12 мес – 73 [27; 206] Ед/мл; нарастание уровня компонентов комплемента С3: исходно – 0,7 [0,57; 0,9] г/л, через 12 мес – 0,9 [0,7; 0,94] г/л и С4: исходно – 0,09 [0,06; 0,12] г/л, через 12 мес – 0,15 [0,12; 0,2] г/л. Динамика этих показателей была наиболее выражена с 6-го месяца наблюдения.

За 12 мес исследования у больных отмечалось снижение общей популяции CD19+ В-лимфоцитов (с 7,5 [6,4; 11,6]% до 2,9 [1,5; 6,5]%), однако полной деплеции не достигнуто. Выявлено перераспределение процентного соотношения

субпопуляций В-лимфоцитов в сторону снижения доли наивных В-лимфоцитов и увеличения количества непереключенных и в меньшей степени ДН В-клеток памяти. Одновременно с этим зарегистрировано прогрессирующее снижение абсолютных значений наивных В-лимфоцитов и нарастание непереключенных В-клеток памяти к 3-му месяцу после инициации БЛМ. Однако количество последних после 3-го месяца не увеличивалось. На популяцию общей группы В-клеток памяти препарат значимо не влиял (табл. 6).

При оценке динамики ПК и ПБ отмечалось снижение их абсолютных показателей к 6–9-му месяцу терапии БЛМ, к 6-му месяцу наблюдения у 4 из 7 пациентов не определялись в периферической крови ПБ, у 3 из 7 – ПК. Однако к 12-му месяцу доля ПК нарастала (рис. 2, а, б).

Влияние комбинированной терапии РТМ + БЛМ на субпопуляции В-лимфоцитов

Комбинированную терапию получали 7 пациентов с различными симптомами СКВ, преимущественно с высокой степенью активности заболевания. К 3-му месяцу после начала терапии РТМ ответ на терапию был достигнут у 4 больных. Еще у 2 пациентов ответ получен к 6-му месяцу

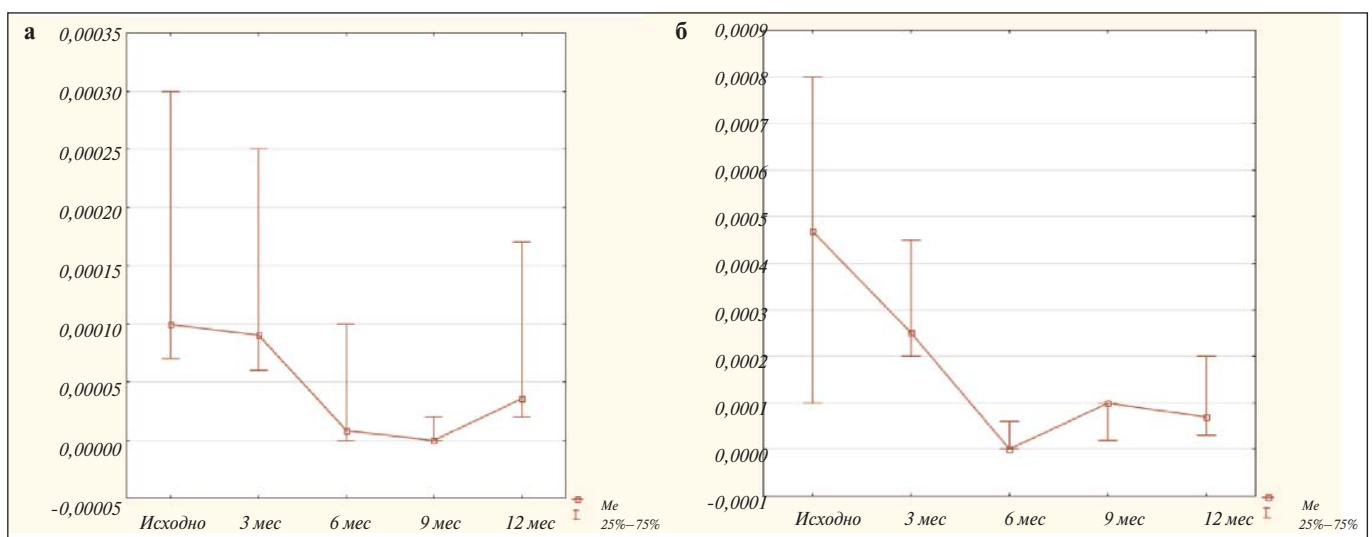


Рис. 2. Динамика абсолютного содержания ($\times 10^9/\text{л}$) субпопуляций В-лимфоцитов на фоне терапии БЛМ за 12 мес наблюдения: а – ПК; б – ПБ

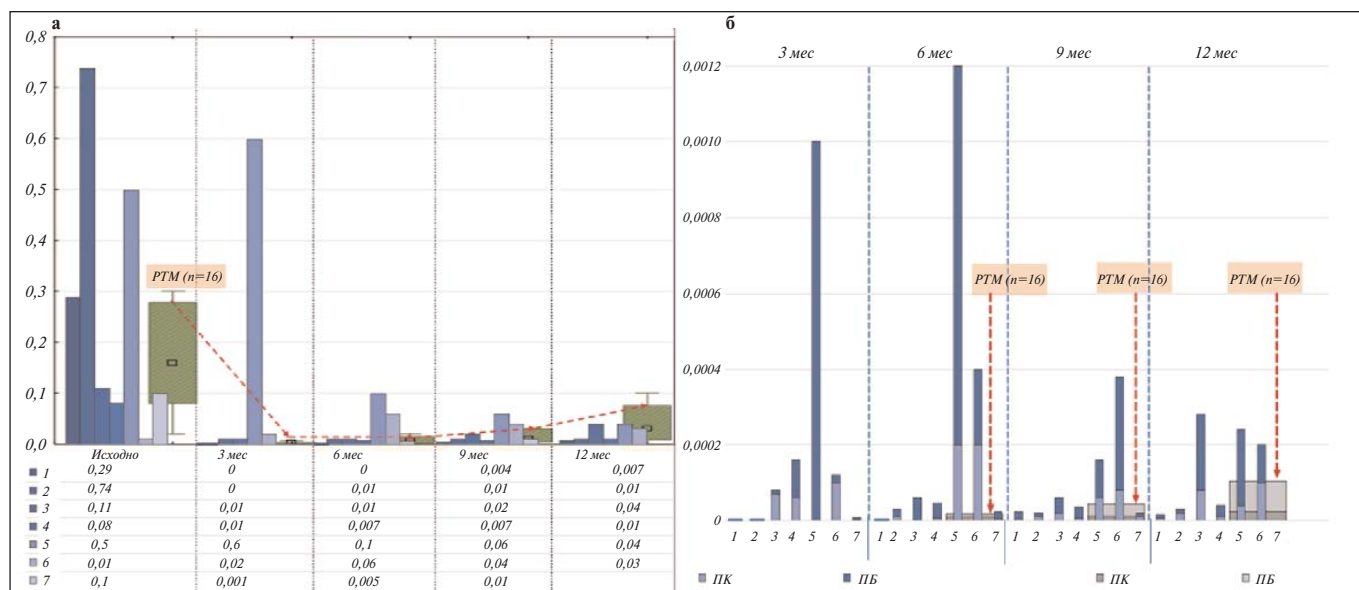


Рис. 3. Динамика абсолютного содержания ($\times 10^9/\text{л}$) CD19+ лимфоцитов на фоне комбинированной терапии и лечения РТМ: синяя шкала — количество CD19+ В-лимфоцитов у 7 пациентов, находившихся на комбинированной терапии РТМ + БЛМ; зеленая шкала — количество CD19+ В-лимфоцитов у 16 пациентов, получавших РТМ (а). Количество CD19+ В-лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) ПБ и ПК у 7 пациентов, которые получали комбинированную терапию, на 3-м, 6-м, 9-м и 12-м месяце (б)¹

наблюдения после подключения к терапии БЛМ. У 1 больной терапия была неэффективна.

При оценке активности СКВ отмечено прогрессирующее ее снижение в течение периода наблюдения, согласно индексам активности SLEDAI-2K / BILAG: исходно — 10 [9; 16] / 17 [10; 18] баллов, через 12 мес — 3 [2; 6] / 1 [1; 2] балл. За указанный период титр антител к дсДНК снижался (174 [36; 300] и 12 [6; 34] Ед/мл исходно и через 12 мес). Одновременно отмечалось увеличение содержания компонентов комплемента С3 (0,4 [0,37; 0,44] и 0,85 [0,81; 0,88] г/л исходно и на 12-м месяце) и С4 (0,038 [0,03; 0,054] и 0,17 [0,15; 0,26] г/л исходно и на 12-м месяце).

К 3-му месяцу полная деплеция достигнута у 2 пациентов, частичная — у 1, отсутствие деплеции отмечено у 4 (57%). Учитывая ранее полученные данные о влиянии БЛМ на В-лимфоциты, представлялось любопытным оценить дальнейшую динамику общей популяции В-лимфоцитов после добавления к терапии этого препарата. С этой целью была проведена количественная оценка общей популяции В-лимфоцитов у 16 пациентов с СКВ, которым однократно вводили только РТМ; полученные результаты были сопоставлены с данными каждого пациента, находившегося на комбинированной терапии. Установлено, что у 16 пациентов, которым проводили монотерапию ГИБП, после достижения полной и частичной деплеции в дальнейшем отмечалось нарастание уровня В-лимфоцитов ($p < 0,003$), тогда как у пациентов, получавших комбинированное лечение ГИБП (даже несмотря на отсутствие полной деплеции в большом числе случаев), количество В-лимфоцитов продолжало сокращаться на протяжении всего периода наблюдения. Кроме того, у больных с полной и частичной деплецией наблюдалась более медленная их репопуляция (рис. 3, а).

У пациентов, получавших РТМ однократно с 6-го месяца, отмечалась тенденция к нарастанию уровня ПК и ПБ.

Комбинированная терапия способствовала поддержанию низкого количества этих клеток у больных с полной и частичной деплецией или дальнейшему уменьшению их содержания у больных, у которых деплеция после курса РТМ не была достигнута (рис. 3, б).

Репопуляция В-лимфоцитов на фоне комбинированной терапии происходила, как и при монотерапии РТМ. К 12-му месяцу процентное соотношение субпопуляций В-лимфоцитов почти соответствовало исходному, однако отмечались более высокая доля непереключенных В-клеток памяти (3,7 [2,7; 14,5]% и 23,6 [10,5; 39,4]% исходно и через 12 мес соответственно) и сокращение количества наивных В-клеток (69 [21; 83]% и 34 [10; 43]% исходно и через 12 мес соответственно) по сравнению с исходным составом. Процентное содержание общей популяции В-лимфоцитов памяти у пациентов, у которых был достигнут эффект после терапии РТМ, также имело тенденцию к снижению.

Обсуждение. Основной мишенью таргетной терапии при СКВ являются В-лимфоциты [14]. В нескольких экспериментальных открытых клинических исследованиях сообщалось, что терапия истощения В-клеток РТМ безопасна и эффективна для лечения СКВ, в том числе и ВН [15]. Другой ГИБП — БЛМ, эффективность которого подтверждена в масштабных клинических исследованиях, официально зарегистрирован для лечения СКВ. Различные по механизму действия, однако имеющие общую конечную точку (В-лимфоциты), РТМ и БЛМ занимают ключевое место в современной терапии СКВ. В нашем исследовании представлены опыт применения РТМ и БЛМ, а также комбинированного лечения РТМ и БЛМ, особенности их влияния на клеточный иммунитет и течение заболевания, отмечены предполагаемые предикторы ответа на терапию ГИБП.

Динамика субпопуляций В-лимфоцитов при терапии РТМ. Длительность эффекта после курса лечения РТМ со-

¹Цветной рисунок к этой статье размещен на сайте журнала: mj.ima-press.net

ставляет около 4–6 мес [16]. S. Nakayamada и соавт. [17] отмечают, что такое лечение вызывает быстрое истощение наивных В-клеток и непереклоченных В-клеток памяти, тогда как ПК персистируют в организме до 28 дней. Длительность ремиссии, вероятно, связана со стойким истощением В-клеток памяти независимо от репопуляции наивных В-клеток. В работе S. Iwata и соавт. [18] получены аналогичные результаты. По данным M.J. Leandro и соавт. [19], после курса РТМ остаточными клетками являются В-клетки памяти и ПК. P. Roll и соавт. [20] после достижения деплеции и начала репопуляции отметили увеличение количества наивных В-клеток и медленное восстановление популяции В-клеток памяти.

В нашем исследовании получены близкие результаты. Терапия РТМ приводила к выраженному сокращению количества В-лимфоцитов, преимущественно за счет наивных [17, 18] и ДН В-клеток памяти, при этом остаточными клетками являлись различные субпопуляции В-клеток памяти и наивные В-клетки, процентное распределение которых зависело от степени деплеции В-лимфоцитов [19].

Восстановление количества В-клеток происходило больше за счет наивных клеток и клеток памяти [17, 18], причем в дебюте репопуляции превалировала доля переключенных или непереклоченных В-клеток памяти. Полученные данные отражают характер восстановления клеток после достижения истощения В-лимфоцитов. Однако в дальнейшем субпопуляции В-клеток стремились к восстановлению исходного процентного количества, т. е. происходило нарастание уровня наивных и ДН В-клеток при более низких концентрациях непереклоченных и переключенных В-клеток памяти [20]. Тем не менее длительное наблюдение показало, что после успешного применения ГИБП происходит медленное восстановление общей популяции В-клеток памяти, количество которых к 12-му месяцу было значимо ниже при сравнении с исходным составом.

Другой нашей задачей был поиск предиктора ответа на терапию РТМ. Так, M.Y. Yusof и соавт. [7] установили, что наличие ответа на ГИБП может быть ассоциировано с низким исходным количеством ПК. J.H. Anolik и соавт. [21] связывают подобные результаты со степенью восстановления В-клеток памяти. В нашем исследовании показано, что неполная деплеция В-лимфоцитов обусловлена наличием высокого базального количества ПК (>0,2%), что также подтверждается данными M.Y. Yusof и соавт. [7]. Эти данные могут способствовать более качественному подбору терапии с включением РТМ, целью которой является полное клеточное истощение с помощью либо увеличения дозы ГИБП, либо применения дополнительной инфузии у больных с более высоким содержанием ПК.

Динамика субпопуляций В-лимфоцитов при терапии БЛМ. В настоящее время существует мало исследований, посвященных динамике субпопуляций В-лимфоцитов на фоне применения БЛМ. A.M. Jacobi и соавт. [22] отметили, что лечение БЛМ приводит к сокращению числа наивных, переходных В-клеток и ПК. Аналогичные результаты получены в исследовании E. Pontarini и соавт. [23], в котором подобные изменения с 24-й недели ассоциировались с нормализацией иммунологических параметров (С4, антинуклеарный фактор и ревматоидный фактор). В свою очередь, W. Stohl и соавт. [24] среди особенностей действия БЛМ на

субпопуляции В-клеток выделили отсутствие влияния на В-клетки памяти.

В нашем исследовании терапия БЛМ приводила к снижению количества наивных В-клеток [22–24], а у большей части пациентов — к сокращению и общей популяции CD19+ В-лимфоцитов, однако полная деплеция В-клеток не достигнута. Лечение БЛМ способствовало снижению доли ПК и ПБ [22, 23], а у части больных к 6-му месяцу эти субпопуляции не определялись в периферической крови, одновременно с этим отмечалось выраженное снижение иммунологической активности СКВ (уменьшение уровня антител к дсДНК, нарастание содержания С4-компонента комплемента) [23]. Поскольку 3 пациента получали ГИБП до 9-го месяца и наблюдение за ними продолжалось до 12 мес, это могло обосновать нарастание после 9-го месяца количества ПК и ПБ. Так, W.G. Halpern и соавт. [25] продемонстрировали снижение числа ПК на фоне применения БЛМ, однако оно было обратимым после отмены препарата.

Динамика субпопуляций В-лимфоцитов при комбинированной терапии РТМ + БЛМ. Существуют единичные исследования эффективности комбинированной терапии с применением РТМ + БЛМ, которые в основном демонстрируют влияние ГИБП на клинико-лабораторные параметры у больных СКВ. И только в одной работе проведен подробный анализ субпопуляций В-лимфоцитов при наблюдении за мышами (NZB/NZW) F1. W. Lin и соавт. [26] выдвинули предположение, что комбинированная терапия обеспечивает значительное улучшение течения и выживаемости при СКВ за счет наиболее эффективной деплеции тканевых и циркулирующих аутореактивных В-клеток. T. Kraaij и соавт. [11] и F. Simonetta и соавт. [27] отметили высокую эффективность терапии у больных ВН. R. Gualtierotti и соавт. [28] сообщили об эффективности последовательного применения РТМ и БЛМ: у 3 больных такая терапия позволила достигнуть длительной ремиссии и снизить дозу пероральных ГК.

Выводы. Несмотря на различия в развитии и тяжести заболевания, комбинированная терапия оказалась высокоэффективной у наших пациентов: наблюдались улучшение клинической картины, лабораторных маркеров активности СКВ, в частности повышение концентрации С3-, С4-компонентов комплемента, стойкое снижение концентрации антител к дсДНК. Нами впервые продемонстрировано влияние комбинированной терапии на субпопуляции В-лимфоцитов у больных СКВ. Такое лечение способствовало лучшей управляемости В-лимфоцитов. Последовательное применение ГИБП позволило контролировать общую популяцию В-лимфоцитов — в результате терапии происходила их более медленная репопуляция у больных с полной деплецией после курса РТМ и продолжалось сокращение у больных с отсутствием деплеции. Кроме того, ПК и ПБ удавалось поддерживать на низком уровне независимо от первичного ответа на РТМ. К 12-му месяцу процентное распределение всех субпопуляций В-лимфоцитов стремилось к исходному. Тем не менее при применении БЛМ процентное количество непереклоченных В-клеток памяти увеличивалось, а наивных В-клеток — сокращалось. В то же время лечение РТМ приводило к снижению общей популяции В-клеток памяти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 714 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 714 p.]
2. Gottschalk TA, Tsantikos E, Hibbs ML. Pathogenic inflammation and its therapeutic targeting in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2015 Oct 28;6:550. doi: 10.3389/fimmu.2015.00550. eCollection 2015.
3. Anolik JH, Looney RJ, Lund FE, et al. Insights into the heterogeneity of human B cells: diverse functions, roles in autoimmunity, and use as therapeutic targets. *Immunol Res*. 2009 Dec;45(2-3):144-58. doi: 10.1007/s12026-009-8096-7. Epub 2009 Apr 7.
4. Александрова ЕН. В-клетки при аутоиммунных ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 8-45. [Aleksandrova EN. B-cells in autoimmune rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Anti-V-kletochaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 8-45.]
5. Iwata S, Tanaka Y. B-cell subsets, signaling and their roles in secretion of autoantibodies. *Lupus*. 2016 Jul;25(8):850-6. doi: 10.1177/0961203316643172.
6. Tesar V, Hruskova Z. Belimumab in the management of systemic lupus erythematosus — an update. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Jul;17(7):901-908. doi: 10.1080/14712598.2017.1324846. Epub 2017 May 16.
7. Md Yusof MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, et al. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1829-1836. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211191. Epub 2017 Jul 6.
8. Jacobi AM, Odendahl M, Reiter K, et al. Correlation between circulating CD27 (high) plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003 May;48(5):1332-42.
9. 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.
10. Jacobi AM, Reiter K, Mackay M, et al. Activated memory B cell subsets correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus delineation by expression: of CD27, IgD, and CD95. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1762-73. doi: 10.1002/art.23498.
11. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, Teng YK. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369. Epub 2014 Sep 8.
12. Wei C, Anolik J, Cappione A, et al. A new population of cells lacking expression of CD27 represents a notable component of the B cell memory compartment in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2007 May 15;178(10):6624-33.
13. Thompson JS, Bixler SA, Qian F, et al. BAFF-R, a newly identified TNF receptor that specifically interacts with BAFF. *Science*. 2001 Sep 14;293(5537):2108-11. Epub 2001 Aug 16.
14. Liossis SC, Staveri C. B Cell-based treatments in SLE: past experience and current directions. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Nov 4;19(12):78. doi: 10.1007/s11926-017-0707-z.
15. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. 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.
16. Cambridge G, Isenberg DA, Edwards JC, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: relationships among serum B lymphocyte stimulator levels, autoantibody profile and clinical response. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):1011-6. Epub 2007 Oct 25.
17. Nakayamada S, Iwata S, Tanaka Y. Relevance of lymphocyte subsets to B cell-targeted therapy in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2015 Feb;18(2):208-18. doi: 10.1111/1756-185X.12534. Epub 2015 Jan 3.
18. Iwata S, Saito K, Hirata S, et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018 Apr;27(5):802-811. doi: 10.1177/0961203317749047. Epub 2018 Jan 7.
19. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JC. Reconstitution of peripheral blood B cell after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb;54(2):613-20.
20. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, et al. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2377-86.
21. Anolik JH, Barnard J, Owen T, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):3044-56.
22. Jacobi AM, Huang W, Wang T, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):201-10. doi: 10.1002/art.27189.
23. Pontarini E, Fabris M, Quartuccio L, et al. Treatment with belimumab restores B cell subsets and their expression of B cell activating factor receptor in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Aug;54(8):1429-34. doi: 10.1093/rheumatology/kev005. Epub 2015 Mar 3.
24. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement, and reduces select B-cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2328-37. doi: 10.1002/art.34400.
25. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T, et al. Chronic administration of belimumab, a BLyS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: pharmacokinetic, pharmacodynamics and toxicologic effects. *Toxicol Sci*. 2006 Jun;91(2):586-99. Epub 2006 Mar 3.
26. Lin W, Seshasayee D, Lee WP, et al. Dual B cell immunotherapy is superior to individual anti-CD20 depletion or BAFF blockade in murine models of spontaneous or accelerated lupus. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jan;67(1):215-24. doi: 10.1002/art.38907.
27. Simonetta F, Allali D, Roux-Lombard P, Chizzolini C. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab. *Joint Bone Spine*. 2017 Mar;84(2):235-236. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.008. Epub 2016 May 26.
28. Gualtierotti R, Borghi MO, Gerosa M, et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jul-Aug;36(4):643-647. Epub 2018 Feb 27.

Поступила 5.02.2019

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.

Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике

Васильев В.И.¹, Гайдук И.В.², Пальшина С.Г.¹, Городецкий В.Р.¹, Сокол Е.В.¹, Родионова Е.Б.¹, Бурцева М.В.¹, Шорникова Н.С.¹, Пробатова Н.А.³, Кокосадзе Н.В.³, Павловская А.И.³, Купрышина Н.А.³, Сафонова Т.Н.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ³115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

⁴119021, Москва, ул. Россолимо, 11А,Б

Цель исследования — установить основные типы лимфом, дебютирующие с поражения больших слюнных желез (БСЖ), с которыми приходится сталкиваться в ревматологической практике и оценить эффективность малоинвазивных инцизионных биопсий БСЖ/слезных желез в диагностике различных заболеваний, протекающих с поражением околоушных, поднижнечелюстных, подъязычных и слезных желез.

Пациенты и методы. С 2004 по 2017 г. в НИИР им. В.А. Насоновой обследовано 339 пациентов (291 женщина и 48 мужчин) в возрасте от 18 до 78 лет (медиана возраста 55 лет) с поражением БСЖ. Для верификации диагноза проводилась малоинвазивная инцизионная биопсия околоушных, поднижнечелюстных слюнных (ПНЧСЖ) и слезных желез.

Результаты и обсуждение. Различные варианты онкогематологических заболеваний с поражением БСЖ диагностированы у 187 (55%) пациентов, неопухолевые заболевания — у 152 (45%). Первичные опухолевые заболевания, дебютировавшие с поражения БСЖ, выявлены у 52 (15,3%) больных. В 32 (61,5%) случаях диагностированы злокачественные онкогематологические заболевания и в 20 (38,5%) — различные стоматологические доброкачественные опухолевые и инфекционные заболевания с вовлечением БСЖ. Превалирующими типами онкогематологических поражений БСЖ были неходжкинские лимфомы (НХЛ), индолентные MALT-лимфомы — у 12 (23%) пациентов и фолликулярные лимфомы (ФЛ) — у 6 (11,5%), а также AL-амилоидоз с поражением ПНЧСЖ — у 9 (17,3%). Для морфологической верификации диагноза проводилась малоинвазивная инцизионная биопсия слюнных/слезных желез, во всех случаях она являлась информативной для полноценного патоморфологического исследования и верификации диагноза.

Выводы. Малоинвазивная диагностическая биопсия БСЖ/слезных желез должна активно использоваться в стоматологических, ревматологических и онкогематологических стационарах для верификации нозологических диагнозов при поражениях БСЖ и слезных желез. Достаточное количество тканей, полученных с помощью этих методик, позволяет отказаться от тяжелых хирургических вмешательств (частичная и полная паротидэктомия, удаление ПНЧСЖ и орбитотомия), используемых в настоящее время в диагностических целях в стационарах различного профиля.

Ключевые слова: MALT-лимфома; IgG4-связанное заболевание; неходжкинские лимфомы; фолликулярная лимфома; AL-амилоидоз; околоушные слюнные железы; поднижнечелюстные слюнные железы; малоинвазивная инцизионная биопсия слюнных/слезных желез; болезнь Шёгрена; синдром Шёгрена.

Контакты: Наталья Сергеевна Шорникова; nsshornikova@gmail.com

Для ссылки: Васильев ВИ, Гайдук ИВ, Пальшина СГ и др. Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике. Современная ревматология. 2019;13(1):44–51.

Primary hematologic malignancies with the onset of involvement of the major salivary glands in rheumatologic practice
Vasilyev V.I.¹, Gaiduk I.V.², Palshina S.G.¹, Gorodetsky V.R.¹, Sokol E.V.¹, Rodionova E.B.¹, Burtseva M.V.¹, Shornikova N.S.¹,
Probatova N.A.³, Kokosadze N.V.³, Pavlovskaya A.I.³, Kupryshina N.A.³, Safonova T.N.⁴

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ³23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478;

⁴11A,B, Rossolimo St., Moscow 119021

Objective: to identify the main types of lymphoma with the onset of involvement of the major salivary glands (MSGs), which are encountered in rheumatologic practice, and to evaluate the efficiency of minimally invasive incisional biopsies of the MSGs/lacrimal glands in the diagnosis of different diseases affecting the parotid, submandibular, sublingual, and lacrimal glands.

Patients and methods. A total of 339 patients (291 women and 48 men) aged 18 to 78 years (median age, 55 years) with MSG involvement were examined at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2004 to 2017. Minimally invasive incisional biopsies of the parotid, submandibular salivary (SMSG), and lacrimal glands were carried out to verify the diagnosis.

Results and discussion. Different variants of hematological malignancies with MSG involvement were diagnosed in 187 (55%) patients; non-neoplastic diseases were in 152 (45%) patients. Primary tumors with the onset of MSG involvement were detected in 52 (15.3%) patients. Hematologic malignancies were diagnosed in 32 (61.5%) cases and 20 (38.5%) patients had various benign neoplastic or infectious diseases with MSG involvement. The prevailing hematologic malignancies with MSG involvement were non-Hodgkin lymphomas (NHL), indolent MALT-lymphomas in 12 (23%) patients, follicular lymphomas in 6 (11.5%), and AL-amyloidosis affecting the SMSG in 9 (17.3%). The diagnosis was morphologically verified using minimally invasive incisional biopsy of the salivary/lacrimal glands; in all cases, the biopsy was informative for full morphopathological examination and diagnosis verification.

Conclusion. Minimally invasive incisional biopsy of the MSG/lacrimal glands should be actively used in dentistry, rheumatology and blood oncology hospitals for verification of nosological diagnoses when the MSG and lacrimal glands are involved. A sufficient number of tissues obtained using these techniques allows one to abandon severe surgical interventions (partial and complete parotidectomy, SMSG removal, and orbitotomy) currently used for diagnostic purposes in various types of hospitals.

Keywords: MALT-lymphoma; IgG4-related disease; non-Hodgkin lymphomas; follicular lymphoma; AL-amyloidosis; parotid glands; submandibular salivary glands; minimally invasive incisional biopsy of salivary/lacrimal glands, Sjögren's disease, Sjögren's syndrome.

Contact: Natalia Sergeevna Shornikova; nsshornikova@gmail.com

For reference: Vasilyev VI, Gaiduk IV, Palshina SG, et al. Primary hematologic malignancies with the onset of involvement of the major salivary glands in rheumatologic practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):44–51.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-44-51

В ревматологической, стоматологической, офтальмологической и онкогематологической практике существуют различные заболевания, дебютирующие с поражения слюнных (СЖ) и слезных желез. Клинически они имеют сходные проявления в виде опухолеподобных образований в области головы и шеи и сопровождаются в некоторых случаях симптомами нарушения функции СЖ и/или слезных желез. Для морфологической верификации диагноза используются различные методы биопсии пораженных органов: пункционные, эндоскопические, эксцизионные, в том числе субтотальная/тотальная паротидэктомия, удаление поднижнечелюстных (ПНЧСЖ), подъязычных СЖ и орбитотомия [1, 2]. Для полноценной дифференциальной диагностики лимфоэпителиальных поражений (ЛЭП), индолентных лимфом MALT-типа (из лимфоидной ткани слизистых оболочек), фолликулярных лимфом (ФЛ), гистиоцитозов, болезни Кастлемана, сиалозов и других состояний, нередко протекающих с поражением больших слюнных (БСЖ), слезных желез, пункционная биопсия малоинформативна [1–3], а используемые «большие» хирургические вмешательства позволяют четко верифицировать диагноз, но приводят к значительному числу осложнений [4]. В НИИР им. В.А. Насоновой больных с опухолевидным поражением БСЖ и области орбит наиболее часто направляют с диагнозами: болезнь или синдром Шёгрена (БШ/СШ), аутоиммунный сиалоаденит, IgG4-связанное заболевание (IgG4-СЗ), саркоидоз без гистологической верификации диагноза или с рецидивом роста образования после субтотальной/тотальной резекции СЖ или орбитотомии, а также при сомнениях в диагнозе для исключения ревматического заболевания (РЗ). Нередко после тщательного обследования, требующего в отдельных случаях повторной биопсии, у больных диагностируют различные варианты первичных лимфом или различные доброкачественные поражения СЖ/слезных желез при отсутствии РЗ. Все это послужило поводом для разработки совместно с хирургами-стоматологами МГМСУ им. А.И. Евдокимова различных модифицированных вариантов малоинвазивной

биопсии БСЖ и области орбит для минимизации применения «больших» травматичных хирургических вмешательств в диагностических целях [5, 6].

Цель настоящей работы – анализ случаев первичных онкогематологических заболеваний, которые дебютируют с поражения БСЖ. Некоторые из них протекают и с одновременным поражением орбит.

Пациенты и методы. С 2004 по 2017 г. в отделении интенсивных методов терапии НИИР им. В.А. Насоновой было обследовано 339 пациентов (291 женщина и 48 мужчин) с поражением БСЖ с различными предполагаемыми ревматическими, онкогематологическими, гранулематозными, хроническими гепатобилиарными и другими заболеваниями (табл. 1). С помощью методов малоинвазивной инцизионной биопсии у 187 (55%) пациентов были диагностированы онкогематологические/злокачественные поражения СЖ и у 152 (45%) – различные неопухолевые поражения. Поражения слюнных и слезных желез при нейроэндокринных заболеваниях обычно не требовали гистологической верификации диагноза. В настоящее исследование после исключения РЗ вошли 52 пациента (40 женщин, 12 мужчин) в возрасте от 20 до 78 лет (медиана 54,9 года), имевшие дебют заболевания с поражения БСЖ. Больные с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) при РЗ (n=158), сиалоаденитами при РЗ, IgG4-СЗ, нейроэндокринными поражениями СЖ и гранулематозными заболеваниями (n=129) представлены в табл. 1, но не анализировались в данном исследовании.

У 32 (61,5%) из 52 больных выявлены первичные онкогематологические заболевания, у 20 (38,5%) опухолеподобные поражения БСЖ были связаны с различными более доброкачественными стоматологическими, гематологическими и инфекционными состояниями, но требовали исключения аутоиммунных и злокачественных онкогематологических заболеваний (см. табл. 1). Обязательным условием включения больных в исследование было морфологическое, иммуноморфологическое, рентгенорадиологическое (компьютерная, КТ, и магнитно-резонансная, МРТ, томография, в некоторых случаях позитронно-эмиссионная

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

томография) и лабораторное подтверждение нозологического диагноза в соответствии с международными критериями диагностики [1, 2, 7, 8] и исключение РЗ. В 46 случаях для гистологической верификации диагноза была выполнена малоинвазивная биопсия: 12 исследований ПНЧСЖ, 33 — околоушной слюнной железы (ОУСЖ) и 2 — орбит. У 6 больных проведены «большие» хирургические вмешательства до поступления в стационар НИИР им. В.А. Насоновой. У 2 пациентов имелось РЗ: БШ + MALT-лимфома с сопутствующей множественной плеоморфной аденомой СЖ, системная красная волчанка (СКВ) + плоскоклеточный рак ОУСЖ, однако они включены в данное исследование в связи с отсутствием четкой патогенетической связи заболевания СЖ с аутоиммунными заболеваниями.

Всем больным проведено полное стоматологическое (осмотр стоматолога, капсульная сиалометрия, сиалография БСЖ с водорастворимым контрастным веществом, УЗИ СЖ и периферических лимфатических узлов, биопсия малых слюнных желез, МСЖ, и нижней губы) и офтальмологическое (осмотр офтальмолога, тест Ширмера, проба Норна, окраска роговицы флюоресцеином, лиссаминовым зеленым, УЗИ орбит) обследование. Лабораторное обследование включало: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с электрофорезом белков сыворотки, иммунологические методы исследования (по показаниям) с определением уровней ревматоидного фактора, вчСРБ, IgG, IgA, IgM и IgG4 (нефелометрическим методом на аппарате BNProSPEC). Исследование уровней C3/C4-фракций комплемента, антинуклеарных антител, анти-Ro/La-антител, ANCA выполнялось методом ELISA (ORGENTEC, Германия). Пациентам с подозрением на лимфомы и AL-амилоидоз проводилось иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, на свежем материале биоптатов выполнялось определение В-клеточной клональности по реаранжировке генов тяжелой цепи Ig и Т-клеточной клональности по реаранжировке генов Т-клеточного рецептора (TCR; на базе лаборатории гематологии и молекулярной биохимии ФГБУ НМИЦ гематологии). Морфологическое и иммуноморфологическое исследование биоптатов выполнялось на базе лаборатории иммунологии и морфологии ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина иммунопероксидазным методом со стандартными панелями антител к CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD30, CD37, CD38, CD45, CD68, анти-МНС II класса, легким цепям Ig и белку bcl-2. Для диагностики IgG4-C3 использовали окра-

Таблица 1. *Диагнозы, установленные пациентам в НИИР им. В.А. Насоновой в 2004–2017 гг. по результатам малоинвазивной инцизионной биопсии БСЖ (n=339; 291 женщина, 48 мужчин)*

Диагноз	n (%)
Онкогематологические/злокачественные заболевания	187 (55)
<i>Лимфомы при ревматологических и хронических гепатобилиарных заболеваниях</i>	155
MALT-лимфомы при БШ	124 (36,5)
DMALT-лимфомы	10 (2,9)
MALT-лимфомы + РА + БШ	6 (1,7)
MALT-лимфомы + ССД + БШ	7 (2)
MALT-лимфомы + хронические гепатобилиарные заболевания	4 (1,2)
Трансформированные диффузные В-крупноклеточные лимфомы	4 (1,2)
<i>Первичные неходжкинские лимфомы (НХЛ)</i>	30 (8,8)
AL-амилоидоз	9 (2,6)
MALT-лимфомы	8 (2,3)
DMALT-лимфомы	4 (1,2)
ФЛ	6 (1,8)
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	1 (0,3)
Лимфома зоны мантии	1 (0,3)
Т-лимфобластный лейкоз	1 (0,3)
<i>Другие редкие онкогематологические/злокачественные заболевания</i>	2 (0,6)
Лимфома Ходжкина	1 (0,3)
Плоскоклеточный рак ОУСЖ	1 (0,3)
Неопухолевые поражения БСЖ	152 (45)
<i>Аутоиммунные сиалоадениты при БШ/СШ</i>	65 (19,2)
<i>Гранулематозные заболевания</i>	42 (12,4)
Саркоидоз	41 (12,1)
Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)	1 (0,3)
<i>Нейроэндокринные заболевания</i>	
(СД, гипоменструальный синдром, булемия)	33 (9,9)*
<i>Редкие заболевания</i>	12 (3,5)
Липоматоз при циррозе печени	2 (0,6)
Сиалоз после лечения радиоактивным йодом	1 (0,3)
Болезнь Маделунга	2 (0,6)
Мастоцитоз	1 (0,3)
Онкоцитомы	1 (0,3)
Сфенодектомы	1 (0,3)
Кистозные поражения при ВИЧ-инфекции	2 (0,6)
Плеоморфная аденома**	2 (0,6)

Примечание. РА — ревматоидный артрит; ССД — системная склеродермия; СД — сахарный диабет; * — редко требовалось проведение биопсии для верификации диагноза; ** — плеоморфная аденома — доброкачественная опухоль, наиболее часто встречающаяся в стоматологических стационарах.

ску с антителами к CD20, CD138, IgG, IgG4; для идентификации отложения амилоида в ткани — окраску Конго красным. Совокупность клинических, морфологических, иммунофенотипических и цитогенетических характеристик лимфом оценивали на основании классификации ВОЗ [6]. Стадии лимфом представлены на основании классификационной системы Ann Arbor [8].

Результаты. Поражение БСЖ чаще встречалось у лиц женского пола (соотношение женщины : мужчины — 3,3:1). Наиболее часто диагностировались НХЛ (n=30) и крайне редко — лимфогранулематоз лимфатических узлов левой ОУСЖ (n=1) и первичный плоскоклеточный рак левой ОУСЖ (n=1) с метастазированием в регионарный лимфатический узел (см. табл. 1). Наиболее часто в патологический процесс вовлекались ОУСЖ — у 36 (69%) пациентов и ПНЧСЖ — у 23 (44%), реже наблюдалось поражение подъязычных СЖ — у 7 (13%) и МСЖ нижней губы — у 5 (9,5%). В 9 (17%) случаях одновременно с поражением БСЖ была вовлечена область орбит. Наиболее часто при поражении



Рис. 1. Пациент с лимфомой зоны мантии



Рис. 2. Пациент с Т-клеточной лимфобластной лейкемией

тие аденолимфомы. Офтальмолог отметил уплотнение века левого глаза, асимметрию глазной щели, легкое смещение глазного яблока вниз к носу. При КТ орбит определялось мягкотканное образование вокруг и позади глазного яблока слева, неправильной формы, размером 47×17 мм, справа — 29×8 мм, плотностью 50–70 ед., со смещением глазных яблок вперед. Больной с диагнозом «болезнь Микучича» наблюдался по месту жительства и получал гормональную терапию. В связи с постепенным увеличением объемных образований и отсутствием четко верифицированного диагноза в июне 2004 г. пациент был госпитализирован в НИИР им. В.А. Насоновой для обследования.

При поступлении (рис. 1) наблюдалась асимметрия лица за счет увеличения ОУСЖ, ПНЧСЖ, лимфатических узлов

БСЖ выявлялись индолентные лимфомы — у 18 (56,5%) пациентов: MALT-лимфомы (у 8), диффузные MALT-лимфомы (DMALT; у 4) и ФЛ (у 6). MALT-лимфомы СЖ были I–II стадии по шкале AnArbor, тогда как DMALT соответствовали IV стадии по шкале AnArbor. Второй по частоте онкогематологической патологией, вовлекающей в процесс БСЖ, был первичный AL-амилоидоз (9 случаев, 28%) с поражением ПНЧСЖ и развитием макроглобулинии как самостоятельного заболевания (5) или в комбинации с множественной миеломой (4). Другими нозологиями были: В-крупноклеточная лимфома (В-ККЛ), лимфогранулематоз с поражением ОУСЖ, Т-клеточный лимфобластный лейкоз, лимфома зоны мантии и плоскоклеточный рак СЖ (5 больных, 15,5%). Следует отметить, что если MALT-лимфомы, DMALT-лимфомы, В-ККЛ, ФЛ, лимфома Ходжкина относят к гематологическим опухолям, поражающим БСЖ [1, 2, 4, 7–9], то возможность поражения СЖ при Т-клеточном лимфобластном лейкозе и лимфоме зоны мантии не рассматривается в гистологических типах поражений, встречающихся в СЖ [10], и в обзорных статьях, посвященных этим гематологическим опухолям [11, 12]. Имеются лишь единичные сообщения о возможности дебюта этих заболеваний с поражения БСЖ [13, 14]. На первичный плоскоклеточный рак ОУСЖ приходится менее 1% опухолей СЖ, при этом требуется обязательное исключение поражения почек и легких с метастазированием в СЖ [8, 15]. Мы считаем необходимым познакомить врачей различных специальностей с этими редкими поражениями БСЖ и приводим несколько клинических наблюдений.

Наблюдение 1. Больной Л., 51 года, в июле 2003 г. обследовался в онкогематологическом диспансере по месту жительства в связи с увеличением ОУСЖ и отеком левой орбиты. При УЗИ выявлены увеличение ОУСЖ/ПНЧСЖ, их диффузно неоднородная структура за счет уплотнения стенок протоков с их расширением до 0,3–0,4 см; очаговых нарушений и конкрементов не обнаружено. Выявлены увеличенные подбородочные, передние, заднешейные лимфатические узлы, неоднородные гипохогенные с плотными контурами, и конгломераты лимфатических узлов в поднижнечелюстной области размером 1,4–2,0 см. По данным пункционной биопсии ОУСЖ заподозрено разви-

тие аденолимфомы. Офтальмолог отметил уплотнение века левого глаза, асимметрию глазной щели, легкое смещение глазного яблока вниз к носу. При КТ орбит определялось мягкотканное образование вокруг и позади глазного яблока слева, неправильной формы, размером 47×17 мм, справа — 29×8 мм, плотностью 50–70 ед., со смещением глазных яблок вперед. Больной с диагнозом «болезнь Микучича» наблюдался по месту жительства и получал гормональную терапию. В связи с постепенным увеличением объемных образований и отсутствием четко верифицированного диагноза в июне 2004 г. пациент был госпитализирован в НИИР им. В.А. Насоновой для обследования.

При поступлении (рис. 1) наблюдалась асимметрия лица за счет увеличения ОУСЖ, ПНЧСЖ, лимфатических узлов шеи и подчелюстной области и левостороннего асимметричного экзофтальма с сужением глазной щели за счет инфильтрации тканей орбиты. В ротовой полости выявлены плотные конгломераты МСЖ, функциональные нарушения СЖ отсутствовали (сиалометрия 6,5 мл). В клиническом анализе крови отмечалась незначительная лейкопения до 3,4 тыс., при биохимических и иммунологических исследованиях отклонений от нормы не обнаружено. При сиалографии выявлен интерстициальный сиалоаденит. По данным биопсии МСЖ — лимфопролиiferативный сиалоаденит, подозрение на лимфому. При КТ органов грудной клетки наблюдалось увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Для морфологической верификации диагноза выполнена биопсия ОУСЖ и внутрижелезистого лимфатического узла: определялся диффузный инфильтрат из небольших мономорфных лимфоидных клеток, в основном с неправильной формой ядер, единичные дендритные клетки. Аналогичные изменения имелись во внутрижелезистом лимфатическом узле. В-клеточная клональность по реаранжировке генов тяжелых цепей Ig в ткани железы была положительной. По данным морфологического исследования заподозрена периферическая мелкоклеточная В-клеточная лимфома, скорее всего, лимфома из клеток зоны мантии. Диагноз подтвержден при иммуногистохимическом исследовании: в биоптате ОУЖ опухолевые лимфоидные клетки экспрессируют поверхностные IgM/IgD с рестрикцией λ-цепей, BCL2+, CD5+, CD43+, MUM1+, ядерный c/lin D1+ и негативны по CD10-, CD23-, BCL6-. Проллиферативная активность Ki-67 составляла более 25%. Диагностирована лимфома зоны мантии с поражением периферических, внутригрудных лимфатических узлов, ОУСЖ, ПНЧСЖ, МСЖ и тканей орбит.

Наблюдение 2. Больной Ш., 49 лет, направлен в НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом БШ в связи с увеличением ОУСЖ, ПНЧСЖ и поражением области левой орбиты (рис. 2). При осмотре пальпировались значительно увеличенные, плотной консистенции, ОУСЖ и ПНЧСЖ, увеличение всех групп шейных лимфатических узлов (до 2,7×1,9 см, плотные безболезненные), гепатомегалия. Отмечалось незначительное уменьшение глазной щели слева вследствие инфильтрации с геморрагиями в верхнем и нижнем веках. В общем анализе крови: снижение уровня гемоглобина до 12,5 г/дл, тромбоцитов до 36 тыс/мкл, повышение уровня лейкоцитов до 12,3 тыс/мкл и ус-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

корение СОЭ до 29 мм/ч. В биохимическом анализе крови: повышение уровня общего билирубина до 35,5 мкмоль/л, γ -глутамилтранспептидазы 151 Ед/л, лактатдегидрогеназы до 1123 Ед/л, мочевой кислоты до 1244 мкмоль/л и СРБ до 73,3 мг/л. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и суточной мочи патологических изменений не отмечено. Выполнена мультиспиральная КТ головного мозга, орбит, органов шеи, грудной клетки, брюшной полости и малого таза: выявлены множественные увеличенные от 1,2 до 3,6 см лимфатические узлы шеи, над- и подключичных, подмышечных областей, корней легких, средостения и забрюшинного пространства, в передневерхнем средостении визуализировался конгломерат увеличенных лимфатических узлов 9,1х5,9 см, в правой плевральной области — следы жидкости, признаки пансинусита с незначительным утолщением слизистой верхнечелюстных пазух, клеток решетчатого лабиринта, лобной и основной пазухи. По данным УЗИ СЖ уплотнены и увеличены: правая ПНЧСЖ — до 3,9х3,4 см, левая — до 4,5х3,6 см; правая ОУСЖ — до 7,6х3,7 см, левая — до 7,5х3,7 см; слезные железы также увеличены: правая — до 2,6х0,8 см, левая — до 2,6х0,8 см; гепатомегалия и незначительное увеличение селезенки (до 9,3х11,5х12,8 см). Выполнены биопсии ОУСЖ и слезной железы. ОУСЖ — в окружающей фиброзно-жировой ткани видно разрастание лимфомы из небольших клеток с ядрами неправильных очертаний, узким ободком плохо контурируемой цитоплазмы. В опухолевом инфильтрате — дискретно лежащие макрофаги с апоптотическими тельцами в цитоплазме, много митозов, ЛЭП отсутствует. В слезной железе выявлен инфильтрат аналогичного состава. Иммуногистохимическое исследование: опухолевые клетки экспрессируют CD3, CD5, CD43, BCL2, CD99, CD10, TdT. Маркер пролиферативной активности Ki67 экспрессируют 90—95% опухолевых клеток. Заключение: Т-лимфобластная (из клеток-предшественников) лимфома/лейкемия. Миелограмма: пунктат гиперклеточный, представлен преимущественно лимфоцитами (99,6%), отмечаются единичные крупные формы. При оценке состава миелограммы и отпечатков трепаната — идентичные изменения. В трепанобиоптате — диффузный инфильтрат из мелких лимфоидных клеток, что соответствует поражению костного мозга при периферической лимфоме. Таким образом, у пациента был отвергнут диагноз БШ и диагностирован Т-лимфобластный лейкоз с поражением периферических лимфатических узлов, корней легких, средостения, подвздошных и паховых лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, ОУСЖ и слезных желез.

Наблюдение 3. Больная Т. с 35 лет наблюдается в НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом системной красной волчанки (СКВ) острого течения с поражением слизистой оболочки полости рта, кожи, суставов, почек и трофическими нарушениями в сочетании с СШ, постоянно получала гормональную и цитотоксическую терапию. В 40 лет на фоне приема низких доз глюкокортикоидов возникли множественные эритематозные высыпания на лице и в зоне декольте, появилось уплотнение в области левой ОУСЖ, а через 3 мес присоединились лихорадка и увеличение левой ОУСЖ с местной гипертермией и резкой болезненностью при пальпации, увеличение регионарного шейного лимфатического узла, похудела на 5 кг за два мес. Госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой (рис. 3), для верификации диагноза проведена биопсия ОУСЖ и регионарного шейного лимфатического узла. Гистологическое исследование показало картину плоскоклеточного рака в околоушной железе и регионарном лимфатическом узле. Диагностированы СКВ в сочетании с СШ и плоскоклеточный рак левой ОУСЖ с метастазированием в региональный лимфатический узел. Проведены два курса полихимиотерапии в НИИР им. Н.Н. Блохина и далее курсы локальной лучевой терапии (суммарная доза 70 Гр). В течение 5 лет ежегодно госпитализировалась в НИИР им. В.А. Насоновой, рецидива плоскоклеточного рака не наблюдалось.



Рис. 3. Пациентка с СКВ и плоскоклеточным раком ОУСЖ



Рис. 4. Пациентка с лимфогранулематозом ОУСЖ

Наблюдение 4. Больная А., 30 лет. Консультирована в НИИР им. В.А. Насоновой в связи со значительным увеличением правой ОУСЖ и шейных лимфатических узлов справа. Из анамнеза известно, что впервые в возрасте 26 лет был выявлен конгломерат лимфатических узлов в подчелюстной области, который постепенно увеличивался в течение года. Выполнена пункционная биопсия лимфатического узла, по цитологии — гиперплазия элементов узла. Биопсия лимфатического узла: реактивный характер изменений с явлениями фолликулярной гиперплазии на разных стадиях развития с наличием прогрессивно трансформированных центров размножения. Через 4 года консультирована в НИИР им. В.А. Насоновой в связи со значительным увеличением правой ОУСЖ. При осмотре отмечалась асимметрия лица за счет увеличения правой ОУСЖ и увеличенных шейных лимфатических узлов (рис. 4). Общий анализ крови, биохимические и иммунохимические исследования крови и суточной мочи, сиалограмма, сиалография, офтальмологическое обследование не выявили отклонений от нормы. При мультиспиральной КТ органов шеи определялись мягкотканые объемные образования в правой ОУСЖ, размером 2,0х2,4х3,2 см, 1,1х0,7 см и 0,6х0,4 см, без четких границ, повышенной плотности, накапливающие контрастное вещество. Справа на шее обнаружены множественные увеличенные лимфатические узлы, максимальный размер которых достигал 1,9х1,5 см. Выполнена биопсия ОУСЖ: гистологически ткань слюнной железы с явлениями ат-

рофии за счет лимфоидного инфильтрата, состоящего преимущественно из мелких лимфоидных клеток с большой примесью плазматических клеток и дискретно лежащих гистиоцитов, в лимфоидном инфильтрате — гранулематозные структуры из эпителиоидных клеток, часть из них с гигантскими многоядерными формами (возможно, саркоидоз или саркоидоподобная реакция), отсутствуют ЛЭП и реактивные зародышевые центры лимфоидных фолликулов. Иммуногистохимическое исследование: множественные гранулы представлены эпителиоидно-клеточными CD68+ гистиоцитами, расположенными также дискретно, по периферии гранул — лимфоидные клетки, преимущественно CD4+ Т-лимфоциты. В лимфоидной ткани определяются опухолевые крупные клетки неправильной формы, с дольчатыми ядрами, морфоиммуногистохимическая характеристика которых соответствует классической лимфоме Ходжкина, инфильтрация эозинофилами крайне слабо выражена, со значительной гранулематозной реакцией в прилежащей ткани ОУСЖ. Больной поставлен диагноз болезни Ходжкина с поражением шейных лимфатических узлов и ткани ОУСЖ.

Наиболее частыми неопухолевыми поражениями БСЖ в нашем исследовании были лимфоэпителиальные первичные сиалоадениты с поражением ОУСЖ и/или ПНЧСЖ (7 случаев) и реактивные сиалозы с поражением ОУСЖ на фоне цирроза печени (3), болезни Маделунга (2). Доброкачественные опухолевые поражения ОУСЖ: сочетание плеоморфной аденомы с MALT-лимфомой ОУСЖ у пациентов с БШ (2 случая), онкоцитомы (1), сфенодектомы (1), базально-клеточная аденома (1), кистозная трансформация ОУСЖ при ВИЧ-инфекции (1; рис. 5), мастоцитоз (1) были относительно редкими находками (табл. 2). Двустороннее массивное увеличение ОУСЖ имело место при онкоцитарной гиперплазии, мастоцитозе и кистозной трансформации при ВИЧ-инфекции, тогда как при плеоморфной аденоме, сфенодектоме, базально-клеточной аденоме наблюдалось одностороннее поражение ОУСЖ. У 18 (90%) из 20 пациен-



Рис. 5. Пациентка с кистозной трансформацией ОУСЖ при ВИЧ-инфекции

тов поражались ОУСЖ, тогда как вовлечение ПНЧСЖ выявлено только в 2 случаях первичного ЛЭП. Наше исследование показало, что MALT-лимфомы чаще развиваются в ОУСЖ в отличие от AL-амилоидоза, при котором четко превалирует поражение ПНЧСЖ (рис. 6). При DMALT-лимфомах и ФЛ одинаково часто поражаются БСЖ, а поражение подъязычных и малых СЖ наиболее часто встречается при DMALT-лимфоме и AL-амилоидозе.

Обсуждение. MALT-лимфомы являются субтипом НХЛ низкой степени злокачественности, которые часто развиваются в местах хронической аутоиммунной или антигенной стимуляции. В то время как на долю лимфом приходится незначительная часть (5–10%) опухолей СЖ, MALT-лимфомы являются наиболее частым подтипом и диагностируются в 50% случаев всех лимфом, поражающих СЖ [4, 7–9], поэтому неудивительно преобладание MALT и DMALT-лимфом (37,5%) в нашем исследовании. Интересно, что если при БШ/СШ и первичной MALT-лимфоме ОУСЖ/ПНЧСЖ их развитие было четко связано с ЛЭП, то при первичной DMALT-лимфоме в биоптатах ЛЭП не наблюдалось. Можно предположить, что MALT-лимфомы ОУСЖ/ПНЧСЖ первично развиваются в БСЖ, тогда как при DMALT-лимфомах первичное поражение отмечается в лимфатических узлах, а вовлечение в патологический процесс БСЖ носит метастатический характер. Первичный AL-амилоидоз, без или в сочетании с множественной миеломой, с поражением ПНЧСЖ и развитием макроглоссии был вторым по частоте онкогематологическим заболеванием и наблюдался у 28% наших пациентов с первичными опухолями. Ранее мы подробно останавливались на клинических и лабораторных проявлениях AL-амилоидоза и подходах к его диагностике [16]. Вовлечение ПНЧСЖ с развитием макроглоссии является единственным специфическим проявлением AL-амилоидоза. Биопсия МСЖ нижней губы и биопсия ПНЧСЖ с последующей окраской на амилоид должны быть выполнены при наличии симптомов макроглоссии для быстрой диагностики заболевания. ФЛ одинаково часто поражают как ОУСЖ, так и ПНЧСЖ и имелись у 19% больных. Если при MALT-лимфоме и AL-амилоидозе увеличение БСЖ было первым клиническим проявлением, то при ФЛ наблюдалась генерализованная лимфаденопатия с метастазированием в БСЖ.

До 2000-х годов при выполнении частичных и полных паротидэктомий лимфомы диагностировались у 1–4% больных и были преимущественно представлены ФЛ, лимфоцитарными и диффузными крупноклеточными лимфомами [17]. После описания P.G. Isaacson и D.H. Wright в 1983 г. лимфомы, развивающейся из лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT-лимфомы), и внесения ее в классификацию ВОЗ как самостоятельной нозологической единицы стало ясно, что хронические аутоиммунные заболевания будут способствовать образованию приобретенной лимфоидной ткани с развитием в последующем лимфом



Рис. 6. Пациентка с AL-амилоидозом. Наблюдаются увеличение поднижнечелюстных слюнных желез и выраженная макроглоссия

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

именно MALT-типа [7–9]. 7–8% НХЛ окончательно будут являться MALT-лимфомами [7, 8], и MALT-лимфомы БСЖ/слезных желез при БШ/СШ наиболее часто будут диагностироваться в области головы и шеи [4, 9, 18]. Настоящее исследование показывает, что первичные MALT-лимфомы СЖ будут также наиболее частыми НХЛ в ОУСЖ, тогда как поражение ПНЧСЖ превалирует при AL-амилоидозе и ФЛ. Плоскоклеточный рак с метастазированием в регионарные лимфатические узлы может первично поражать ОУСЖ, как у пациентки в нашем исследовании, но чаще бывает метастатическим при плоскоклеточной карциноме почек и легких. Описаний метастатических вариантов поражения СЖ/слезных желез при НХЛ зоны мантии, Т-клеточном лимфобластном лейкозе и лимфогранулематозе в литературе крайне мало. Учитывая быстропрогрессирующий характер этих заболеваний, их диагностика должна осуществляться максимально рано, и использование малоинвазивных методик биопсии БСЖ полностью отвечает данной задаче, позволяя избежать «больших» хирургических вмешательств. У 20 (38,5%) больных в нашем исследовании диагностированы различные варианты доброкачественных поражений БСЖ. Одностороннее поражение наблюдалось при плеоморфной аденоме, базально-клеточной аденоме и сфенодектоме, тогда как в остальных случаях выявлено двустороннее поражение БСЖ. Следует отметить, что только у 2 пациентов диагностированы поражения ПНЧСЖ, тогда как у 18 из 20 (90%) больных патологические изменения наблюдались в ОУСЖ. Первичное поражение БСЖ выявлено у 12 (60%) из 20 больных (ЛЭП – у 7, плеоморфная аденома – у 2, онкоцитомы – у 1, базально-клеточная аденома – у 1, сфенодектома – у 1) и вторичное – у 8 (сиалоз при циррозе печени – у 3, множественные подкожные липомы при болезни Маделунга в ОУСЖ – у 2, лимфоэпителиальная кистозная трансформация ткани СЖ на фоне ВИЧ-инфекции – у 2 и поражение СЖ при мастоцитозе – у 1). Нозологические диагнозы перечисленных поражений СЖ были верифицированы при использовании малоинвазивной биопсии БСЖ.

Исследования, проведенные как в НИИР им. В.А. Насоновой [3, 5, 6, 18], так и зарубежными авторами [4, 17, 19], отчетливо демонстрируют необходимость замены в большинстве случаев «золотого стандарта» диагностики значительно увеличенных БСЖ (частичная паротидэктомия, удаление ОУСЖ, ПНЧСЖ) на малоинвазивные процедуры. Учитывая возможность развития осложнений (например, парез лицевого нерва или синдрома Фрея при паротидэктомии [4]), необходимо участие специалистов разного профиля в решении вопроса о целесообразности проведения таких вмешательств и более активное внедрение малоинвазивной биопсии слюнных/слезных желез в диагностический арсенал челюстно-лицевых хирургов, офтальмологов и онкогематологов.

Выводы

1. С поражения БСЖ и МСЖ могут дебютировать онкогематологические заболевания, преимущественно НХЛ (61,5%), стоматологические заболевания (23%), доброкачественные опухоли (11,5%) и инфекционные заболевания (4%).

Таблица 2. Демографическая, клиническая и нозологическая характеристика пациентов с поражением БСЖ (n=52)

Диагноз	n	Мужчины	Женщины	Средний возраст, годы	Локализация поражения			
					ОУСЖ	ПНЧСЖ	ПЯСЖ	орбита
Злокачественные поражения слюнных желез (n=32)								
AL-амилоидоз	9	2	7	55,8 (46–65)	1	9	2	2
MALT-лимфома	8	0	8	57,1 (35–78)	6	2	—	—
DMALT-лимфома	4	2	2	51,5 (20–78)	4	4	3	4
ФЛ	6	1	5	62,1 (40–79)	3	4	1	1
T-лимфобластный лейкоз	1	1	0	40	1	1	—	1
Лимфома зоны мантии	1	1	0	52	1	—	1	1
Диффузная В-ККЛ	1	0	1	59	1	—	—	—
Лимфома Ходжкина	1	0	1	29	1	—	—	—
Плоскоклеточный рак	1	0	1	40	1	—	—	—
Неопухольевые поражения слюнных желез (n=20)								
ЛЭП	7	0	7	52,4 (49–63)	5	2	—	—
Реактивный сиалоз	3	2	1	55,3 (55–56)	3	—	—	—
Болезнь Маделунга	2	2	0	31 (28–34)	2	—	—	—
Плеоморфная аденома	2	0	2	46 (40–52)	2	—	—	—
Кистозная трансформация при ВИЧ-инфекции	2	0	2	31 (30–32)	2	—	—	—
Онкоцитомы	1	0	1	64	1	—	—	—
Базально-клеточная аденома	1	0	1	53	1	—	—	—
Сфенодектома	1	0	1	30	1	—	—	—
Мастоцитоз	1	1	0	52	1	—	—	—

Примечание. ПЯСЖ – подъязычная слюнная железа.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2. В патологический процесс наиболее часто вовлекаются ОУСЖ (69%) и ПНЧСЖ (44%), реже — подъязычные СЖ (13%) и МСЖ (9,5%).

3. Превалирующими типами НХЛ, дебютирующими с поражения БСЖ, являются индолентные MALT-лимфомы — 12 (23%) случаев, ФЛ — 6 (11,5%) и AL-амилоидоз с вовлечением ПНЧСЖ — 9 (17,3%), тогда как поражение МСЖ во всех наблюдениях имело метастатический характер.

4. Редко с поражения БСЖ дебютируют такие онкогематологические заболевания, как лимфогранулематоз, лимфома зоны мантии, Т-клеточный лимфобластный лейкоз, а

также плоскоклеточный рак. Они должны быть включены в дифференциально диагностический поиск при установлении диагноза БШ/СШ и IgG4-СЗ.

5. Малоинвазивная инцизионная диагностическая биопсия БСЖ/слезных желез позволяет получать адекватный для полноценной морфологической диагностики материал и должна активнее использоваться в стоматологических, ревматологических, офтальмологических, онкогематологических стационарах для морфологической верификации нозологических диагнозов при двусторонних поражениях БСЖ и слезных желез.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marx RE, Stern D, editors. Oral and Maxillofacial Pathology. A Rationale for Diagnosis and Treatment. Second Edition. Quintessence Publishing Co; 2012. 980 p.
2. Myers EN, Ferris RL, editors. Salivary Gland Disorders. Springer; 2007. 518 p.
3. Васильев ВИ, Сокол ЕВ, Родионова ЕБ и др. Связанные с IgG-4 поражения слюнных желёз. Терапевтический архив. 2015;(8):92-102. [Vasil'ev VI, Sokol EV, Rodionova EB, et al. IgG-4-related lesions of the salivary glands. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;(8):92-102. (In Russ.)].
4. Jackson AE, Mian M, Kalpadakis C, et al. Extranodal Marginal Zone Lymphoma of the Salivary Glands: A Multicenter International Experience of 248 Patients (IELSG 41). *Oncologist*. 2015 Oct;20(10):1149-53. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0180. Epub 2015 Aug 12.
5. Митриков БВ. Особенности лимфопролиферативных поражений слюнных желёз у пациентов с болезнью Шёгрена. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 2008. [Mitrikov BV. Features of lymphoproliferative lesions of salivary glands in patients with Sjogren's disease. Autoref. dis. cand. med. sci. Moscow; 2008.]
6. Седышев СХ. Заболевания, проявляющиеся симметричным увеличением слюнных желёз и тканей орбит в ревматологической практике. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 2012. [Sedyshev SKh. Diseases, manifested by symmetrical increase in salivary glands and tissues of the orbits in rheumatological practice. Autoref. dis. cand. med. sci. Moscow; 2012.]
7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
8. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. WHO Classification of Tumours. Pathology & Genetics Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005.
9. Bertoni F, Zucca E. MALT Lymphomas. Medical Intelligence Unit. Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2004. 133 p.
10. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, et al. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 May;74(2):134-48. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.10.004. Epub 2009 Nov 24.
11. His ED, Martin P. Indolent mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014 Apr;55(4):761-7. doi: 10.3109/10428194.2013.815353. Epub 2013 Sep 24.
12. You MJ, Medeiros LJ, Hsi ED. T-lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2015 Sep;144(3):411-22. doi: 10.1309/AJCPMF03LVSBLHPJ.
13. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012 Sep 1;380(9844):848-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9. Epub 2012 Jul 25.
14. Morel P, Lepage E, Brice P, et al. Prognosis and treatment of lymphoblastic lymphoma in adults: a report on 80 patients. *J Clin Oncol*. 1992 Jul;10(7):1078-85.
15. Pohar S, Gay H, Rosenbaum P, et al. Malignant parotid tumors: Presentation, clinical/pathologic prognostic factors, and treatment outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jan 1;61(1):112-8.
16. Васильев ВИ, Городецкий ВР, Раденска-Лоповок СГ и др. Новые подходы к определению органных поражений при AL-амилоидозе. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):83-90. [Vasil'ev VI, Gorodetskii VR, Radenska-Lopovok SG, et al. New approaches to the determination of organ lesions in AL-amyloidosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):83-90. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2012-510
17. Mehle ME, Kraus DH, Wood BG, et al. Lymphoma of the Parotid Gland. *Laryngoscope*. 1993 Jan;103(1 Pt 1):17-21.
18. Shine NP, Blake SP, O'Leary G. Extranodal Lymphoma: clinical presentation and diagnostic pitfalls. *Hosp Med*. 2005 Jun;66(6):341-5.
19. Васильев ВИ, Логвиненко ОА, Пробатова НА и др. Роль биопсии околоушной слюнной железы в ранней диагностике лимфом при болезни Шёгрена. Терапевтический архив. 2009;(6):20-7. [Vasil'ev VI, Logvinenko OA, Probatova NA, et al. The role of biopsy of the parotid salivary gland in the early diagnosis of lymphomas in Sjogren's disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;(6):20-7. (In Russ.)].

Поступила 8.11.2018

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.

Диагностическая ценность IgG4 сыворотки крови при IgG4-связанном заболевании: так ли она велика?

Сокол Е.В., Черкасова М.В., Торгашина А.В.

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

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — системное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся формированием опухолеподобных фибровоспалительных очагов в различных органах и повышением уровня IgG4 в сыворотке крови и тканях у большинства пациентов. Патогенез заболевания, в том числе роль IgG4, точно не установлен. Гиперсекреция IgG4 в сыворотке и тканях — неспецифический признак и встречается при других ревматических, инфекционных и злокачественных заболеваниях.

Цель исследования — определить круг нозологий, ассоциирующихся с повышением уровня IgG4 в сыворотке крови, а также частоту и характер этого повышения у пациентов с IgG4-C3.

Пациенты и методы. Проанализированы результаты всех измерений IgG4 в сыворотке, проводившихся в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний НИИР им. В.А. Насоновой в 2017–2018 гг. Отдельно оценены показатели IgG4 сыворотки у 52 пациентов с верифицированным IgG4-C3, согласно универсальным диагностическим критериям Н. Umehara и соавт. (2011).

Результаты и обсуждение. В 2017–2018 гг. исследование уровня IgG4 сыворотки проведено у 247 пациентов. Его повышение выявлено у 76 (30,8%) пациентов, из них только у 28 (36,8%) установлен диагноз IgG4-C3. Наряду с IgG4-C3 повышение содержания IgG4 в сыворотке встречалось при васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ). Самым высоким средним уровнем IgG4 сыворотки был в группе пациентов с доказанным IgG4-C3: 6,31 против 3,2; 3,22 и 2,69 г/л при АНЦА-ассоциированном васкулите, РА и СКВ соответственно.

У 52 пациентов с IgG4-C3 уровень IgG4 >1,35 г/л выявлен в 88% случаев. Медиана уровня IgG4 в сыворотке составила 3,45 г/л [2,1; 11,4]. Максимальное повышение наблюдалось у пациентов с генерализованной лимфаденопатией и пациентов с IgG4-связанным сиалоаденитом и дакриoadенитом (болезнь Микулитца). Уровень IgG4 в сыворотке положительно коррелировал с числом пораженных органов (коэффициент корреляции Спирмена 0,39, $p=0,0056$, критерий Стьюдента). На фоне терапии у всех пациентов независимо от клинического ответа на лечение наблюдалась тенденция к снижению уровня IgG4 сыворотки, однако через 12 мес лечения он нормализовался только у 73%.

Выводы. Повышение концентрации IgG4 в сыворотке и тканях неспецифично, но в настоящий момент это единственный маркер заболевания, доступный в клинической практике. Для правильной трактовки диагноза необходима оценка всего комплекса клинических проявлений, данных визуализационных исследований и патоморфологических находок.

Ключевые слова: IgG4-связанное заболевание; IgG4 сыворотки; болезнь Микулитца; АНЦА-ассоциированный васкулит; системная красная волчанка; ревматоидный артрит.

Контакты: Евгения Владимировна Сокол; name.sokol@gmail.com

Для ссылки: Сокол ЕВ, Черкасова МВ, Торгашина АВ. Диагностическая ценность IgG4 сыворотки крови при IgG4-связанном заболевании: так ли она велика? Современная ревматология. 2019;13(1):52–57.

The diagnostic value of serum IgG4 for the diagnosis of IgG4-related disease: and is that so great?

Sokol E.V., Cherkasova M.V., Torgashina A.V.

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

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a systemic immune mediated condition that is characterized by the formation of tumor-like fibroinflammatory foci in different organs and by the elevation of serum and tissue IgG4 levels in the majority of patients. The pathogenesis of the disease, including the role of IgG4, has not been established exactly. Serum and tissue IgG4 hypersecretion is a nonspecific sign and occurs in many rheumatic, infectious, and malignant diseases.

Objective: to determine the range of nosological entities associated with the increase in serum IgG4 levels, as well as the frequency and nature of this increase in patients with IgG4-RD.

Patients and methods. The results of all serum IgG4 measurements carried out in the Laboratory of Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, in 2017–2018 were analyzed. Serum IgG4 parameters were separately estimated in 52 patients with verified IgG4-RD according to the universal diagnostic criteria proposed by H. Umehara et al (2011).

Results and discussion. In 2017–2018, a total of 247 patients were tested for serum IgG4 levels. The latter were elevated in 76 (30.8%) patients, but only 28 (36.8%) were diagnosed as having IgG4-RD. Along with IgG4-RD, anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vas-

culitis, rheumatoid arthritis (RA), and systemic lupus erythematosus (SLE) were characterized by increased serum IgG4 levels. The highest median IgG4 level was found in patients with a verified diagnosis of IgG4-RD: 6.31 vs 3.2, 3.22, and 2.69 g/L in ANCA-associated vasculitis, RA, and SLE, respectively.

In 52 patients with IgG4-RD, the IgG4 level >1.35 g/L was found in 88% of cases. The median serum IgG4 level was 3.45 g/L (2.1; 11.4). The highest level was observed in patients with generalized lymphadenopathy and in those with IgG4-related sialoadenitis and dacryoadenitis (Mikulicz disease). The serum IgG4 level was positively correlated with the number of affected organs (Spearman's correlation coefficient, 0.39; $p=0.0056$, Student's t -test). All the patients showed a tendency towards decreasing serum IgG4 levels during treatment regardless of its clinical response; however, the levels returned to normal only in 73% after 12 months of treatment.

Conclusion. The increased serum and tissue IgG4 concentration is not specific, but at the moment it is the only disease marker available in clinical practice. To correctly interpret the diagnosis, it is necessary to assess the entire set of clinical manifestations, imaging data, and morphopathological findings.

Keywords: IgG4-related disease; serum IgG4; Mikulicz disease; ANCA-associated vasculitis, systemic lupus erythematosus; rheumatoid arthritis.

Contact: Evgenia Vladimirovna Sokol; name.sokol@gmail.com

For reference: Sokol EV, Cherkasova MV, Torgashina AV. The diagnostic value of serum IgG4 for the diagnosis of IgG4-related disease: and is that so great? *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(1):52–57.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-52-57

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — системное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся формированием опухолеподобных фибровоспалительных очагов в различных органах и тканях, повышением уровня IgG4 в сыворотке крови у большинства пациентов и выраженной инфильтрацией пораженных тканей IgG4-позитивными (IgG+) плазматическими клетками [1]. Впервые связь аутоиммунного панкреатита 1-го типа, классического проявления IgG4-C3, с повышением уровня IgG4 в сыворотке крови была установлена Н. Намапо и соавт. в 2001 г. [2]. По данным этих авторов, уровень IgG4 сыворотки >135 мг/дл обладал 95% чувствительностью и 97% специфичностью в дифференциальной диагностике склерозирующего панкреатита и рака поджелудочной железы [2], однако в последующих исследованиях эти показатели были существенно ниже [3]. В других работах было определено, что уровень IgG4 сыворотки >135 мг/дл может применяться и для диагностики IgG4-C3 внепанкреатической локализации [4, 5]. Уровень секреции IgG4 в сыворотке крови и тканях используется в качестве основного маркера IgG4-C3 и входит в универсальные диагностические критерии Н. Умеһага и соавт. [6], хотя его роль в патогенезе заболевания на сегодняшний день точно не установлена.

IgG 4-го типа представляет собой самый малочисленный (<5%) подкласс IgG [7]. В физиологическом состоянии уровень IgG4 может быть повышен у лиц мужского пола и пожилых людей, а также вследствие продолжительной антигенной стимуляции, например при аллергических заболеваниях, и направлен на ослабление иммунологического ответа на аллерген [7, 8]. У пациентов с IgG4-C3, особенно с мультиорганным поражением, содержание IgG4 в сыворотке крови бывает увеличено в десятки раз [9], однако хорошо известно, что у существенного числа пациентов (10–36%) с активным IgG4-C3 этот показатель может быть нормальным [10–12]. Кроме того, повышение содержания IgG4 в сыворотке не является специфичным для IgG4-C3 и встречается при множестве других ревматических (ревматоидный артрит — РА, системная склеродермия, болезнь/синдром Шёгрена — БШ/СШ, болезнь Бехчета, системная красная волчанка — СКВ, АНЦА-ассоциированные васкулиты, включая синдром Черджа—Строс), инфекционных и

опухолевых (лейкемия, холангиокарцинома, аденокарцинома поджелудочной железы) заболеваний [10], с которыми проводится дифференциальная диагностика.

Цель исследования — определение круга нозологий, ассоциирующихся с повышением IgG4 в сыворотке крови, а также частоты и характера такого повышения у пациентов с IgG4-C3.

Пациенты и методы. Проведены анализ результатов всех измерений IgG4 в сыворотке крови, выполненных в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний НИИР им. В.А. Насоновой в 2017–2018 гг., и их сопоставление с имевшимися клиническими данными пациентов. Отдельно были оценены показатели IgG4 в сыворотке крови у 52 пациентов с IgG4-C3, обследованных в НИИР им. В.А. Насоновой с января 2011 г. по декабрь 2015 г. Уровень IgG4 в сыворотке крови определяли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BNProSpec (Siemens, Германия), референсные значения — от 0,1 до 1,3 г/л. Если за указанный период у одного пациента проводили несколько измерений, учитывали только первое. Диагноз IgG4-C3 во всех случаях верифицировали гистологически и устанавливали на основании универсальных диагностических критериев Н. Умеһага и соавт. [6]: 1) увеличение органа и/или его дисфункция; 2) повышение содержания IgG4 в сыворотке крови >135 мг/дл (1,35 г/л); 3) наличие в ткани лимфоплазматитарной инфильтрации с соотношением IgG4+/IgG+ плазмочитов >40%. Диагноз IgG4-C3 считается *достоверным (definite)* в случае: 1) увеличения органа и/или его дисфункции; 2) увеличения концентрации сывороточного IgG4 >135 мг/дл (1,35 г/л) и 3) соответствующей гистологической и иммуногистохимической (ИГХ) картины. Диагноз IgG4-C3 является *предполагаемым (probable)* при отсутствии повышения уровня IgG4 в сыворотке, увеличении органа (1) и характерных ИГХ-изменений в тканях (3). Диагноз IgG4-C3 рассматривается как *вероятный (possible)* при наличии положительного клинического (1) и серологического (2) критериев, но при отсутствии характерных ИГХ-изменений или в случае, если ИГХ-исследование не проводилось. Помимо ИГХ-признаков, во всех случаях необходимы хотя бы два гистологических критерия, характерных для IgG4-C3 (фиброз, лимфоплазматитарный ин-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагнозы, установленные у пациентов с повышением уровня IgG4 в сыворотке крови

Нозологический диагноз	Число пациентов, n (%)	Мужчины, n	Женщины, n	M	Уровень IgG4, г/л Me	min—max
IgG4-C3	28 (36,8)	6	22	6,31	3,76	1,44—32,7
IgG4-C3 неверифицированное*	4 (5,3)	1	3	3,97	3,79	1,9—6,4
Нет данных**	19 (25)	9	10	3,49	2,1	1,36—18,3
АНЦА-васкулит	6 (7,9)	3	3	3,2	2,8	1,57—5,91
РА	4 (5,3)	3	1	3,22	3,06	2,43—4,34
ЮРА	3 (3,9)	1	2	2,4	2,07	1,98—3,15
СКВ	3 (3,9)	1	2	2,69	2,16	1,86—4,04
Болезнь Стилла	2 (2,6)	1	1	—	—	1,63—1,64
БШ	1 (1,3)	0	1	—	—	4,5
РА + СШ	1 (1,3)	1	0	—	—	2,44
Болезнь Кастлемана	1 (1,3)	1	0	—	—	3,0
Идиопатическая перфорация носовой перегородки	1 (1,3)	1	0	—	—	2,1
Панникулит Вебера—Крисчена	1 (1,3)	0	1	—	—	2,35
Саркоидоз + УЭ	1 (1,3)	1	0	—	—	2,22
Липосаркома	1 (1,3)	0	1	—	—	3,0
Итого	76 (100)					

Примечание. * — биопсия пораженного органа не проводилась; ** — отсутствуют клинические данные, кроме серологических; ЮРА — ювенильный ревматоидный артрит; УЭ — узловая эритема.

фильтрат, флебит, эозинофилия в ткани), и исключение других заболеваний (некротизирующий васкулит, гранулематозное воспаление, злокачественная, в том числе лимфоидная, опухоль и т. п.) [1].

Анализ данных выполнен с помощью программы R 3.2.2 и MS Excel (2013) с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Для описания качественных данных применяли абсолютную и относительную частоты (в процентах); для описания количественных данных — среднее (M) и медиану (Me) с интерквартильным интервалом [25-й; 75-й перцентили] в случае параметров, распределение которых отличалось от нормального. Двухвыборочные сравнения количественных переменных проводили с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни. В случае более чем двух групп сравнение осуществляли с помощью критерия Краскела—Уоллиса; при обнаружении значимых различий дальнейшие попарные сравнения средних выполняли с помощью критерия Неменья. При сравнении частот применяли точный критерий Фишера. Для оценки взаимосвязи количественных переменных использовали коэффициент корреляции Спирмена, а для оценки его значимости — критерий Стьюдента. Различия признавали статистически значимыми при обычном уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты. В 2017–2018 гг. в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний проведено 268 исследований уровня IgG4 в сыворотке крови у

247 пациентов. Его повышение выявлено у 76 (30,8%) пациентов, 29 (38,1%) из которых были мужчины. Причиной назначения данного анализа в большинстве случаев являлись клинические признаки поражения орбит и/или больших слюнных желез, значительное повышение уровня общего IgG и/или гамма-глобулинов в сыворотке крови. Диагнозы, установленные у пациентов с повышением уровня IgG4 сыворотки, представлены в таблице.

Из 76 пациентов с повышенным уровнем IgG4 в сыворотке крови только у 28 (36,8%) был установлен диагноз IgG4-C3, а еще у 4 (5,3%) заболевание было заподозрено, однако биопсия пораженного органа не проводилась. Также для этих 4 пациентов отсутствовали данные динамического обследования и информация о терапии и ответе на нее, что не позволяло с уверенностью высказаться о наличии или отсутствии у них IgG4-C3. У четверти пациентов в медицинской документации имелись лишь результаты лабораторного обследования; эти пациенты никогда не обращались за консультацией к ревматологу в НИИР им. В.А. Насоновой, поэтому данные о нозологическом диагнозе у них также отсутствовали.

Наряду с IgG4-C3 повышение содержания IgG4 в сыворотке встречалось при многих других ревматических заболеваниях, в первую очередь при АНЦА-ассоциированном васкулите, РА и СКВ. Самым высоким средним уровнем IgG4 в сыворотке был у пациентов с доказанным IgG4-C3 (6,31 против 3,2; 3,22 и 2,69 г/л при АНЦА-ассоциирован-

ном васкулите, РА и СКВ соответственно; см. таблицу). В 1 случае выявлено злокачественное заболевание — липосаркома забрюшинного пространства.

Среди 52 пациентов с IgG4-СЗ было 57,7% женщин. Диагноз достоверного IgG4-СЗ был установлен у 33 (63,5%) из 52 пациентов, предполагаемого IgG4-СЗ — у 9 (17,3%), вероятного IgG4-СЗ — у 10 (19,2%). Полиорганное поражение, т. е. поражение ≥ 2 органов, имелось у 39 (75%) из 52 пациентов. Среднее число пораженных органов у 1 пациента составило 2 (от 1 до 6). Наиболее часто в процесс вовлекались слезные (33 пациента, 63,5%) и слюнные (24 пациента, 46,2%) железы, легкие (25 пациентов, 48%), лимфатические узлы (18 пациентов, 34,6%) и забрюшинное пространство (9 пациентов, 17,3%). Уровень IgG4 >135 мг/дл (1,35 г/л) выявлен у 88% пациентов, а его повышение ≥ 2 норм — у 60%. Медиана уровня IgG4 в сыворотке крови составила 3,45 г/л [2,1; 11,4]. Максимальное увеличение концентрации IgG4 в сыворотке в нашем исследовании наблюдалось у пациентов с генерализованной лимфаденопатией и у пациентов с IgG4-связанным сиалоаденитом и дакриoadенитом (ранее — болезнь Микулича).

Уровень IgG4 в сыворотке положительно коррелировал с числом пораженных органов (коэффициент корреляции Спирмена 0,39, $p=0,0056$, критерий Стьюдента; рис. 1). Ин-

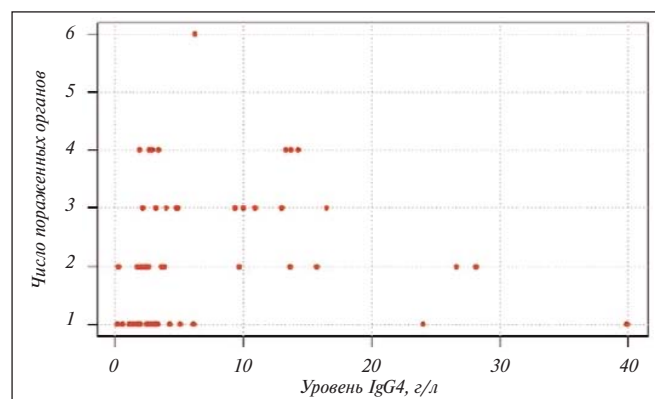


Рис. 1. Корреляция уровня IgG4 в сыворотке крови с числом пораженных органов у пациентов с IgG4-СЗ

тересно, что уровень IgG4 сыворотки $<1,35$ г/л в нашем исследовании встречался только у пациентов с изолированным поражением орбит.

Содержание IgG4 в сыворотке не коррелировало с уровнем IgE ($p=0,7357$, критерий Стьюдента для корреляции Спирмена), а среднее значение IgG4 в сыворотке статистически значимо не отличалось у пациентов с лихорадкой ($p=0,6146$, критерий Манна–Уитни), у пациентов, получавших глюкокортикоидную терапию до включения в исследование ($p=0,7913$, критерий Манна–Уитни), и у пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями ($p=0,8228$, критерий Манна–Уитни).

Для удобства сравнения уровня IgG4 в сыворотке крови при разных локализациях IgG4-СЗ нами было выделено четыре подгруппы пациентов: 1) с изолированным IgG4-связанным поражением орбит ($n=14$); 2) с изолированным поражением больших слюнных желез (увеличение хотя бы одной группы больших слюнных желез при отсутствии поражения орбит по данным физикального обследования и УЗИ; $n=6$); 3) с сочетанным поражением слюнных и слез-

ных желез (по данным физикального и/или инструментального обследований; $n=17$); 4) с ретроперитонеальным фиброзом (по данным компьютерной — КТ и/или магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости; $n=9$). При сравнении медиан уровня IgG4 в сыворотке в этих подгруппах они достоверно различались ($p=0,0086$, критерий Краскела–Уоллиса), однако при проведении попарных сравнений подгрупп значимое различие в среднем уровне сывороточного IgG4 получено только между 1-й и 3-й подгруппами ($p=0,009$, критерий Немея; рис. 2). В 1-й под-

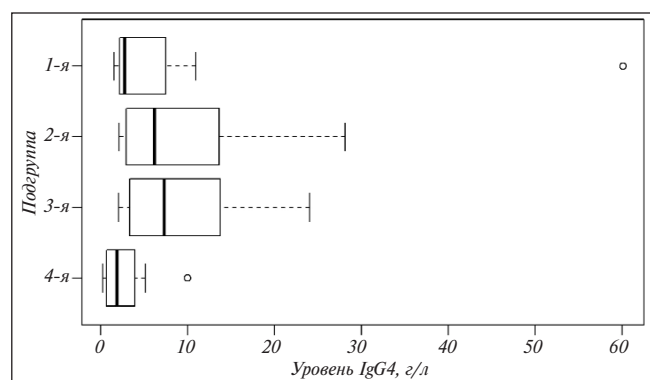


Рис. 2. Различия в среднем уровне IgG4 в сыворотке крови в подгруппах пациентов

группе уровень IgG4 сыворотки был в среднем на 3,4 г/л ниже (95% доверительный интервал для разницы 1,4; 11,2 г/л).

На фоне лечения у всех пациентов независимо от клинического ответа на терапию наблюдалась четкая тенденция к снижению уровня IgG4 в сыворотке. Однако, несмотря на хороший клинический ответ, на фоне лечения уровень IgG4 в сыворотке нормализовался в течение 6 мес только у 57% больных, а через 12 мес — всего у 73%.

Обсуждение. IgG4-СЗ — иммуноопосредованное системное фибровоспалительное заболевание, патогенез которого остается неясным. Роль основного маркера заболевания, IgG 4-го подкласса, гиперсекреция которого в сыворотке крови и тканях наблюдается у большинства пациентов с активным заболеванием, неизвестна. Учитывая большое разнообразие поражений органов-мишеней при IgG4-СЗ, создание единых критериев диагностики заболевания крайне затруднительно. В 2011 г. были предложены универсальные диагностические критерии Ig4-СЗ [6], центральное место в которых занимает выявление гиперсекреции IgG4 в сыворотке крови и пораженных тканях, однако именно это и является их «слабым местом». Дело в том, что повышение уровня IgG4 в сыворотке не является специфичным для IgG4-СЗ и встречается при множестве других заболеваний. В исследовании M.N. Carruthers и соавт. [10] в большой неазиатской группе пациентов с повышением содержания IgG4 в сыворотке ($n=380$) диагноз IgG4-СЗ был установлен только в 34% наблюдений. В нашем исследовании получены сходные результаты: у пациентов с уровнем IgG4 в сыворотке, превышавшим референсные значения лаборатории, диагноз IgG4-СЗ имел место в 36,8% случаев. По данным M.N. Carruthers и соавт. [10], чувствительность определения IgG4 для диагностики IgG4-СЗ составила 90%, специфичность — 60%, положительная и отрицательная прогностическая значимость — 34 и 96% соответственно [10]. При повы-

шении диагностического уровня IgG4 в сыворотке вдвое (до 270 мг/дл) специфичность, безусловно, возрастает, но значительно снижается чувствительность [13]. Кроме того, при крайне высоких показателях IgG4 в сыворотке до четверти тестов могут быть ложноотрицательными за счет эффекта прозоны¹ [13].

Несмотря на небольшое число пациентов в нашем исследовании, мы столкнулись со случаем злокачественной забрюшинной опухоли, протекавшей не только с повышением содержания IgG4 в сыворотке более чем в два раза, но и с гиперсекрецией IgG4 в ткани. Экспрессия IgG4 в тканях также не является специфичной для IgG4-C3 и встречается при большом круге заболеваний: первичном склерозирующем холангите, АНЦА-ассоциированном васкулите, риносинусите, болезни Розаи–Дорфмана, болезни Кастлемана и др. [1]. J.D. Strehl и соавт. [14] отмечают, что IgG4+ клетки в количестве, превышающем диагностический уровень для IgG4-C3, присутствуют в качестве компонента неспецифического хронического воспаления в разных органах, например в синовии при РА, воспалительных заболеваниях ротовой полости, некоторых кожных заболеваниях, и могут обнаруживаться в составе перипухолевого/внутриопухолевого инфильтрата при карциномах различной локализации.

Результаты нашего исследования подтверждают данные о том, что уровень IgG4 в сыворотке крови положительно коррелирует с числом пораженных органов при IgG4-C3 [13, 15]. В связи с этим пациенты с высокими значениями IgG4 в сыворотке нуждаются в тщательной всесторонней оценке; в план их обследования необходимо включать мультиспиральную КТ органов орбит, грудной и брюшной полости, забрюшинного пространства, в некоторых случаях — дополнительно исследование органов малого таза или, по возможности, позитронно-эмиссионную томографию с 18F-фтордезоксиглюкозой, комбинированную с КТ.

У 27% пациентов в нашем исследовании с полным клиническим и хорошим рентгенологическим ответом на терапию даже через 12 мес лечения по-прежнему сохранялся повышенный уровень IgG4 в сыворотке. Это, безусловно, под-

нимает вопрос о возможности использования данного маркера для мониторинга активности заболевания на фоне лечения, оценки ответа на терапию и выявления обострений заболевания. В последней редакции индекса оценки активности IgG4-C3 уровень IgG4 в сыворотке крови был удален из расчета в связи с тем, что у существенной части пациентов его значения не достигают нормальных даже в период ремиссии [15].

Таким образом, безусловно, существует большая потребность в выявлении новых маркеров IgG4-C3. Перспективным маркером, как диагностическим, так и для динамической оценки активности заболевания, является уровень циркулирующих плазмобластов крови (цПБ). Плазмобласты представляют собой клетки промежуточной стадии между активированной В-клеткой и плазматической клеткой и имеют фенотип Cd19^{low}CD20-CD38+CD27+ [12]. Как установили Z.S. Wallace и соавт. [12], у пациентов с активным нелеченым IgG4-C3 наблюдается существенное повышение уровня цПБ в крови, и, что особенно важно, этот показатель не зависит от уровня сывороточного IgG4. Требуются дополнительные исследования для оценки роли данного маркера в диагностике и мониторинге активности заболевания.

Выводы. Повышение IgG4 в сыворотке крови не является специфическим маркером IgG4-C3 и может встречаться при множестве состояний, в том числе при других ревматических и онкологических заболеваниях. В то же время сегодня IgG4 — единственный доступный маркер IgG4-C3; повышение его уровня наблюдается у абсолютного большинства пациентов с активным IgG4-C3. Это следует учитывать при дифференциальной диагностике и использовать дополнительные лабораторные и инструментальные исследования для исключения в первую очередь злокачественных заболеваний. Ведущую роль у таких пациентов играют полноценная патоморфологическая диагностика с оценкой всего комплекса морфологических изменений и наличие обязательной корреляции клинических проявлений, данных визуализационных исследований и патоморфологических находок.

¹При нефелометрическом определении уровня IgG4 в сыворотке в случае избыточного присутствия в среде антигена (IgG4) измерение проводится некорректно при отсутствии должного разведения образца тестируемой сыворотки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012 Sep; 25(9):1181-92. doi: 10.1038/mod-pathol.2012.72. Epub 2012 May 18.
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001 Mar 8;344(10):732-8.
3. Culver EL, Sadler R, Simpson D, et al. Elevated Serum IgG4 Levels in Diagnosis, Treatment Response, Organ Involvement, and Relapse in a Prospective IgG4-Related Disease UK Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2016 May;111(5):733-43. doi: 10.1038/ajg.2016.40. Epub 2016 Apr 19.
4. Masaki Y, Kurose N, Yamamoto M, et al. Cutoff Values of Serum IgG4 and Histopathological IgG4+ Plasma Cells for Diagnosis of Patients with IgG4-Related Disease. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:580814. doi: 10.1155/2012/580814. Epub 2012 May 10.
5. Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul;28(7):1247-51. doi: 10.1111/jgh.12248.
6. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):21-30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z. Epub 2012 Jan 5.
7. Nirula A, Glaser SM, Kallal SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jan;23(1):119-24. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283412fd4.
8. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol*. 2015 Aug;181(2):191-206. doi: 10.1111/cei.12641. Epub 2015 Jun 8.
9. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9; 366(6):539-51. doi: 10.1056/NEJMra1104650.

10. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):14-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204907. Epub 2014 Mar 20.
11. Hart PA, Smyrk TC, Chari ST. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis without IgG4 tissue infiltration or serum IgG4 elevation: IgG4-related disease without IgG4. *Mod Pathol*. 2015 Feb;28(2):238-47. doi: 10.1038/modpathol.2014.91. Epub 2014 Aug 1.
12. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):190-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205233. Epub 2014 May 9.
13. Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN, et al. Brief Report: spurious-ly low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jan;66(1):213-7. doi: 10.1002/art.38193.
14. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol*. 2011 Mar;64(3):237-43. doi: 10.1136/jcp.2010.085613. Epub 2011 Jan 12.
15. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, et al. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Nov;70(11):1671-1678. doi: 10.1002/acr.23543.

Поступила 18.02.2019

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.

Состояние минеральной плотности кости у пациентов с системной склеродермией

Добровольская О.В.¹, Демин Н.В.¹, Смирнов А.В.¹, Гарзанова Л.А.¹, Торопцова Н.В.¹, Алекперов Р.Т.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Цель исследования — оценка частоты снижения минеральной плотности кости (МПК) и ее взаимосвязи с традиционными факторами риска и клиническими параметрами у пациентов с системной склеродермией (ССД).

Пациенты и методы. В исследование включено 330 человек: 190 пациентов с ССД (медиана возраста 55 [41; 61,5] лет) и 140 лиц контрольной группы без воспалительных ревматических заболеваний в анамнезе (медиана возраста 57 [40,5; 66] лет). Пациенты были опрошены с помощью унифицированной анкеты, МПК измеряли с использованием двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в поясничном отделе позвоночника (L_{1-IV}), шейке бедра (ШБ), проксимальном отделе бедра в целом (ПОБ) и в области трети дистального отдела предплечья (ДОП). Определение концентрации 25(ОН)D проведено у 155 обследованных.

Результаты и обсуждение. Сниженная МПК выявлена у 69% пациентов с ССД и 58% лиц контрольной группы ($p=0,0392$), в том числе остеопороз (ОП) — у 38 и 31% соответственно. Величина МПК у женщин с ССД в L_{1-IV} и ШБ была значимо меньше, чем у обследованных контрольной группы, независимо от возраста. Установлена прямая корреляция между величиной МПК и индексом массы тела (ИМТ) и обратная — с продолжительностью постменопаузы, длительностью заболевания, кумулятивной дозой глюкокортикоидов (ГК). Среди проанализированных клинических факторов обнаружена обратная зависимость между МПК в L_{1-IV} и СОЭ; между МПК в обеих областях ПОБ (ШБ и ПОБ) и СРБ. Средняя концентрация 25(ОН)D составила $19,83 \pm 11,06$ нг/мл у пациентов с ССД и $23,29 \pm 8,61$ нг/мл у лиц контрольной группы; нормальный уровень витамина D определен у 9 и 24% обследованных соответственно ($p < 0,05$).

Выводы. Низкая МПК выявлена у 69% пациентов с ССД, в том числе ОП — у 38%. Недостаточность и дефицит витамина D имелись у 91% больных. Величина МПК коррелировала с традиционными факторами риска: позитивно с ИМТ и негативно с возрастом и продолжительностью постменопаузы. Среди клинических факторов установлена связь с длительностью заболевания и кумулятивной дозой ГК.

Ключевые слова: системная склеродермия; остеопороз; минеральная плотность костной ткани; факторы риска; витамин D.

Контакты: Наталия Владимировна Торопцова; torop@iramn.ru

Для ссылки: Добровольская ОВ, Демин НВ, Смирнов АВ и др. Состояние минеральной плотности кости у пациентов с системной склеродермией. Современная ревматология. 2019;13(1):58–63.

Bone mineral density in patients with systemic sclerosis

Dobrovolskaya O.V.¹, Demin N.V.¹, Smirnov A.V.¹, Garzanova L.A.¹, Toroptsova N.V.¹, Alekperov R.T.^{1,2}

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

²M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²61/2 Shchepkin St., Moscow 129110

Objective: to assess the frequency of a reduction in bone mineral density (BMD) and its association with traditional risk factors and clinical parameters in patients with systemic sclerosis (SSD).

Patients and methods. The investigation included 330 people: 190 patients (median age 55 [41; 61.5] years) with SSD and 140 control individuals (median age 57 [40.5; 66] years) without a history of inflammatory rheumatic diseases. The patients were interviewed using a uniform questionnaire; dual-energy X-ray absorptiometry was used to measure BMD in the lumbar spine (L_{1-IV}), femoral neck (FN), entire proximal femur (PF), and distal third of the forearm (DTF). The concentration of 25(OH)D was measured in 155 examinees.

Results and discussion. Decreased BMD was found in 69% of patients with SSD and in 58% of controls ($p=0.0392$), including osteoporosis (OP) in 38 and 31% of cases, respectively. BMD in the L_{1-IV} and FN was significantly lower in the women with SSD than in the control examinees, regardless of age. There was a direct correlation between BMD and body mass index (BMI) and an inverse correlation between BMD and the duration of menopause, that of the disease, and cumulative dose of glucocorticoids (GCs). Among the analyzed clinical factors, there was an inverse correlation between L_{1-IV} BMD and erythrocyte sedimentation rate (ESR), between BMD in both femoral areas (FN and PF) and C-reactive protein (CRP). The mean concentration of 25(OH)D was 19.83 ± 11.06 ng/mL in the patients with SSD and 23.29 ± 8.61 ng/mL in the controls; normal vitamin D levels were detected in 9% of the patients with SSD and 24% of the controls ($p < 0.05$).

Conclusion. Low BMD was found in 69% of patients with SSD, including in those with OP (38%). Most (91%) patients had vitamin D deficiency. BMD correlated with traditional risk factors: positively with BMI and negatively with age and menopause duration. The clinical factors were found to be association with disease duration and cumulative GC dose.

Keywords: systemic sclerosis; osteoporosis; bone mineral density; risk factors; vitamin D.

Contact: Natalia Vladimirovna Toroptsova; torop@iramn.ru

For reference: Dobrovolskaya OV, Demin NV, Smirnov AV, et al. Bone mineral density in patients with systemic sclerosis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(1):58–63.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-58-63

Системная склеродермия (ССД) — хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся распространенным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, в основе которого лежат нарушение микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз. ССД относится к группе ревматических заболеваний (РЗ), отличающихся не только собственными серьезными клиническими проявлениями, но и осложнениями, которые могут не уступать основной симптоматике как по влиянию на качество жизни, так и по тяжести органных поражений.

Остеопороз (ОП) рассматривается как одно из наиболее частых осложнений многих РЗ. Его развитие может быть связано с хроническим воспалительным процессом, снижением двигательной активности вследствие функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, а также с приемом лекарственных средств, в первую очередь глюкокортикоидов (ГК), отрицательно воздействующих на костное ремоделирование. По данным многоцентрового российского исследования ГЛЮКОСТ, 40,1% пациентов, наблюдавшихся по поводу различных хронических воспалительных заболеваний, среди которых 53% составили лица с РЗ, принимали ГК более 3 мес [1]. Постоянный прием ГК даже в низких дозах приводит к повышенному риску остеопоротических переломов как в старших возрастных группах, так и у лиц моложе 50 лет [2]. Кроме того, у женщин и мужчин старшего возраста, имеющих РЗ, возможно развитие и первичного ОП (постменопаузального и сенильного). Таким образом, имеются

предпосылки для более частого выявления ОП у пациентов с различными РЗ по сравнению с популяцией.

Наиболее полно взаимосвязь ОП и РЗ изучена при ревматоидном артрите, который в настоящее время рассматривается как самостоятельный фактор риска снижения костной массы и появления остеопоротических переломов. Показатели заболеваемости и распространенности ССД меньше: от 0,6 до 122 и от 7 до 489 на 1 млн населения разных стран соответственно [3]. В России ежегодная заболеваемость и распространенность ССД составляют 3–20 и 30–300 на 1 млн соответственно. Среди больных ССД в 5–7 раз больше женщин с дебютом заболевания в 30–60 лет, чем мужчин [4].

В настоящее время взаимосвязь ССД с нарушениями костного обмена изучена недостаточно. Предполагают, что ССД может являться самостоятельным фактором риска ОП [5], наряду с этим различные ассоциации между патофизиологией костного метаболизма и патогенезом ССД не позволяют однозначно ответить на вопрос о причинно-следственных связях этого заболевания с потерей костной массы [6]. Считается, что ОП при ССД может быть обусловлен процессами мальабсорбции и их усугублением при длительном приеме ингибиторов протонной помпы, а также при ограничении физической активности. Кроме того, при ССД рассматривается влияние на костный обмен хронического воспалительного процесса и нарушений микроциркуляции. Немаловажное значение имеет то, что для лечения пациентов с ССД регулярно применяются ГК. Так, в исследовании ГЛЮКОСТ частота использования ГК при ССД составила 76,2% [1].

По данным ряда авторов, частота сниженной минеральной плотности кости (МПК) и остеопоротических переломов при ССД широко варьировалась — от 27 до 53% и от 2 до 38% соответственно [7]. Необходимо отметить, что многие исследования проводились на небольших группах пациентов, различались методологией оценки МПК, в том числе в ряде наблюдений, включавших пациентов разных возрастных групп, указывалось на применение только критериев ВОЗ для диагностики ОП у женщин постменопаузального возраста и мужчин 50 лет и старше.

В большинстве исследований продемонстрирована значительная частота ОП у пациентов с ССД. Однако определение МПК с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) с целью выявления или подтверждения диагноза ОП не входит в стандартное обследование при ССД. Поэтому у таких пациентов ОП часто не диагностируется и не проводится вторичная профилактика для уменьшения риска остеопоротических переломов.

Цель исследования — определение частоты сниженной МПК и ее взаимосвязи с традиционными факторами риска и клиническими параметрами у пациентов с ССД.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ССД и лиц контрольной группы

Показатель	ССД (n=190)	Контроль (n=140)
Возраст, годы*	55 [41; 61,5]	57 [40,5; 66]
Женщины в постменопаузе, n (%)	105 (55)	67 (48)
Возраст, годы*	60 [54; 63]	64 [59; 72]
Женщины до менопаузы, n (%)	53 (28)	35 (25)
Возраст, годы*	34 [30; 43]	38 [29; 44]
Мужчины 50 лет и старше, n	25 (13)	12 (9)
Возраст, годы*	58 [55; 63]	62 [53; 78]**
Мужчины до 50 лет, n	7 (4)	26 (18)
Возраст, годы*	31 [26; 34]	32 [28; 45]
Длительность ССД, годы*	7 [4; 12]	—
Возраст наступления менопаузы, годы*	48 [44; 50]	50 [47; 52]
Длительность менопаузы, годы*	12 [7; 17,5]	14 [10,5; 18]
ИМТ, кг/м ² *	25,0 [21,6; 28,0]	25,0 [21,8; 28,0]
Курят, n (%)	15 (8%)**	34 (20)
Принимают ГК, n (%)	162 (85)	—
Низкоэнергетические переломы в анамнезе, n (%)	48 (25)	30 (21)

*Данные представлены как медиана (Ме) и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили]; **p<0,05.

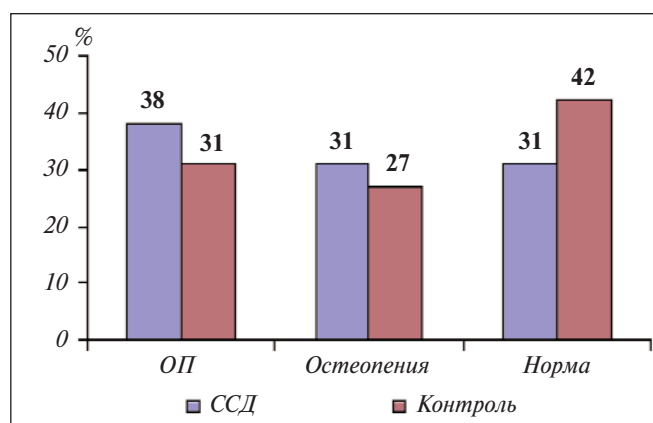


Рис. 1. Частота ОП и остеопении у пациентов с ССД и у лиц контрольной группы

Пациенты и методы. В исследование вошли 190 пациентов (158 женщин и 32 мужчины). Критерием включения был достоверный диагноз ССД (кроме случаев перекрестных синдромов). Контрольную группу составили 140 лиц без воспалительных РЗ в анамнезе (табл. 1). Все включенные в исследование подписали информированное согласие на участие в нем и обработку данных.

Пациенты, включенные в исследование, были опрошены с использованием унифицированной анкеты, которая содержала вопросы, касающиеся возможных факторов риска ОП и причин вторичного ОП, потребления кальция с пищей, наличия в анамнезе падений и низкоэнергетических переломов. Исследование МПК проводили в поясничном отделе позвоночника (L_{1-IV}), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра в целом (ПОБ), дистальном отделе предплечья (ДОП) на двуэнергетическом рентгеновском денситометре (Hologic Discovery A, США). У женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше МПК оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ по Т-критерию – количеству стандартных отклонений (СО) от среднего значения пика костной массы у молодых взрослых (норма >-1 СО, остеопения от -1 до -2,5 СО, ОП <-2,5 СО). Для женщин с сохраненной менструальной функцией и мужчин моложе 50 лет использовали Z-критерий – количество СО выше или ниже среднего значения для данного возраста. Снижением МПК считали Z-критерий <-2,0 СО.

У 102 пациентов с ССД и у 53 лиц контрольной группы определяли уровень витамина D в сыворотке крови.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ для статистического анализа Statistica for Windows версия 10.0 (StatSoft Inc., USA). Применяли параметрические и непараметрические методы сравнения, как статистически значимые расценивали различия при $p < 0,05$.

Результаты. В целом в группах нормальная МПК значимо реже определялась у пациентов с ССД по сравнению с контролем ($p < 0,05$). ОП хотя бы в одной области измерения диагностирован у 38% больных ССД, остеопения – у 31% (рис. 1). При этом ОП встречался у 50% женщин постменопаузального возраста, страдающих ССД, что значимо чаще, чем у молодых женщин и у мужчин – 21 и 29% соответственно ($p < 0,05$).

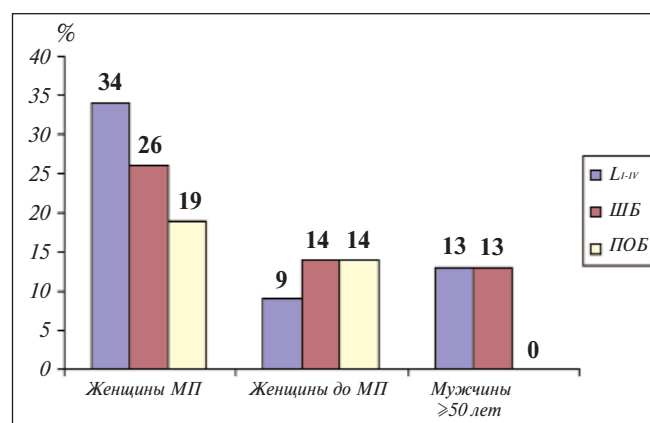


Рис. 2. Частота ОП в аксиальном скелете у пациентов с ССД. МП – менопауза

При анализе частоты ОП в подгруппах пациентов в зависимости от возраста (не рассматривали подгруппу мужчин моложе 50 лет из-за малого количества участников) оказалось, что у женщин постменопаузального возраста ОП в L_{1-IV} встречался чаще, чем в ПОБ ($p < 0,05$). Также частота ОП в L_{1-IV} в этой группе была значимо выше, чем у женщин молодого возраста и мужчин 50 лет и старше ($p < 0,05$; рис. 2).

Результаты анализа величины МПК в разных областях измерения в зависимости от возраста пациентов представлены в табл. 2. У женщин постменопаузального возраста с ССД МПК в L_{1-IV} и ШБ в среднем была значимо меньше, чем в контроле ($p < 0,05$). У женщин с ССД, не достигших периода менопаузы, более низкая МПК по сравнению с контролем выявлена в L_{1-IV}, ШБ и ПОБ ($p < 0,05$). У мужчин моложе 50 лет с ССД не обнаружено различий в значениях МПК во всех областях измерения по сравнению с контролем. А у мужчин 50 лет и старше МПК оказалась больше, чем в контроле, что можно объяснить тем, что пациенты с ССД в среднем были моложе, чем лица контрольной группы.

Проведен корреляционный анализ ассоциаций величины МПК в разных областях измерения с факторами риска ОП и некоторыми клиническими параметрами у пациентов с ССД (табл. 3).

Выявлена прямая корреляция МПК во всех областях с ИМТ и обратная корреляция МПК также во всех областях с длительностью ССД, кумулятивной дозой ГК и у женщин – с длительностью менопаузы. Обратная корреляция МПК с возрастом обнаружена во всех исследуемых отделах скелета, кроме ПОБ. Наиболее сильная связь между кумулятивной дозой ГК и МПК во всех областях измерения имела у молодых женщин, коэффициент корреляции составил -0,50 ($p = 0,0016$) для МПК в L_{1-IV}; -0,50 ($p = 0,0015$) в ШБ; -0,46 ($p = 0,0045$) в ПОБ и -0,41 ($p = 0,0499$) в ДОП. В то же время в подгруппе женщин постменопаузального возраста слабая связь определена только для ШБ. Кроме того, наблюдалась обратная зависимость между МПК в L_{1-IV} и СОЭ и между МПК в обеих областях проксимального отдела бедра (ШБ и ПОБ) и СРБ. Не найдено связи между величиной МПК и уровнем иммунологических маркеров ССД (антинуклеарный фактор, антицентромерные антитела – АЦА, анти-Scl-70), а также с вариантом ССД (лимитированная/диффузная).

По наличию или отсутствию ОП в любой области измерения МПК пациенты с ССД были распределены на

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. МПК (в г/см²) в разных отделах скелета у пациентов с ССД и в контрольной группе

Группа	L _{1-IV}	Область измерения ШБ	ПОБ	ДОП
Женщины в постменопаузе				
ССД	0,834±0,123*	0,627±0,105*	0,750±0,127	0,577±0,091
Контроль	0,877±0,151	0,661±0,115	0,776±0,133	0,596±0,079
Женщины до менопаузы				
ССД	0,951±0,113*	0,742±0,125*	0,820±0,124*	0,662±0,060
Контроль	1,050±0,127	0,820±0,146	0,918±0,104	0,667±0,040
Мужчины 50 лет и старше				
ССД	1,048±0,143*	0,774±0,121*	0,934±0,110*	0,729±0,094*
Контроль	0,892±0,076	0,704±0,066	0,791±0,119	0,592±0,240
Мужчины до 50 лет				
ССД	0,945±0,112	0,827±0,089	0,959±0,103	0,759±0,031
Контроль	1,057±0,120	0,861±0,128	1,016±0,126	0,762±0,099

Примечание. Данные представлены как $M \pm CO$. * – $p < 0,05$.

группы для оценки факторов риска. Между лицами с ОП и без ОП были выявлены статистически значимые различия по следующим традиционным факторам риска: возраст, масса тела и ИМТ. Кроме того, у пациентов с ОП длительность заболевания значимо превышала таковую у пациентов без ОП. Не выявлено различий по таким факторам риска, как курение, прием ГК и суточное потребление кальция с пищей (табл. 4).

Уровень витамина D был исследован у 102 пациентов с ССД и у 53 лиц контрольной группы. Средняя концентрация 25(ОН)D составила $19,83 \pm 11,06$ нг/мл у пациентов с ССД и $23,29 \pm 8,61$ нг/мл у лиц контрольной группы ($p < 0,05$). В целом и пациенты с ССД, и лица контрольной группы характеризовались недостаточным уровнем 25(ОН)D в крови. Так, в группе ССД нормальный уровень витамина D имели лишь 9% пациентов, а в контрольной группе – 24%, что было значимо больше, чем при ССД. Гиповитаминоз D диагностирован у 31% пациентов с ССД и у 49% группы контроля, а дефицит витамина D – у 61 и 27% лиц соответственно, при этом у 10% пациентов с ССД концентрация 25(ОН)D была < 10 нг/мл. В контрольной группе лиц с выраженным дефицитом витамина D не было. Нами не установлено связи между величиной МПК и уровнем витамина D. Уровень витамина в группах больных ССД с ОП и без него значимо не различался. Также не выявлено существенной разницы в статусе витамина D у пациентов с диффузной и лимитированной формами ССД.

Таблица 3. Корреляции МПК у пациентов с ССД

Параметр	МПК L _{1-IV}	МПК ШБ	МПК ПОБ	МПК ДОП
ИМТ	$R=0,27$; $p=0,0004$	$R=0,44$; $p<0,0001$	$R=0,48$; $p<0,0001$	$R=0,25$; $p=0,0233$
Длительность заболевания	$R=-0,23$; $p=0,0038$	$R=-0,45$; $p<0,0001$	$R=-0,33$; $p<0,0001$	$R=-0,33$; $p=0,0025$
Длительность менопаузы	$R=-0,43$; $p<0,0001$	$R=-0,41$; $p<0,0001$	$R=-0,24$; $p=0,0057$	$R=-0,58$; $p<0,0001$
Кумулятивная доза ГК	$R=-0,33$; $p=0,0001$	$R=-0,39$; $p<0,0001$	$R=-0,33$; $p<0,0001$	$R=-0,33$; $p=0,0075$
Возраст	$R=-0,27$; $p=0,0237$	$R=-0,32$; $p<0,0001$	$p>0,05$	$R=-0,37$; $p=0,0005$
СОЭ	$R=-0,24$; $p=0,0262$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
СРБ	$p>0,05$	$R=-0,23$; $p=0,0337$	$R=-0,23$; $p=0,0349$	$p>0,05$

Примечание. R – коэффициент корреляции.

Обсуждение. В исследование включено 190 пациентов с ССД, из них 32 мужчины (женщины:мужчины – 4,9:1), что отражает гендерное соотношение, характерное для этого заболевания [4]. Общая частота ОП в нашей когорте составила 38%, в том числе у женщин в постменопаузе – 50%, у женщин детородного возраста – 21% и у мужчин – 29%. Частота ОП была достоверно выше у пациенток в постменопаузе, чем у женщин детородного возраста и мужчин. В представленном ранее небольшом пилотном исследовании, проведенном у женщин в постменопаузе с ССД, частота ОП колебалась от 29% в ПОБ, 34% в L_{1-IV} до 39% в ШБ [8]. Для ПОБ она оказалась несколько выше, чем в нашей работе (в ПОБ – 19% и в ШБ – 26%), а частота ОП в L_{1-IV} была одинаковой в обоих исследованиях. По данным зарубежных авторов, ОП у пациентов с ССД выявлялся в 3–51% случаев [7], при этом большинство работ были выполнены на маленьких выборках и чаще включали лишь женщин постменопаузального возраста.

Установлено увеличение частоты ОП у больных с ССД (как и в общей популяции) в зависимости от возраста, продолжительности постменопаузы, а также длительности заболевания, причем несколько большая сила связи в нашей когорте выявлена с длительностью постменопаузы по сравнению с двумя другими параметрами. Аналогичные результаты получены и в исследованиях зарубежных авторов [6, 9–11].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 4. Оценка факторов риска ОП у пациентов с ССД

Показатель	Пациенты с ОП (n=72)	Пациенты без ОП (n=118)	p
Женский пол, %	86	77	>0,05
Возраст, годы*	54,6±13,6	41,4±12,1	<0,00001
Длительность ССД, годы*	11,4±6,8	5,9±6,2	<0,0001
Масса тела, кг*	60,1±11,5	70,8±14,6	<0,0001
ИМТ, кг/м ² *	22,9±3,4	25,4±4,6	0,0033
Длительность постменопаузы, годы*	13,3±7,2	8,1±6,5	p>0,05
Суточное потребление кальция, мг*	691,6±226,4	636,7±270,1	p>0,05
Курение, %	9,5	9,8	p>0,05
Прием ГК, %	91	87	p>0,05
Уровень витамина D, нг/мл*	17,3±7,2	19,4±8,8	p>0,05

Противоречивость связи МПК с другими проанализированными факторами, вероятно, можно объяснить разницей в количестве обследованных. При оценке зависимости МПК от формы ССД в ряде исследований выявлена значимо более низкая МПК у пациентов с диффузной ССД по сравнению с лимитированной [8, 12]. В то же время G. Kilic и соавт. [6] не наблюдали различий в величине МПК в зависимости от формы ССД, что подтверждается и нашими данными.

М. Marot и соавт. [13] установили, что у пациентов с ССД ИМТ значимо ниже, чем в контроле, а наличие АЦА было расценено как независимый фактор риска снижения МПК. В работе A. Corrado и соавт. [12] выборка пациентов с ССД была в два раза больше, чем в предыдущем наблюдении, и различий в величине ИМТ у пациентов с ССД и в контрольной группе не найдено. В нашем исследовании у пациентов с ССД также не выявлено различия в величине ИМТ по сравнению с контролем, а МПК не ассоциировалась с наличием и уровнем иммунологических маркеров ССД.

ГК принимали одинаково часто лица с ОП и без него (91 и 87% соответственно). При анализе дозы ГК на момент исследования не получено ее корреляции с МПК ни в одной из областей измерения. В то же время мы установили ассоциацию с кумулятивной дозой ГК (для величины МПК в L_{1-IV}, ШБ, ПОБ и ДОП коэффициенты корреляции составили: R=-0,33, p=0,0001; R=-0,39, p<0,0001; R=-0,33, p<0,0001 и R=-0,33, p=0,0075 соответственно. M. Atteritano и соавт. [14] также не обнаружили различий в МПК у больных ССД, получавших ГК и никогда их не принимавших. Авторы отметили, что кумулятивная доза ГК не различалась у больных ССД с ОП и без него. P.D. Sampaio-Barros и соавт. [15] при обследовании женщин с ССД в возрасте 26–51 года и женщин в постменопаузе не наблюдали ассоциации между снижением МПК и предыдущим применением ГК в обеих возрастных группах.

При оценке уровня витамина D оказалось, что у большинства (91%) пациентов с ССД концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови была снижена, причем у 10% зафиксирован выраженный (<10 нг/мл) дефицит витамина D. При этом мы не выявили разницы в уровне витамина D у пациентов с диффузной или лимитированной формой ССД. В контрольной группе уменьшение уровня 25(ОН)D также наблюдалось у большинства обследованных (76%), но выраженного дефицита не было ни в одном случае. С нашими результатами совпадают данные A. Corrado и соавт. [12]: концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови как у пациентов с различными формами ССД, так и в контроле (здоровые) в среднем была ниже нормы. Однако в этом исследовании выявлен значимо более высокий уровень витамина D при лимитированной ССД по сравнению с диффузной.

В другой работе, посвященной изучению уровня витамина D при ССД, только 13% пациентов имели нормальные показатели 25(ОН)D в крови, а у 11% был определен выраженный дефицит витамина D [16], что полностью согласуется с нашими данными. R. Rios-Fernandez и соавт. [17] установили, что у больных ССД с низким уровнем витамина D сниженная МПК встречалась реже, чем у пациентов с нормальным его содержанием: 84 и 66% случаев соответственно, однако мы подобную закономерность не обнаружили.

Выводы. Таким образом, низкая МПК выявлена у 69% больных ССД, в том числе у 38% с ОП. У 91% больных имелся сниженный уровень витамина D, причем не наблюдалось существенной разницы между лицами с диффузной и лимитированной формами ССД. Величина МПК коррелировала с традиционными факторами риска: позитивно с ИМТ и негативно с возрастом и продолжительностью постменопаузы. Среди клинических факторов установлена связь с длительностью заболевания и кумулятивной дозой ГК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова ИА, Ершова ОБ, Анаев ЭХ и др. Оценка частоты и факторов риска низкоэнергетических переломов скелета, по данным опроса больных хроническими

воспалительными заболеваниями. Результаты многоцентрового исследования Российской ассоциации по остеопорозу ГЛЮКОСТ. Остеопороз и остеопатии.

2014;(3):9-14. [Baranova IA, Ershova OB, Anaev EK, et al. Assessment of the frequency and risk factors of low-energy skeletal fractures according to a survey of patients with

- chronic inflammatory diseases. Results of the multicenter study of the Russian Association for osteoporosis GLUCOST. *Osteoporoz i osteopatii*. 2014;(3):9-14. (In Russ.)).
2. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, et al. Glucocorticoid Exposure and Fracture Risk in a Cohort of US Patients With Selected Conditions. *J Bone Miner Res*. 2018 Oct;33(10):1881-1888. doi: 10.1002/jbmr.3523. Epub 2018 Aug 22.
3. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Feb;37(4):223-35. Epub 2007 Aug 9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.05.003
4. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
5. Souza RB, Borges CT, Takayama L, et al. Systemic sclerosis and bone loss: the role of the disease and body composition. *Scand J Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;35(5):384-7.
6. Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016 Apr;19(4):405-11. doi: 10.1111/1756-185X.12242. Epub 2013 Nov 28.
7. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2013 Nov;40(11):1881-90. doi: 10.3899/jrheum.130032. Epub 2013 Sep 15.
8. Алекперов РТ, Смирнов АВ, Торопцова НВ, Кудинский ДМ. Минеральная плотность костной ткани у больных системной склеродермией. Терапевтический архив. 2016;88(5):37-42. [Alekperov RT, Smirnov AV, Toroptsova NV, Kudinskii DM. Bone mineral density in patients with systemic scleroderma. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(5):37-42. (In Russ.)].
9. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, et al. Bone density in Moroccan women with systemic scleroderma and its relationships with disease-related parameters and vitamin D status. *Rheumatol Int*. 2012 Oct;32(10):3143-8. Epub 2011 Sep 27. doi: 10.1007/s00296-011-2150-1.
10. Omair MA, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Bone disease in systemic sclerosis: outcomes and associations. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Nov-Dec;32(6 Suppl 86):S-28-32. Epub 2013 Dec 9.
11. Avouc J, Koumakis E, Toth E, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Dec;64(12):1871-8. doi: 10.1002/acr.21761.
12. Corrado A, Colia R, Mele A, et al. Relationship between Body Mass Composition, Bone Mineral Density, Skin Fibrosis and 25(OH) Vitamin D Serum Levels in Systemic Sclerosis. *PLoS One*. 2015 Sep 16;10(9):e0137912. doi: 10.1371/journal.pone.0137912. eCollection 2015.
13. Marot M, Valery A, Esteve E, et al. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in systemic sclerosis patients: a case-control study. *Oncotarget*. 2015 Jun 20;6(17):14865-73.
14. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. *PLoS One*. 2013 Jun 20;8(6):e66991. doi: 10.1371/journal.pone.0066991. Print 2013.
15. Sampaio-Barros PD, Costa-Paiva L, Filardi S, et al. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Mar-Apr;23(2):180-4.
16. Sampaio-Barros MM, Takayama L, Sampaio-Barros PD, et al. Low vitamin D serum levels in diffuse systemic sclerosis: a correlation with worst quality of life and severe capillaroscopic findings. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016 Jul-Aug;56(4):337-44. doi: 10.1016/j.rbre.2016.05.006. Epub 2016 Jun 2.
17. Rios-Fernandez R, Callejas-Rubio JL, Fernandez-Roldan C, et al. Bone mass and vitamin D in patients with systemic sclerosis from two Spanish regions. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Nov-Dec;30(6):905-11. Epub 2012 Dec 17.

Поступила 20.01.2019

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.

Экспрессия генов метаболизма глюкозы и деструкции суставов при развитии сахарного диабета у больных остеоартритом

Четина Е.В., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Маркова Г.А., Алексеева Л.И., Лила А.М.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

У многих пациентов с остеоартритом (ОА) имеются коморбидные заболевания. Причем эта ассоциация чаще наблюдается по мере старения. Одной из коморбидных патологий ОА является сахарный диабет 2-го типа (СД2). В связи с увеличением распространенности и случаев сосуществования этих двух заболеваний предполагается, что гипергликемия, свойственная СД2, может неблагоприятно влиять на ткани сустава и увеличивать тяжесть ОА. Однако молекулярные механизмы возникновения СД у больных ОА неясны. **Цель работы** — проследить динамику развития СД2 у больных ОА на уровне экспрессии генов, ассоциированных с метаболизмом глюкозы, деструкцией суставов и общей регуляцией метаболических процессов.

Пациенты и методы. Наблюдение 3 больных ОА проводили в течение 4–6 лет, включая год начала СД2. Клиническое состояние больных анализировали раз в год. Общую РНК ежегодно выделяли из крови и использовали для определения уровня экспрессии генов в полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Показано, что развитие СД2 у больных ОА сопровождалось увеличением экспрессии генов гликолиза, цикла Кребса, пентозофосфатного пути, матриксных металлопротеиназ и регуляторов метаболизма AMPK и mTOR. Напротив, уровень регулятора гипоксии HIF1 α и генов гексозаминового пути снижался.

Выводы. Возникновение СД2 на фоне ОА, вероятно, связано с увеличением потребности клеток в энергии АТФ и сопровождается активацией путей ассимиляции глюкозы, а также увеличением экспрессии генов, ответственных за разрушение внеклеточного матрикса. Это может быть вызвано нарушением гликозилирования белков вследствие ингибирования гексозаминового пути.

Ключевые слова: остеоартрит; сахарный диабет; экспрессия генов; энергетический метаболизм; кровь.

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для ссылки: Четина ЕВ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ и др. Экспрессия генов метаболизма глюкозы и деструкции суставов при развитии сахарного диабета у больных остеоартритом. Современная ревматология. 2019;13(1):64–70.

Expression of genes related to glucose metabolism and joint destruction in the development of diabetes mellitus in patients with osteoarthritis
Chetina EV, Sharapova EP, Kashevarova NG, Taskina EA, Markova GA, Alekseeva LI, Lila AM.

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

Many patients with osteoarthritis (OA) tend to have comorbidities. This tendency is more frequently observed to increase with age. One of the comorbidities is type 2 diabetes mellitus (T2DM). Due to the higher prevalence of coexistence of these two conditions, it has been suggested that T2DM-associated hyperglycemia may adversely affect joint tissues and increase OA severity. However, the molecular mechanisms in the development of DM in patients with OA remain unclear.

Objective: to trace the dynamics of T2DM development in patients with OA at the level of the expression of genes associated with glucose metabolism, joint destruction, and general regulation of metabolic processes.

Patients and methods. Three patients with OA were followed up for 4–6 years, including the year of onset of T2DM. The clinical condition of the patients was analyzed once a year. Total RNA was annually isolated from their blood and used to determine the level of gene expression by real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. The development of T2DM was shown to be accompanied by the increased expression of genes related to glycolysis, Krebs cycle, pentose phosphate pathway, matrix metalloproteinases and regulators of AMPK and mTOR metabolism. By contrast, the level of the hypoxia regulator HIF1 α and hexosamine pathway genes was decreased.

Conclusion. The occurrence of T2DM in the presence of OA is likely to be associated with the higher needs for cells for ATP energy and is accompanied by activation of the glucose assimilation pathways, as well as by the increased expression of the genes responsible for extracellular matrix destruction. This may be caused by impaired protein glycosylation due to inhibition of the hexosamine pathway.

Keywords: osteoarthritis; diabetes mellitus; gene expression; energy metabolism; blood.

Contact: Elena Vasilyevna Chetina; etchetina@mail.ru

For reference: Chetina EV, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Expression of genes related to glucose metabolism and joint destruction in the development of diabetes mellitus in patients with osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(1):64–70.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-64-70

лактон и далее в глицеральдегид-3-фосфат в цепи превращений, включая вторую ключевую ступень цикла — транскетолазную реакцию. Кроме того, избыток глюкозо-6-фосфата может преобразовываться в гексозаминовом пути с участием его ключевого фермента глутамин-фруктозо-6-фосфатминотрансферазы (GFAT) с образованием глюкозамин-6-фосфата, который в условиях гипергликемии превращается в свое UDP-производное. Этот высокоэнергетический субстрат, используется для ковалентной модификации белков с участием второго ключевого фермента UDP-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы (OGT), который контролирует активность многих белков путем их гликозилирования [16].

Цель исследования — учитывая, что развитие СД приводит к нарушениям основных путей метаболизма сахаров и их регуляции, которые могут обуславливать увеличение тяжести ОА и/или ускорение деструкции суставов, изучена экспрессия ключевых генов основных путей метаболизма глюкозы (гликолиз, ЦТК, ПФ- и гексозаминовый пути), их регуляторных молекул *HIF1α*, *mTOR* и *AMPKα*, а также матриксных металлопротеиназ (ММП), ответственных за разрушение внеклеточного матрикса суставного хряща, у 3 больных ОА, у которых СД2 развился в течение многолетнего наблюдения.

Пациенты и методы. В исследование включено 27 здоровых лиц (контроль) в возрасте от 42 до 74 лет (средний возраст 55,68,3 года) и 3 амбулаторные пациентки с ОА, возраст которых на момент включения составлял 62 года (больная Ж173), 53 (больная Ж211) и 55 (больная Ж203) лет. Больная Ж173 находилась под наблюдением 6 лет (с 2012 г.), а больные Ж211 и Ж203 — по 4 года (соответственно в 2013 и 2015 гг.). Все пациентки имели нормальную минеральную плотность костной ткани в осевом скелете, синовит в течение всего периода наблюдения, II рентгенологическую стадию ОА по Келлгрону—Лоуренсу, длительность заболевания более 10 лет и повышенный индекс массы тела (>30). СД2 диагностирован эндокринологом. Помимо ОА, у больных имелись сопутствующие заболевания: у пациентки Ж173 — артериальная гипертензия (АГ) и многоузловой зоб; у больной Ж211 — хронический бронхит, хронический тонзиллит, АГ, хронический гастрит и пиелонефрит; у пациентки Ж203 — ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, АГ, миома матки.

Проведены следующие исследования: выделение РНК, реакция обратной транскрипции (ОТ) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени.

Из собранных образцов цельной крови здоровых лиц и больных ОА выделена общая РНК, которая переведена в комплементарную ДНК посредством ОТ-реакции, как описано ранее [17]. Поскольку определялась относительная экспрессия изученных генов, то оценивалось отклонение экспрессии каждого гена у каждой больной ОА по сравнению с усредненной экспрессией того же гена у 27 здоровых лиц.

Посредством количественной ПЦР в режиме реального времени в образцах периферической крови изучали уровень экспрессии ключевых генов, связанных с основными путями получения и преобразования энергии. Использовали готовые праймеры и зонды для TaqMan метода (Applied Biosystems Int., USA):

- гликолиза: транспортера глюкозы, *Glut1* (Hs_m100197884_m1), фосфоглицераткиназы, *PGK1* (Hs99999906_m1); пируваткиназы, *PKM2*

- (Hs00987255_m1); пируватдегидрогеназы α , *PDHA1* (Hs00264851_m1);
- ПФ-пути: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, *G6PD* (Hs00166169_m1); транскетолазы, *TKT* (Hs01115545_m1);
- гексозаминового пути: глутамин-фруктозо-6-фосфат-трансаминазы 1, *GFAT* (Hs00899865_m1); О-связанной N-ацетилглюкозамин-трансферазы, *OGT* (Hs00269228_m1);
- цикла Кребса: изоцитратдегидрогеназы, *IDH3G* (Hs00188065_m1); α -кетоглутаратдегидрогеназы, *OGDH* (Hs01081865_m1); сукцинатдегидрогеназы, *SDHB* (Hs01042482_m1); малатдегидрогеназы, *MDH2* (Hs00938918_m1);
- центральных регуляторов клеточного метаболизма: *mTOR* (Hs00234522_m1); *AMPKα* (Hs01562315_m1); *HIF1α* (Hs00936368_m1);
- генов, связанных с деструкцией суставов, ММП: *MMP8* (Hs01029057_m1); *MMP9* (Hs00234579_m1).

β-Actin использовали в качестве гена домашнего хозяйства. Количественную оценку уровней мРНК проводили на приборе 7300 (Applied Biosystems Int., USA), как описано ранее [8]. В системе ПЦР в реальном времени относительная экспрессия каждого гена рассчитывается по сравнению с контролем, который равен 1.

Результаты. Анализ экспрессии генов в крови 3 больных ОА в ходе развития СД2 показал закономерные изменения, обусловленные наличием коморбидности.

Больная Ж173, страдает ОА, наблюдалась в течение 1 года до начала СД2 и 5 лет после его дебюта. Результаты исследования экспрессии генов показали, что у Ж173 близкие к норме уровни гена транспортера глюкозы *Glut1* наблюдались до начала СД2, через 1 год после развития СД2 эти показатели несколько снижались, а затем значительно увеличивались и оставались высокими в последующие 3 года (рис. 2). Уровни экспрессии АТФ-генерирующих этапов гликолитического пути (*PGK1* и *PKM2*), генов ключевых ферментов ПФ-пути (*G6PD* и *TKT*), гена метаболизма пирувата (*PDHA1*), генов, кодирующих ферменты цикла Кребса (*IDH3G*, *MDH2* и *OGDH*), а также центральных регуляторов метаболизма *mTOR* и *AMPKα* имели аналогичную динамику (см. рис. 2—4).

Напротив, экспрессия гена сукцинатдегидрогеназы (*SDHB*) поддерживалась ниже уровня контроля в течение 2 лет после развития СД2 и значительно повышалась в последние 2 года наблюдения. В то же время активность гексозаминового пути, о которой судили по экспрессии гена, лимитирующего его скорость (*GFAT*), и гена, ответственного за гликозилирование белков (*OGT*), оказалась повышенной до начала СД2, далее находилась на уровне контроля в течение 2 лет и резко снижалась в последующие 3 года. Экспрессия *HIF1α* была почти вдвое ниже нормы до возникновения СД2 и еще в течение 2 лет после его дебюта, а затем оставалась на очень низком уровне в последующие 3 года. Вместе с тем экспрессия коллагеназы *MMP8* не отличалась от нормы до начала СД2, затем увеличивалась в течение 3 лет и резко возрастала в последние 2 года наблюдения. Экспрессия *MMP9* превышала уровни контроля на всех этапах наблюдения.

Больная Ж211, имеет ОА, наблюдалась в течение 2 лет до начала СД2 и 2 года после его дебюта. Результаты исследова-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

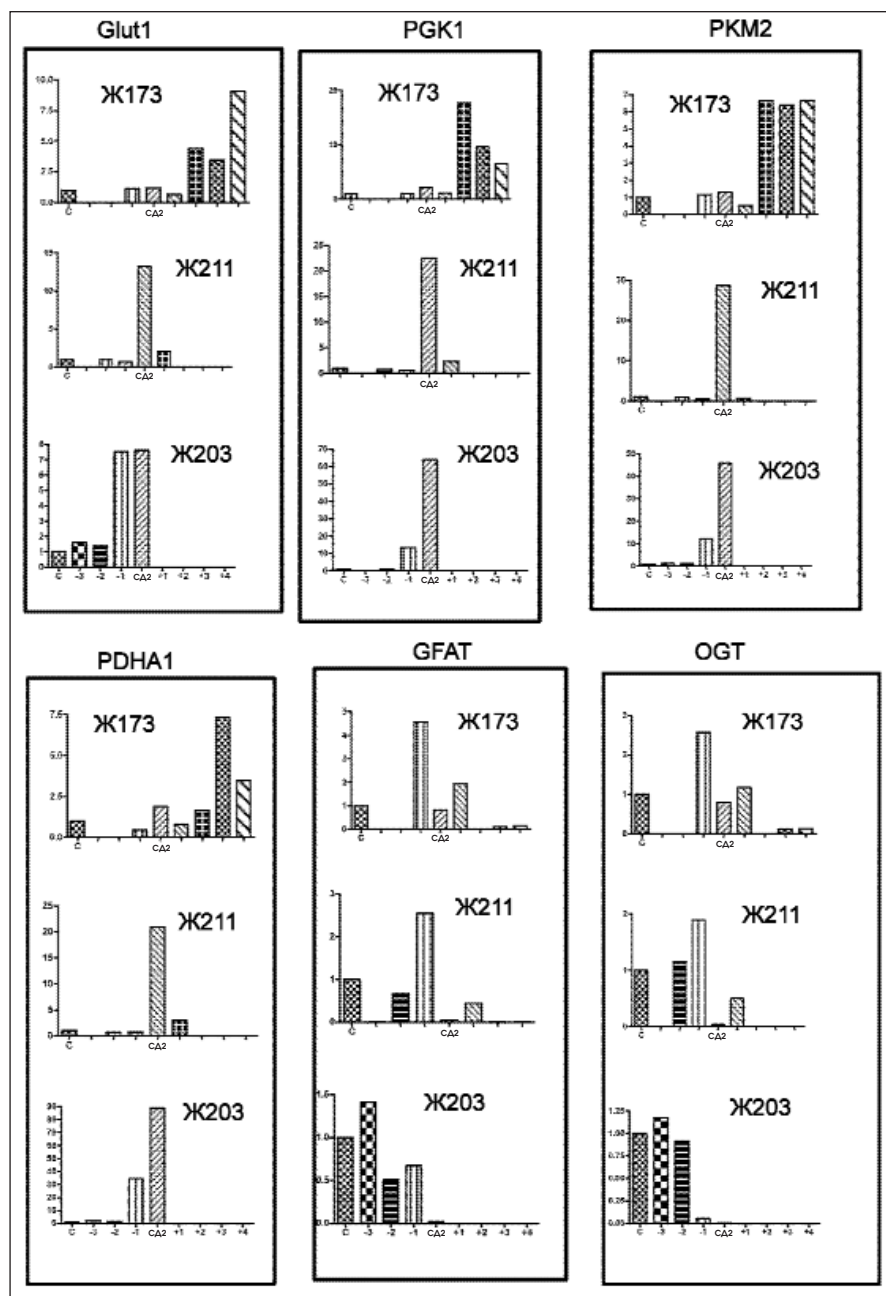


Рис. 2. Относительная экспрессия генов, ответственных за транспорт глюкозы, гликолиз и гексоаминовый путь, у больных Ж173, Ж211 и Ж203. Здесь и на рис. 3, 4: по оси ординат — относительная экспрессия генов; по оси абсцисс — годы до и после начала СД2. С — уровень экспрессии генов у здоровых лиц

тического гена *PKM2* и коллагеназы *MMP8* повышалась только в год начала СД2, а в остальные годы была ниже (*PKM2*) или на уровне (*MMP8*) контроля. Экспрессия генов гексоаминового пути увеличивалась в год перед началом СД2, резко снижалась в год развития коморбидного заболевания и далее снижалась по сравнению с уровнем контроля. Экспрессия *HIF1α* оказалась ниже таковой в контроле на всем протяжении наблюдения, значительно уменьшаясь в год дебюта СД2.

Больная Ж203, страдает ОА, наблюдалась 3 года до и в течение 1 года после возникновения СД2. Экспрессия *Glut1*, *PGK1*, *PKM2*, *PDHA1*, генов, кодирующих ферменты ЦТК, ПФ-пути, *mTOR*, *AMPK1α*, и *MMP9*, не превышала нормальные показатели в течение первых 2 лет наблюдения, резко возрастала в год перед началом СД2 и сохранялась высокой в первый год его возникновения (см. рис. 2–4). Напротив, экспрессия *HIF1α*, *GFAT* и *OGT* постепенно снижалась, особенно за год до начала СД2, а в год его дебюта была чрезвычайно низкой.

Обсуждение. На примере 3 больных ОА можно проследить общие тенденции в изменении экспрессии генов в ходе развития СД2. В частности, экспрессия транспортера *Glut1*, ферментов гликолиза *PDHA1*, ПФ-пути, ЦТК и центральных регуляторов метаболизма *mTOR* и *AMPKα* у больных ОА колебалась вблизи уровня нормы, однако резко возрастала и оставалась таковой в процессе развития СД2. Напротив, экспрессия *HIF1α* у больных ОА была ниже, чем у здоровых, и значительно уменьшалась на фоне развития СД2. Аналогичные изменения уровня перечисленных генов также наблюдались в ряде исследований у пациентов с СД2 без суставных проявлений [10, 12]. Уникальность наших результатов состоит в том, что у 3 больных ОА выявлены сходные изменения экспрессии всех 17 изученных генов, несмотря на высокую чувствительность метода ОТ-ПЦР в реальном времени, которая может приводить к значительной флюктуации значений. Кроме того, несмотря на координированное увеличение экспрессии большинства исследованных генов, экспрессия трех генов *GFAT*, *OGT* и *HIF1α* уменьшалась. Более того, хотя все больные имели разнообразные сопутствующие заболевания, наблюдалось координированное изменение экспрессии исследованных генов, что может свидетельствовать либо о ключевой роли метаболических нарушений в случае развития СД2 на фоне

ний экспрессии генов показали, что до развития СД2 у пациентки также определялся близкий к норме уровень гена транспортера глюкозы (*Glut1*), который значительно увеличивался в год дебюта СД2 и оставался повышенным в последующий год (см. рис. 2). Экспрессия *PGK1*, генов ключевых ферментов ПФ-пути (*G6PD* и *TKT*), гена метаболизма пирувата (*PDHA1*), генов, кодирующих ферменты цикла Кребса (*IDH3G*, *MDH2*, *SDHB* и *OGDH*), *MMP9*, а также центральных регуляторов метаболизма *mTOR*, *AMPKα* характеризовалась аналогичной динамикой (см. рис. 2–4). Однако экспрессия гликоли-

ных генов, несмотря на высокую чувствительность метода ОТ-ПЦР в реальном времени, которая может приводить к значительной флюктуации значений. Кроме того, несмотря на координированное увеличение экспрессии большинства исследованных генов, экспрессия трех генов *GFAT*, *OGT* и *HIF1α* уменьшалась. Более того, хотя все больные имели разнообразные сопутствующие заболевания, наблюдалось координированное изменение экспрессии исследованных генов, что может свидетельствовать либо о ключевой роли метаболических нарушений в случае развития СД2 на фоне

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

других коморбидных заболеваний, либо о типичных изменениях метаболизма при появлении дополнительной коморбидной патологии. Для выяснения этого необходимы дальнейшие исследования.

На увеличение экспрессии генов, связанных с синтезом АТФ в гликолизе и цикле Кребса, указывает то, что в процессе развития СД2 клетки крови больных испытывают возросшие потребности в энергетическом субстрате — АТФ. Это также подтверждает увеличение экспрессии сенсора концентрации АТФ в клетке — *AMPK α* , тогда как у больных СД2 без суставных проявлений наблюдалось снижение экспрессии *AMPK* [11]. Повышение потребности в АТФ в условиях коморбидности при ОА может быть обусловлено активацией иммунной системы, как и в случае других ревматических заболеваний [18].

Развитие СД2 на фоне ОА сопровождалось повышением экспрессии коллагеназы (*MMP8*) и *MMP9*, что может впоследствии на уровне белка-фермента вызывать усиление деструкции суставного хряща. На это также указывает повышение экспрессии гена *mTOR*, которое мы ранее наблюдали у всех больных ОА на поздней стадии перед артропластикой [9]. Кроме того, разрушение сустава может быть также связано с недостаточной активностью процессов регенерации, которая контролируется *HIF1 α* , поскольку у всех обследованных отмечалось постепенное понижение экспрессии *HIF1 α* в период преддиабета и его резкий спад при наступлении СД2. В то же время ранее мы установили, что увеличение экспрессии *HIF1 α* сопровождается повышением уровня коллагена 2-го типа — главного коллагена гиалинового хряща [8]. О низкой экспрессии *HIF1 α* у больных СД2, неотягощенных ОА, сообщалось и в ряде других исследований [12].

Повышение экспрессии генов ПФ-пути наблюдалось в начале СД2 у 2 больных ОА и через 1 год после его дебюта у трети больной. Это может быть обусловлено увеличением транспорта глюкозы в клетку с участием транспортера глюкозы, кодируемого геном *Glut1*, экспрессия которого изменялась аналогичным образом.

Отличительной чертой развития СД2 на фоне ОА является динамика концентрации генов гексозаминового пути *GFAT* и *OGT*, которая может повышаться при ОА, однако значительно снижалась и оставалась низкой после развития СД2, тогда как у больных СД2 без суставных

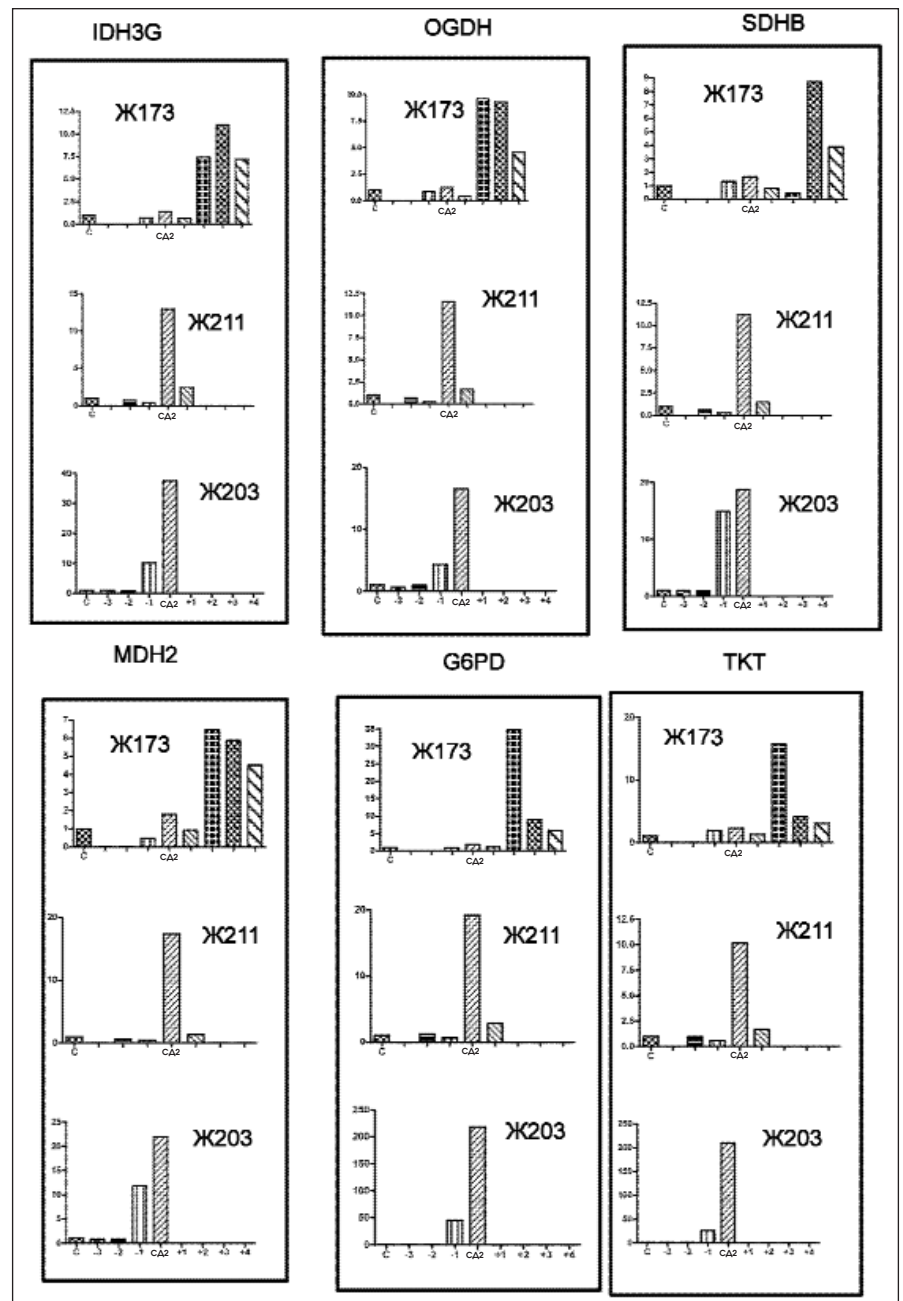


Рис. 3. Относительная экспрессия генов ЦТК и ПФ-пути у больных Ж173, Ж211 и Ж203

проявлений гипергликемия приводила к повышению активности гексозаминового пути и предположительно обуславливала увеличение экспрессии некоторых регуляторных молекул, таких как *TGF β 1* [19]. Поскольку гликозилирование определяет биологическую и функциональную активность белков [16], отмеченное в данном исследовании снижение экспрессии генов *GFAT* и *OGT* одновременно с увеличением уровня большинства исследованных генов может быть связано с нарушением этого процесса. Представленные наблюдения подтверждают предположение о том, что коморбидность не является простой суммой клинических, биохимических, иммунологических

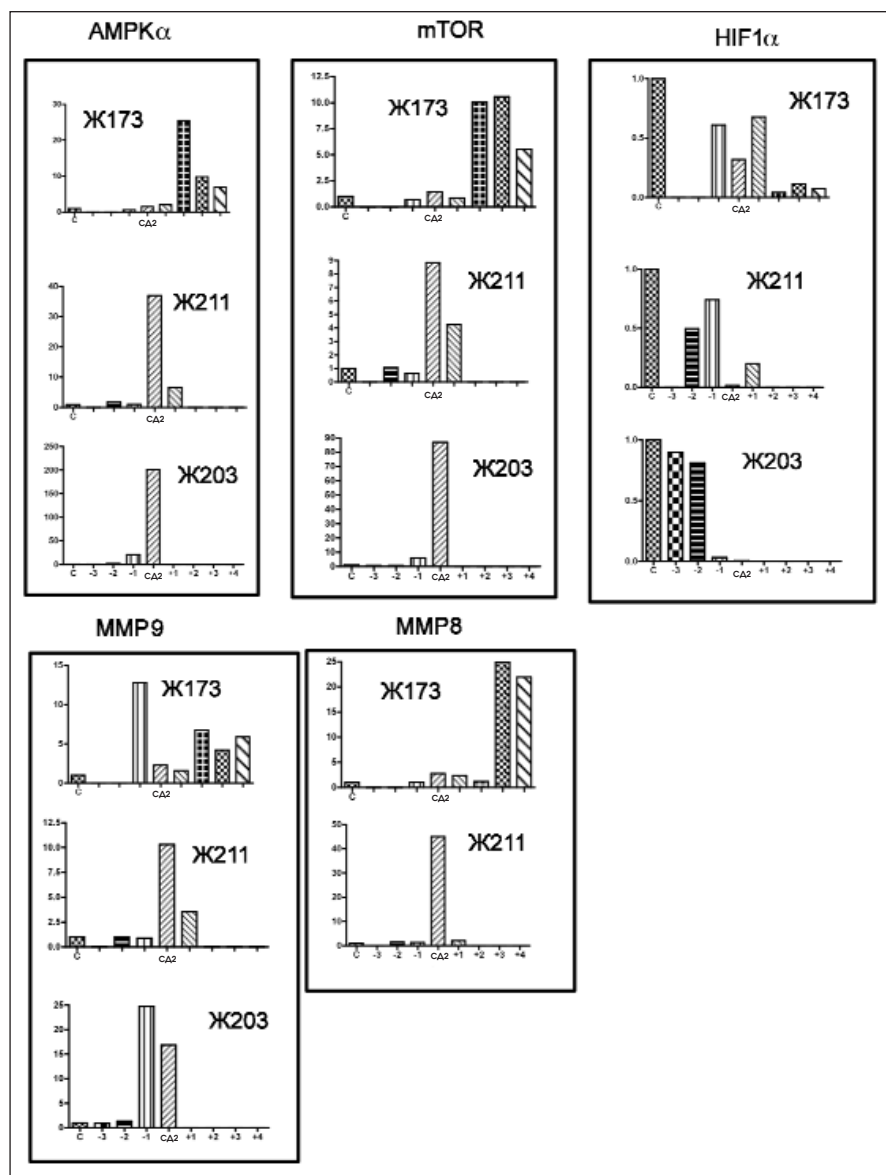


Рис. 4. Относительная экспрессия генов главных регуляторов метаболизма и ММП у больных Ж173, Ж211 и Ж203

или других проявлений отдельных заболеваний [20, 21].

В целом сходство профиля экспрессии у пациентов с коморбидностью и у больных ОА на поздней стадии заболевания перед эндопротезированием [9] позволяет предположить последующее усиление тяжести заболевания (деструкции суставов) при наличии коморбидности.

Выводы. Анализ экспрессии генов у 3 пациенток с ОА показал, что развитие СД2 сопровождается увеличением экспрессии генов, связанных с генерацией энергии (в гликолизе и ЦТК), транспорта глюкозы в клетку и ее альтернативного преобразования в ПФ-пути, уровня главного регулятора роста и пролиферации клеток (ген *mTOR*) и ММП, вызывающих деструкцию суставов, а также снижением экспрессии регулятора регенерационных процессов в ткани (*HIF1 α*). Кроме того, в отличие от СД2 без суставных проявлений развитие СД при ОА характеризуется снижением экспрессии генов гексоаминового пути и увеличением экспрессии главного регулятора энергетического метаболизма *AMPK1 α* . Полученные данные об экспрессии генов позволяют лучше понять молекулярные механизмы влияния СД2 на метаболизм глюкозы при ОА у больных с коморбидностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Dec;122: 198-206. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.021. Epub 2016 Nov 5.
2. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011 Jun 18;377(9783):2115-26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
3. Felson DT. Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23; 354(8):841-8.
4. Zullig LL, Bosworth HB, Jeffreys AS, et al. The association of comorbid conditions with patient-reported outcomes in Veterans with hip and knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015 Aug;34(8):1435-41. doi: 10.1007/s10067-014-2707-y. Epub 2014 Jun 12.
5. Parkinson L, Waters DL, Franck L. Systematic review of the impact of osteoarthritis on health outcomes for comorbid disease in older people. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Nov;25(11):1751-1770. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.008. Epub 2017 Jul 11.
6. Singh JA, Lewallen DG. Time trends in the characteristics of patients undergoing primary total knee arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Jun;66(6):897-906. doi: 10.1002/acr.22233.
7. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Metabolic Regulation of Inflammation in Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan; 69(1):9-21. doi: 10.1002/art.39842.
8. Tchetina EV, Markova GA, Poole AR, et al. Deferoxamine suppresses collagen cleavage, protease, cytokine, COL10A1 expression and upregulates AMPK and Krebs cycle genes in human osteoarthritic cartilage. *Int J Rheumatol.* 2016;2016:6432867. doi: 10.1155/2016/6432867. Epub 2016 Nov 30.
9. Tchetina EV, Poole AR, Zaitseva EM, et al. Differences in mTOR (mammalian target of rapamycin) gene expression in the peripheral blood and articular cartilages of osteoarthritic patients and disease activity. *Arthritis.* 2013; 2013:461486. doi: 10.1155/2013/461486. Epub 2013 Jun 25.

10. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. (2011) *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2011; 12(1):21-35. doi: 10.1038/nrm3025.
11. Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med.* 2016 Jul 15;48(7):e245. doi: 10.1038/emmm.2016.81.
12. Xiao H, Gu Z, Wang G, et al. The possible mechanisms underlying the impairment of HIF-1 α pathway signaling in hyperglycemia and the beneficial effects of certain therapies. *Int J Med Sci.* 2013 Aug 22;10(10):1412-21. doi: 10.7150/ijms.5630. eCollection 2013.
13. Kim J. Regulation of Immune Cell Functions by Metabolic Reprogramming. *J Immunol Res.* 2018 Feb 13;2018: 8605471. doi: 10.1155/2018/8605471. eCollection 2018.
14. Yang Z, Matteson EL, Goronzy JJ, et al. T-cell metabolism in autoimmune disease. *Arthritis Res Ther.* 2015 Feb 11;17:29. doi: 10.1186/s13075-015-0542-4.
15. Herbel C, Patsoukis N, Bardhan K, et al. Clinical significance of T cell metabolic reprogramming in cancer. *Clin Transl Med.* 2016 Dec;5(1):29. doi: 10.1186/s40169-016-0110-9. Epub 2016 Aug 10.
16. Marshall S. Role of insulin, adipocyte hormones, and nutrient-sensing pathways in regulating fuel metabolism and energy homeostasis: a nutritional perspective of diabetes, obesity, and cancer. *Sci STKE.* 2006 Aug 1; 2006(346):re7.
17. Четина ЕВ, ДиБатиста Д, Пул АР. Роль простагландина Е2 в ингибировании разрушения коллагена суставного хряща больных остеоартрозом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(3):18-24. [Chetina EV, DiBatista D, Pul AR. Prostaglandin E2 role in inhibition of joint cartilage collagen destruction in patients with osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(3):18-24. (In Russ.)].
18. Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, et al. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med.* 2010 Jun;267(6):543-60. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x. Epub 2010 Jan 28.
19. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Compr Physiol.* 2011 Jul; 1(3):1175-232. doi: 10.1002/cphy.c100049.
20. Ширинский ВС, Ширинский ИВ. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. Сибирский медицинский журнал. 2014;29(1): 7-12. [Shirinskii VS, Shirinskii IV. Comorbid diseases-the actual problem of clinical medicine. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 2014; 29(1):7-12. (In Russ.)].
21. Ленинджер А. Основы биохимии. Москва: Мир; 1985. 367 с. [Leninger A. *Osnovy biokhimii* [Basics of biochemistry]. Moscow: Mir; 1985. 367 p.]

Поступила 22.02.2019

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.

Беременность при анкилозирующем спондилите: взгляд пациентки и врача

Гандалоева З.М., Кричевская О.А., Глухова С.И., Дубинина Т.В., Лиля А.М.

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

Цель исследования — изучение влияния диагноза анкилозирующего спондилита (АС) на планирование пациентками беременности, их отношения к применению лекарственных средств (ЛС) при подготовке и во время гестации, а также оценка компетентности врачей в вопросах беременности при АС.

Пациенты и методы. Представлены данные трех исследований, основанных на анкетировании пациенток с АС и ревматологов.

Результаты и обсуждение. Анкетирование выявило уменьшение числа беременностей на одну женщину после дебюта АС. Узнав о диагнозе АС, 70% пациенток сообщили о пересмотре планов на материнство, при этом большинство женщин (80%) ответили, что решатся на беременность, однако постоянно будут испытывать дискомфорт и чувство страха за свое здоровье и здоровье будущего ребенка. Не были настроены на беременность в связи с развитием у них АС 13,9% респонденток независимо от отсутствия или наличия детей, рожденных в здоровый период жизни. Только 50% пациенток обсуждали вопросы планирования беременности с ревматологом, при этом треть из них не получили необходимой информации. Лишь четверть больных допускали продолжение терапии АС при подготовке к зачатию и во время гестации.

В целом российские ревматологи имеют достаточный объем знаний об исходах беременности при АС, в частности о факторах, влияющих на ее благоприятный исход, основах диспансерного наблюдения за беременными. В то же время 18% ревматологов ожидают усиления активности АС при гестации, более 2/3 считают наличие сакроилиита показанием к оперативным родам, а 30% готовы отменить лекарственные средства (ЛС), разрешенные к применению до беременности.

Выводы. Дефицит информации, касающейся планирования и течения беременности при АС, риска обострения заболевания и безопасности терапии при гестации, отмечается как у больных АС, так и у ревматологов. Необходимо проведение образовательных мероприятий для врачей и специализированных школ для пациенток детородного возраста и членов их семей, посвященных проблеме беременности при АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; беременность; активность заболевания; анкетирование; лекарственная терапия.

Контакты: Зулейхан Михайловна Гандалоева; gzm92@bk.ru

Для ссылки: Гандалоева ЗМ, Кричевская ОА, Глухова СИ и др. Беременность при анкилозирующем спондилите: взгляд пациентки и врача. Современная ревматология. 2019;13(1):71–79.

Pregnancy in ankylosing spondylitis: the view of a female patient and a physician

Gandaloeva Z.M., Krichevskaya O.A., Glukhova S.I., Dubinina T.V., Lila A.M.

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

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Objective: to study the impact of the diagnosis of ankylosing spondylitis (AS) on the planning of pregnancy by patients and their attitude towards the use of drugs during gestation and to assess the competency of physicians in the issues relating to pregnancy in AS.

Patients and methods. The data of three studies based on the questionnaire surveys of female AS patients and rheumatologists.

Results and discussion. The questionnaire survey revealed a decline in the number of pregnancies per woman after the onset of AS. Having learned about their diagnosis, 70% of patients reported a change in their maternity plans; however, most (80%) women said that they were still going to become pregnant, but they would constantly feel discomfort and fear for their own health and the health of their future child. Pregnancy was rejected due to AS development by 13.9% of patients, regardless of the presence or absence of children born in the healthy period of their life. Only 50% of women discussed the issues relating to pregnancy with a rheumatologist, and one third of them did not obtain the necessary information. Only one fourth of patients were ready to continue treatment for AS in the period of preparation for conception and during gestation.

On the whole, Russian rheumatologists have enough knowledge about pregnancy outcomes in AS, and, in particular, about the factors which may influence the favorable outcome and about the fundamentals of follow-up for pregnant women. At the same time, 18% of rheumatologists expect increased AS activity during gestation, more than two thirds consider sacroiliitis to be an indication for surgical delivery, and 30% are ready to discontinue the drugs which are permitted for use before pregnancy.

Conclusion. Lack of information about the planning and course of pregnancy in AS, the risk of disease exacerbation and the safety of therapy during gestation is noted in both patients and rheumatologists. It is necessary to implement educational measures on the problem of pregnancy in AS for rheumatologists and women of fertile age and their family members.

Keywords: ankylosing spondylitis; pregnancy; disease activity; questionnaire survey; drug therapy.

Contact: Zuleikhan Mikailovna Gandaloeva; gzm92@bk.ru

For reference: Gandaloeva ZM, Krichevskaya OA, Glukhova SI, et al. Pregnancy in ankylosing spondylitis: the view of a female patient and a physician. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(1):71–79.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-71-79

За последние десятилетия отношение к беременности при ревматических заболеваниях (РЗ) изменилось и у врачей, и у больных: в начале XXI в. по сравнению с 70-ми годами прошлого столетия количество родов у страдающих РЗ, в том числе анкилозирующим спондилитом (АС), увеличилось более чем в 4 раза [1]. Тем не менее в семьях больных АС по-прежнему меньше детей, чем в общей популяции [2]. Недостаточная осведомленность о взаимовлиянии АС и беременности, терапевтических возможностях при планировании и в период гестации и/или дефицит времени приводят к неготовности ревматологов обсуждать эти вопросы с пациентками. Не получив достаточной информации от врача, больная АС вынуждена самостоятельно принимать решение о беременности, не осознавая свою некомпетентность.

В настоящей работе на основании данных трех исследований, в которых проводилось анкетирование пациенток с АС и ревматологов, изучено влияние диагноза АС на планирование материнства, отношение больных к применению лекарственных средств (ЛС) в период планирования беременности и во время нее, а также оценена компетентность врачей в вопросах беременности при АС.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программ Statistica (Data analysis software system, StatSoft 10, Inc. 2011) в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа.

Для оценки качественных признаков в группах осуществлялся анализ таблиц сопряженности с применением метода χ^2 -Пирсона. Зависимости между переменными выявляли путем вычисления значимых коэффициентов корреляции по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего (М) $\pm$ стандартное отклонение либо медианы (Ме) [25-й; 75-й перцентили].

1. Анкетирование женщин с АС: изменение планов на материнство после установления диагноза АС; отношение к применению ЛС при планировании и во время беременности.

Цель — оценка влияния диагноза АС на намерение женщины иметь детей и на ее отношение к возможности продолжения терапии АС при планировании и во время беременности.

Пациенты и методы. С мая по ноябрь 2018 г. проведено анкетирование женщин с АС. Критериями включения в исследование служили: подтвержденный ревматологом диагноз АС; возраст на момент исследования 18–45 лет; добровольное согласие на участие в опросе.

Опросный лист состоял из 18 пунктов, касающихся возраста, образования, семейного положения, длительности АС, числа беременностей и родов, готовности к беременности на фоне заболевания, опыта взаимодействия с ревматологом при планировании и в ходе беременности, отношения пациентки к продолжению терапии АС в эти периоды.

В анкетировании участвовали 302 женщины, средний возраст — $32,4 \pm 6,0$ лет, средняя продолжительность АС с момента появления первых симптомов — $10,2 \pm 7,4$ года. По уровню образования респондентки распределились следующим образом: 224 (74,2%) имели высшее, 68 (22,5%) — среднее специальное и 10 (3,3%) — среднее образование. На момент анкетирования состояли в официальном браке 215 (71,2%) женщин, в гражданском бра-

ке — 25 (8,3%), была разведена — 21 (6,9%), никогда не состояла в браке — 41 (13,6%).

У 214 (70,9%) опрошенных было 492 беременности, из них до дебюта АС — 278 и на фоне болезни — 214. При пересчете на общее количество респонденток, среднее число беременностей у одной женщины составило $1,6 \pm 1,6$; причем до АС — $0,9 \pm 1,3$, Ме 0 [0; 1] и на фоне болезни — $0,7 \pm 0,9$, Ме 0 [0; 1].

Результаты. После того как был установлен диагноз АС, отношение к возможной беременности изменилось у большинства респонденток. Ответы 206 (68,2%) женщин, сообщивших о пересмотре своих планов на материнство из-за АС, распределились следующим образом: 12 (5,8%) больных были твердо настроены на прерывание незапланированной беременности; 21 (10,2%) женщина решила отказаться от беременности, так как имела детей до установления диагноза АС; 9 (4,4%) пациенток сообщили, что воздержатся от беременности, несмотря на отсутствие детей; 164 (79,6%) женщины допускали возможность беременности, однако указали, что постоянно будут испытывать дискомфорт и чувство страха за свое здоровье и здоровье будущего ребенка. Таким образом, 42 (13,9%) участницы опроса категорически отказались от материнства в связи с развитием у них АС.

Выявлена слабая обратная корреляция между длительностью АС и изменением отношения больных к беременности ($R = -0,14$; $p < 0,05$). Связь между возрастом, уровнем образования, семейным положением и готовностью к беременности при АС не обнаружена.

Вопрос планирования беременности обсуждали с ревматологом 150 (49,7%) пациенток. При этом женщины с высшим образованием чаще консультировались с ревматологом по поводу предстоящей беременности по сравнению с больными со средним специальным и средним образованием (55,5; 35,3 и 40% соответственно; критерий χ^2 Пирсона; $p = 0,02$). Кроме того, женщины, состоявшие в официальном и гражданском браке, чаще обсуждали этот вопрос с ревматологом по сравнению с разведенными и никогда не состоявшими в браке (54; 56; 28,6 и 34,2% соответственно; критерий χ^2 Пирсона, $p = 0,02$). Из 150 больных АС, посетивших ревматолога на этапе подготовки к беременности, 97 (64%) были удовлетворены рекомендациями врача, 53 (35%) не получили полного ответа на свои вопросы; 4 было рекомендовано отказаться от беременности в связи с АС.

Об отношении к продолжению терапии АС при планировании беременности и зачатии пациентки высказались следующим образом: 107 (35,4%) женщин считали необходимой отмену всех препаратов, 75 (24,8%) допустили их применение, 120 (39,8%) не имели определенного мнения. С точки зрения больных, на этом этапе возможно использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — 46 ответов (15,2% всех опрошенных) и 61% всех допускающих применение ЛС, глюкокортикоидов (ГК) — 20 ответов (6,6 и 26% соответственно), сульфасалазина (СУЛЬФ) — 20 ответов (6,6 и 26% соответственно), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — 21 ответ (7 и 28% соответственно), метотрексата (МТ) — 1 ответ. Среди женщин, согласных с применением ЛС при подготовке к зачатию, 46 (61,3%) обсуждали этот вопрос с ревматологом. Пациентки с высшим образованием несколько чаще допускали использование ЛС на момент зачатия (29%), чем жен-

щины со средним специальным образованием (11,8%), при этом последние в 45,6% случаев указывали на необходимость отмены всех ЛС в отличие от 32,6% женщин с высшим образованием (различия не значимы в обоих случаях). Пациентки со средним образованием чаще затруднялись ответить на данный вопрос по сравнению с женщинами с высшим образованием (50 и 38,4% соответственно; $p < 0,05$). Возраст, длительность АС, семейное положение не влияли на мнение больных о возможности продолжения терапии при планировании беременности и зачатии.

Из 137 женщин, имеющих беременность на фоне АС, лишь 91 (66,4%) наблюдалась у ревматолога в этот период. Среднее количество посещений ревматолога в течение беременности составило $3,1 \pm 2,3$, что соответствовало рекомендованному числу визитов — $3,1 \pm 2,5$. Мнение ревматолога по поводу терапии АС в ходе гестации совпало с позицией акушера-гинеколога только у 56 (61,5%) женщин. «Ревматологические» показания к оперативным родам обсуждали с ревматологом 68 (74,7%) беременных, рекомендации ревматолога и акушера-гинеколога были идентичными у 24 (35,3%) пациенток. 229 (75,8%) больных АС считали, что возможны роды через естественные родовые пути.

Относительно продолжения терапии АС в ходе гестации ответы 302 респонденток распределились следующим образом: 112 (37,1%) женщин указали на необходимость отмены всех ЛС, 69 (22,8%) допустили их применение, 121 (40,1%) затруднилась ответить. Похожее распределение ответов было и в группе пациенток, наблюдавшихся у ревматолога во время беременности ($n=91$): 38 (41,7%), 26 (28,6%) и 27 (29,7%) соответственно. По мнению респонденток, при гестации возможно применение НПВП — 41 ответ (13,6% всех опрошенных и 59,4% всех допускающих применение ЛС), ГК — 23 ответа (7,6 и 33,3% соответственно), СУЛЬФ — 15 ответов (5,0 и 21,7% соответственно), ГИБП — 13 ответов (4,3 и 18,8% соответственно), МТ — 1 ответ (0,3 и 1,4% соответственно).

Больные с высшим образованием чаще считали допустимым продолжение терапии АС во время беременности по сравнению с женщинами со средним специальным образованием (27,2 и 8,8% соответственно; $p=0,02$). Связь возраста, длительности АС, семейного положения и мнения опрошенных о возможности приема ЛС при гестации не выявлена.

Свои комментарии, касающиеся существенных трудностей, с которыми они столкнулись при планировании и в течение беременности, оставили 198 респонденток. Эти проблемы можно разделить на четыре основные группы.

1. Сложность получения достоверной информации о вероятности наследования ребенком АС, влиянии активности болезни на плод и исходы беременности, безопасности для плода и будущего ребенка применяемых ЛС, особенностях течения АС на фоне беременности. Эта проблема связана, с одной стороны, с недостаточной доступностью специализированной ревматологической помощи в небольших населенных пунктах и отдаленных регионах, нехваткой времени у врачей для обстоятельной беседы с пациентками. С другой стороны (что, по мнению больных, является более важным), причиной может являться низкий уровень знаний ревматологов о планировании беременности у больных с АС, их наблюдении и терапевтических возможностях при гестации.

2. Отсутствие взаимодействия между ревматологами и акушерами-гинекологами и недостаточная осведомленность акушеров-гинекологов об АС.

3. Дефицит сочувствия, милосердия, человеческого внимания и уважения к пациенткам со стороны врачей, а также поддержки в семье.

4. Отсутствие профессиональной психологической помощи.

Выводы. У большинства женщин после установления диагноза АС меняется отношение к беременности, но только 14% из них готовы отказаться от рождения ребенка в связи с развитием АС. Не более половины больных АС консультируются с ревматологом при планировании беременности, при этом треть из них не получают рекомендаций в ожидаемом объеме. Лишь четверть больных допускают продолжение терапии АС при подготовке к зачатию и во время гестации, факт наблюдения у ревматолога во время беременности не влияет на мнение пациенток о терапевтических возможностях в этот период. Высшее образование является фактором, улучшающим отношение женщин к приему ЛС на этапе планирования и в течение беременности. Основные проблемы, с которыми сталкиваются женщины с АС в этот период, — сложность получения достоверной информации и отсутствие взаимодействия между ревматологами и акушерами-гинекологами.

2. Анкетирование женщин с АС: лекарственная терапия АС при беременности в реальной клинической практике.

Цель — оценка частоты применения разных групп ЛС до и во время беременности; влияния отмены или изменения режима приема НПВП на динамику боли в спине при гестации.

Пациенты и методы. В анкетировании, проводившемся с ноября 2016 г. по сентябрь 2017 г., участвовали 86 женщин с АС, имеющие беременность, закончившиеся родами не ранее 2015 г. Временной интервал между родами и участием в исследовании составлял не более 2 лет с целью минимизации потери информации респондентками. Анкета включала в себя вопросы, касающиеся субъективной оценки самочувствия в период беременности, а также лекарственной терапии за 3 мес до зачатия, во время гестации по триместрам и отдельно в месяц зачатия. Под ухудшением самочувствия понимали усиление боли в спине, рецидивирование и/или появление артритов, энтезита, увеита.

Респондентки заполняли анкету во время консультативного приема или госпитализации в НИИР им. В.А. Нащоковой либо на сайтах межрегиональной общественной благотворительной организации инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева». Средний возраст респонденток составил $34,0 \pm 5,8$ года, средняя продолжительность АС — $120 \pm 73,5$ мес. Медиана срока родоразрешения — 39 [38; 40] нед, средняя масса новорожденных — $3241,1 \pm 484,6$ г, средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни — $7,6 \pm 1,1$ балла.

Результаты. Во время беременности ухудшение самочувствия хотя бы в одном из триместров отметили 58 (67,4%) женщин, при этом в I триместре — 15 (17,4%), во II — 26 (30,2%), в III — 36 (41,8%). Жалобы на усиление боли в спине предъявляли в I триместре 10 больных (66,7% указавших на усиление клинической активности АС), во II — 22 (84,6%), в III — 26 (72,2%).

За 3 мес до беременности НПВП принимали больше женщин (63,4%) по сравнению с месяцем зачатия (37,2%) и гестацией (по триместрам: 25,6; 34,8 и 9,3% соответственно; $p < 0,05$ в обоих случаях). На момент зачатия НПВП отмени-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Режим приема НПВП у пациенток с АС до и во время беременности (в %)

Режим приема	За 3 мес до беременности, n (%)	На момент зачатия, n (%)	I	Триместр II	III
Постоянный прием	23 (41,8)	12 (37,5)	11 (50)	12 (40)	2 (25)
«По требованию»	32 (58,2)	20 (62,5)	11 (50)	18 (60)	6 (75)

ли 41,8% опрошенных, в I триместре — 60% (по сравнению с приемом до беременности). В зависимости от режима использования НПВП больные были разделены на две группы (табл. 1): прием «по требованию» (1-я группа) и постоянный прием (2-я группа). Изменения частоты режима приема НПВП во время беременности не выявлено (III триместр был исключен из анализа в связи с противопоказанием к приему НПВП после 32-й недели гестации).

Отмечена тенденция к более частому усилению боли в спине во время беременности у женщин, которые в месяц зачатия отменили НПВП или перешли на их прием «по требованию» (65%), по сравнению с принимавшими НПВП ежедневно (50%). Больные, использовавшие НПВП «по требованию» в I триместре, чаще указывали на ухудшение самочувствия во II триместре (34,6%) по сравнению с постоянно принимавшими НПВП (18,2%). Кроме того, пациентки 1-й группы, как и женщины, не принимавшие НПВП в I триместре, чаще жаловались на боль в спине (54,6 и 53,1%) во время гестации по сравнению с пациентками 2-й группы (36,4%). Принимавшие НПВП «по требованию» во II триместре отмечали усиление боли в спине во время беременности в 83,3% случаев, при постоянном приеме — в 58,3% ($p < 0,01$).

ГК назначались чаще во время беременности (16,3; 20,9 и 22,1% — соответственно в I, II и III триместрах), чем до нее (7%) и при зачатии (9,3%; $p < 0,01$ в обоих случаях).

СУЛЬФ до беременности принимали 14 (16%) женщин, при зачатии — 7 (8%) и во время беременности — 3 (3,5%; $p < 0,01$ в обоих случаях). На момент зачатия СУЛЬФ отменили 50% опрошенных, в I триместре — 85,7% (по сравнению с приемом до беременности). Среди прекративших прием препарата только 1 (9%) женщина отметила усиление выраженности или появление новых артритов во время гестации.

До беременности ГИБП получали 11 (12,8%) женщин; на момент зачатия (адалimumаб — АДА, этанерцепт — ЭТЦ) — 6 (6,9%), в I и II триместрах — по 2 (2,3%; $p < 0,01$ между месяцем зачатия и I, II триместрами). На момент зачатия ГИБП отменили 45,5% больных, в I триместре — 81,8% (по сравнению с лечением до беременности). При отмене ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) при планировании беременности или сразу после зачатия 81,8% респонденток отметили ухудшение самочувствия во время гестации, из них в I триместре 100%, во II — 63,6%, в III — 54,5%. Увеличение выраженности симптомов АС проявлялось в усилении боли в спине (у всех пациенток с ухудшением самочувствия), рецидивировании артритов (у 27,3%) и увеита (у 27,3%).

Выводы. Во время беременности и в месяц зачатия число женщин, получавших НПВП, СУЛЬФ, ГИБП, уменьшилось по сравнению с периодом до беременности. ГК при подготовке к беременности и во время нее назначают чаще, чем до гестации. Отмена НПВП или переход на прием «по требованию» в I триместре ассоциировалась с увеличением

частоты боли в спине во время беременности, однако в связи с противоречивыми данными о безопасности постоянного приема НПВП в I триместре необходимы коррекция терапии и назначение препаратов с более высоким профилем безопасности.

3. Анкетирование врачей: компетентность ревматологов в вопросах планирования и ведения беременности у пациенток с АС.

Цель — изучить осведомленность ревматологов о влиянии АС на течение и исходы беременности, показаниях к оперативным родам, а также о назначении ЛС при планировании и во время беременности у пациенток с АС.

Материалы и методы. Исследование основано на анализе данных анкетирования ревматологов. Анкета включала 20 вопросов, касающихся понимания врачами проблемы влияния АС на течение и исходы беременности, особенностей ведения родов при АС и показаний к кесареву сечению, знания принципов использования лекарственной терапии до и во время беременности, личного опыта наблюдения беременных с АС. В анонимном опросе, проводившемся с мая по декабрь 2018 г. во время образовательных мероприятий в разных регионах России, приняли участие 214 ревматологов. Средний стаж работы по специальности — $13,3 \pm 9,3$ года. В поликлиниках и диагностических центрах работали 115 (53,7%) врачей, в стационарах — 93 (43,5%), в учебных и научно-исследовательских учреждениях — 6 (2,8%), при этом 18 (8,4%) специалистов совмещали работу в разных организациях.

Результаты. Собственный опыт ведения беременных с АС имелся у 76 (35,5%) ревматологов. На вопрос о возможности благоприятного исхода гестации у больной с АС практически все врачи ответили утвердительно — 209 (97,7%).

Факторы, влияющие на благоприятный исход беременности, с учетом их степени важности, по мнению респондентов, распределились следующим образом:

- 1) низкая активность АС при зачатии (средневзвешенное значение — 4,9);
- 2) контроль активности АС во время беременности (3,6);
- 3) регулярное наблюдение у ревматолога (3,0);
- 4) отсутствие коморбидной патологии (2,9);
- 5) отказ от приема НПВП, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), ГИБП (2,2) и отсутствие выраженных структурных изменений в крестцово-подвздошных суставах и позвоночнике (2,2).

Самыми частыми неблагоприятными материнскими и неонатальными исходами беременности в соответствии с ответами врачей являлись самопроизвольные выкидыши (27 ответов, 12,6%), преждевременные роды (7 ответов, 3,3%) и пороки развития плода (22 ответа, 10,3%).

Усиления активности АС в течение беременности ожидали 18,2% ревматологов.

По мнению опрошенных, за время гестации пациентка с АС должна посетить ревматолога в среднем $5,2 \pm 3,1$ раза.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Мнение ревматологов с разным стажем работы о возможности назначения ЛС при планировании беременности у пациенток с АС, n (%)

Препарат	Стаж работы <5 лет (n=66)			Стаж работы ≥5 лет (n=148)		
	отмена терапии	продолжение терапии	затруднились ответить	отмена терапии	продолжение терапии	затруднились ответить
Н-НПВП	6 (9,2)	43 (66,2)	16 (24,6)	34 (24,1)	87 (61,7)	20 (14,2)
С-НПВП	13 (20)	36 (55,4)	16 (24,6)	55 (39)	63 (44,7)	23 (16,3)
СУЛЬФ	8 (12,3)	45 (69,2)	12 (18,5)	38 (27)	89 (63,1)	14 (9,9)
МТ	29 (44,6)	17 (26,2)	19 (29,2)	102 (72,3)	18 (12,8)	21 (14,9)
ГИБП	11 (16,9)	36 (55,4)	18 (27,7)	56 (39,7)	59 (41,8)	26 (18,4)

В реальной практике, по данным 76 врачей, имеющих опыт ведения беременных с АС, эти больные консультируются с ревматологом $2,9 \pm 4,2$ (Ме 3 [1; 3]) раза. Имели опыт сотрудничества с акушером-гинекологом по вопросам курации беременных с АС 50 (65,8%) респондентов. Большинство опрошенных (63,1%) считали, что их пациенткам не доступна помощь акушеров-гинекологов, ориентирующихся в вопросах течения беременности при АС.

При обсуждении темы родоразрешения, большая часть респондентов (82,7%) допускала возможность естественных родов у женщин с АС. По мнению врачей, «ревматологическими» показаниями к оперативным родам являются:

- 1) сакроилиит (по данным рентгенографии) — 153 (71,5%) опрошенных;
- 2) активный сакроилиит (по данным магнитно-резонансной томографии) — 69 (32,2%);
- 3) коксит — 51 (23,8%);
- 4) внескелетные проявления АС, в том числе увеит — 15 (7,0%);
- 5) симфизит — 12 (5,6%);
- 6) эндопротезирование, асептический некроз тазобедренных суставов — 9 (3,3%);
- 7) высокая активность АС — 4 (1,9%).

Относительно стадий сакроилиита, рассматривающихся как противопоказание к естественному родоразрешению, ответы ревматологов распределились следующим образом: любая стадия — 26,1% врачей, III–IV стадии — 59,5%, только IV стадия — 14,4%.

Терапия при планировании беременности

Большинство ревматологов считали, что нет необходимости в отмене ЛС, за исключением МТ, на этапе подготовки к беременности (45–63% врачей — по разным группам ЛС); 15–23% врачей затруднились ответить на вопрос о возможности приема ЛС при планировании беременности. Тем не менее указали на необходимость отменить ЦОГ²-нелективные НПВП (н-НПВП) в среднем за $8,4 \pm 9,5$ нед до зачатия 42 (19,6%) врача; ЦОГ²-селективные НПВП (с-НПВП) за $5,9 \pm 6,6$ нед до беременности 70 (32,7%) врачей; СУЛЬФ за $14,9 \pm 8,8$ нед 48 (22,4%) врачей; ГИБП за $15,9 \pm 9,7$ нед 69 (32,2%) врачей. Допускали прием МТ до зачатия 36 (16,8%) врачей, не дали определенного ответа на этот вопрос 45 (21%).

При сравнении ответов ревматологов в зависимости от стажа работы оказалось, что врачи, работающие более 5 лет, чаще были настроены на отмену терапии при планировании

беременности, чем имеющие стаж работы менее 5 лет ($p < 0,05$ по всем группам препаратов; табл. 2). Кроме того, врачи с большим стажем работы реже не могли ответить на вопрос о лекарственной терапии до беременности по сравнению с «молодыми» специалистами ($p < 0,05$). Различий во времени отмены медикаментов до зачатия между этими группами врачей не выявлено.

Терапия во время беременности

Мнение врачей по поводу терапевтических возможностей у беременных с АС во время беременности представлено в табл. 3.

Не смогли дать ответ на вопросы о допустимости применения различных ЛС в среднем 17,7% ревматологов, максимальное затруднение вызвали вопросы, касающиеся ГК (33,7%) и СУЛЬФ (25,7%).

При сравнении двух групп ревматологов в зависимости от стажа работы различий в представлениях о необходимости отмены или допустимости приема ЛС не выявлено.

Выводы. Анкетирование показало достаточный уровень осведомленности врачей о факторах, влияющих на благоприятный исход беременности, наиболее частых осложнениях гестации при АС и основах диспансерного наблюдения беременных. Вместе с тем большая часть респондентов (72%), допуская возможность естественных родов у женщин с АС, отметила сакроилиит в качестве показания к оперативным родам. Обращает на себя внимание низкая компетентность ревматологов в вопросе об использовании МТ при планировании беременности: почти пятая часть врачей не считают необходимым отменять препарат до зачатия. В то же время 20–32% специалистов готовы отменить ЛС, разрешенные к применению до беременности. О терапевтических возможностях во время гестации информировано не более половины ревматологов: лишь 10–50% врачей (в зависимости от группы ЛС) допускают назначение препаратов, прием которых определен как относительно безопасный в Российских клинических рекомендациях [3] и рекомендациях EULAR [4]. При этом ЛС, противопоказанные при беременности или не имеющие достаточной доказательной базы, готовы назначать 4–13% врачей.

Обсуждение

Способность производить жизнеспособное потомство у больных АС не отличается от таковой у здоровых женщин [1], однако число беременностей у женщин после дебюта

¹ЦОГ — циклооксигеназа 2.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Мнение ревматологов о возможности назначения ЛС во время беременности у пациенток с АС

Препарат	n (%)	Возможен прием до какого срока беременности, нед	Обязательная отмена, n (%)	Затруднились ответить, n (%)
Н-НПВП	84 (39,4)	26,8 ± 8,6	99 (44,4)	35 (16,3)
С-НПВП	28 (13,1)	25,9 ± 9,9	153 (71,5)	33 (15,4)
ГК	106 (49,5)	38,0 ± 4,8	36 (16,8)	72 (33,7)
СУЛЬФ	61 (28,5)	38,1 ± 4,0	98 (45,8)	55 (25,7)
МТ	4 (1,9)	25,5 ± 13,4	187 (87,4)	23 (10,7)
ИНФ	27 (12,6)	21,4 ± 8,3	159 (74,3)	28 (13,1)
ЭТЦ	29 (13,5)	25,0 ± 7,7	151 (70,6)	34 (15,9)
АДА	21 (9,8)	22,9 ± 10,0	164 (76,7)	29 (13,5)
ЦЗП	54 (25,2)	37,8 ± 5,9	118 (55,2)	42 (19,6)
ГЛМ	8 (3,7)	27,5 ± 13,0	177 (82,7)	29 (13,6)
СЕК	1 (0,5)	40,0 ± 0	184 (86,0)	29 (13,6)
Парацетамол	41 (19,2)	36,7 ± 7,5	133 (62,1)	40 (18,7)

Примечание. ИНФ — инфликсимаб; ЦЗП — цертолизумаба пэгол; ГЛМ — голимумаб; СЕК — секукинумаб.

АС становится значительно меньше, чем в здоровый период жизни и в общей популяции [2]. В настоящем исследовании мы уточнили, как изменяет планы на материнство диагноз АС (необходимо иметь в виду, что часть женщин готова к беременности на фоне появления симптомов болезни, но до уточнения диагноза и начала регулярной терапии). О пересмотре взглядов на планирование семьи сообщили 70% опрошенных, из них большинство (80%), возможно, решатся на беременность, однако постоянно будут испытывать дискомфорт и чувство страха за свое здоровье и здоровье будущего ребенка. Не настроены на беременность в связи с разрывом у них АС 13,9% респонденток независимо от отсутствия или наличия детей, рожденных в здоровый период жизни. Похожие результаты были получены В. Mills и соавт. [5] при опросе 154 женщин с АС в США: 11% из них после установления диагноза АС категорически отказались от беременности, а 46% пересмотрели свое отношение к беременности в негативную сторону.

Исходы беременности и течение РЗ на фоне гестации в значительной степени определяются его активностью и проводимой терапией, в связи с чем беременность у таких пациенток должна быть планируемой [3]. Однако, по нашим данным, только 50% женщин обсуждают вопросы планирования беременности с ревматологом, при этом треть из них не получают ответа в ожидаемом объеме. Причины недостаточного взаимодействия с ревматологом, на наш взгляд, могут быть связаны как с низкой культурой планирования семьи в России (планируют беременность не более 60% женщин [6]), так и с недостаточной доступностью специализированной ревматологической помощи и частой неготовностью врачей консультировать пациенток по вопросам беременности. Все это, безусловно, усиливает сомнения больных и их неудовлетворенную потребность в знаниях о течении беременности при АС и совместимости лекарственной терапии и беремен-

ности. Женщины стараются найти информацию в иных источниках (интернет, мнения других пациентов, врачей, не специализирующихся на данной проблеме, и др.). В результате некоторые пациентки принимают решение отказаться от материнства, а большая часть самостоятельно планирует беременность, часто отменяя все ЛС.

По данным анкетирования, всего лишь четверть больных допускают продолжение терапии АС при подготовке к зачатию и во время гестации. Интересно, что среди согласных с возможностью применения ЛС при зачатии более 60% консультировались с ревматологом по вопросам планирования беременности, при этом факт наблюдения у ревматолога во время беременности не влиял на представление пациенток о терапевтических возможностях в этот период. Всего 66% больных посещали ревматолога во время беременности, из них 42% указали на необходимость отмены всех ЛС, что не отличалось от мнения всех опрошенных (37%). Недостаток информации о применении ЛС у больных, наблюдавшихся у ревматолога в период гестации, косвенно может свидетельствовать о недоверии ревматологам или низком качестве консультаций. Высшее образование являлось фактором, увеличивающим приверженность женщин терапии до зачатия и при беременности, кроме того, более образованные пациентки чаще обсуждали вопросы подготовки к беременности с ревматологом.

В реальной клинической практике количество больных, получающих ЛС при планировании и во время гестации, несколько выше, чем предполагалось по данным первого анкетирования. Тем не менее при подготовке к беременности НПВП отменили 41% женщин, в I триместре — 60% (по сравнению с приемом НПВП за 3 мес до зачатия), СУЛЬФ — 50 и 86%, ГИБП — 46 и 82%. По мнению опрошенных, отмена НПВП или переход на их прием «по требованию» в I триместре и при зачатии ассоциировались с бо-

лее частым усилением боли в спине во время беременности, отмена ГИБП — с усилением боли в спине, рецидивированием артритов и увеита. Однако назначение лекарственной терапии при гестации все еще является сложным решением как для врачей, так и для пациентов. По данным Т. Нагоуп и соавт. [7], в США до 50% больных с суставным синдромом отменяют ЛС при беременности самостоятельно или по рекомендации врача, хотя у части женщин сохраняется активность заболевания.

Одной из главных проблем, с которой сталкиваются беременные с АС и которая приводит к уменьшению приверженности терапии, является отсутствие взаимодействия между ревматологами и акушерами-гинекологами и, как следствие, их несогласованные рекомендации. Мнение ревматолога по поводу лечения АС в ходе гестации совпало с позицией акушера-гинеколога только у 62% респондентов. Отсутствие единого подхода у ревматологов и акушеров-гинекологов к медикаментозной терапии до и во время беременности наблюдается и в других странах. Так, по данным 2013 г., в Великобритании при подготовке к гестации готовы были продолжать терапию СУЛЬФ только 59% ревматологов и 70% акушеров-гинекологов, иФНОα — 7 и 15%, МТ — 0 и 3% соответственно [8].

Проблема низкой приверженности терапии, т. е. степени соответствия поведения больного (в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни) рекомендациям, полученным от врача, является актуальной при многих хронических заболеваниях, в том числе РЗ [9, 10]. Приверженность предполагает сотрудничество и партнерство врача и пациента, основанные на осведомленности последнего о своем состоянии и пользе терапии. Приверженность лекарственной терапии измеряется соотношением между принятыми и назначенными дозами препарата; 80% приверженность обычно рассматривается в качестве приемлемой границы. В настоящее время выделено более 250 параметров, влияющих на приверженность, которые можно разделить на пять основных групп, связанных с [11]:

- пациентом (возраст, образование, социальный статус, отношения в семье, личностные особенности и др.);
- врачом (квалификация, способность установить доверительные отношения с пациентом, разъяснить особенности заболевания и необходимость/безопасность лекарственной терапии);
- организацией здравоохранения (доступность медицинской помощи и лекарственного обеспечения);
- заболеванием (тяжесть, сопутствующая патология, психологическая реакция на болезнь);
- проводимой терапией (сложные схемы приема, побочные эффекты, большое количество препаратов).

По данным E. Vangeli и соавт. [12], основными параметрами, определяющими приверженность лечению при РЗ, являются психосоциальные факторы, включающие в себя доверительные отношения между врачом и пациентом, веру в необходимость приема ЛС, психоэмоциональное состояние, доступность лечения. По мнению P. Arturi и соавт. [13], на снижение приверженности при АС и ревматоидном артрите (РА) не влияют возраст, уровень образования, длительность и активность заболевания, при этом приверженность лечению при АС была ниже, чем при РА. Похожие данные были получены P. Michetti и соавт. [14]: при АС выявлен самый низкий уровень приверженности терапии по сравне-

нию с рядом других РЗ. Так, приверженность терапии НПВП и БПВП при АС составляет 28,7% (при РА — 53%, при псориатическом артрите, ПсА — 49%); иФНОα — 65% (при АС и ПсА — не менее 70%), что отчасти объясняется недооценкой тяжести своего заболевания пациентами с АС.

Во время беременности, учитывая отсутствие у больной АС уверенности в безопасности ЛС для плода, можно ожидать еще меньшую готовность следовать рекомендациям ревматолога. Примечательно, что основные трудности в период беременности, которые были указаны участниками анкетирования, соответствовали факторам, снижающим приверженность лечению: сложность получения достоверной информации о взаимовлиянии АС и беременности и терапевтических возможностях при гестации, недостаточная доступность специализированной ревматологической помощи, отсутствие доверительных отношений с врачом, низкая квалификация ревматолога.

Выявленный дефицит доверия к врачам послужил одним из поводов проведения анкетирования ревматологов с целью уточнения их компетентности в вопросах планирования и ведения беременности при АС.

По нашим данным, российские ревматологи имеют достаточный уровень знаний об исходах беременности при АС, в частности о факторах, влияющих на ее благоприятный исход, об основах диспансерного наблюдения за беременными. Тем не менее только 18% респондентов ожидают усиления активности АС при гестации, хотя в настоящее время считается, что активность АС персистирует или увеличивается во II триместре. К сожалению, более 2/3 врачей до сих пор привержены не нашедшей подтверждения точке зрения о рентгенологически выявленном сакроилиите как показании к оперативным родам. Учитывая, что частота кесарева сечения у женщин на фоне АС выше, чем в здоровый период жизни [2], необходимо серьезное обсуждение вопроса о «ревматологических» показаниях к оперативным родам совместно с акушерами-гинекологами.

Несмотря на опубликованные в 2016 г. рекомендации EULAR [4] и в 2017 г. Российские клинические рекомендации [3], вопросы медикаментозной терапии при планировании и во время беременности вызывают затруднения у ревматологов. При подготовке к беременности до 30% респондентов готовы отменить ЛС, разрешенные для использования до гестации, причем врачи со стажем работы более 5 лет чаще настроены на необоснованную отмену ЛС. Так, считают необходимым прекратить терапию СУЛЬФ в среднем за 20 нед до зачатия 22% ревматологов, ГИБП — за 16 нед до зачатия 32%. Интересно, что, по данным 2013 г., в Великобритании при планировании беременности терапию этими препаратами отменяли 41 и 54% ревматологов соответственно [8].

При анализе данных настоящего анкетирования вызвал удивление низкий уровень знаний об использовании МТ при подготовке к гестации: почти пятая часть врачей не считает необходимым прерывать терапию этим препаратом до зачатия. По данным S. Panchal и соавт. [8], 100% английских ревматологов отменяют МТ в этот период.

О терапевтических возможностях во время гестации информировано не более половины ревматологов, при этом только 18% врачей затруднились ответить на поставленные вопросы, остальные были уверены в своих знаниях. Отметим, что врачи были ограниченно информированы как о «новых» препаратах, так и о ЛС, применяющихся в ревмато-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

логии в течение десятилетий и имеющих достаточную доказательную базу использования при беременности. На необходимость отмены во время гестации различных ИФНОα указали 55–74% респондентов, допустили применение препаратов данной группы лишь 10–25%. Низкий уровень знаний о ГИБП, вероятно, связан и с тем, что до сих пор в инструкциях к этим препаратам, за исключением ЦЗП, беременность рассматривается как противопоказание к использованию, что противоречит клиническим рекомендациям [3, 4]. Важно указать, что при гестации только 40% врачей готовы назначать н-НПВП, 45% врачей настроены на их отмену, оставляя беременных с АС без терапии.

Интересно отношение респондентов к СУЛЬФ, прием которого определен как относительно безопасный при беременности: менее трети врачей допускают его назначение, почти половина — указывают на обязательную отмену. Подход к использованию СУЛЬФ в реальной практике неоднороден в разных странах. R.J. Desai и соавт. [15], проанализировав тенденции в назначении ЛС пациенткам с РЗ в США за 3 мес до зачатия и в период беременности за 12 лет (с 2001 г.), показали, что количество назначений БПВП снижается на фоне более частого использования терапии ГИБП, при этом во время беременности СУЛЬФ отменяется у 65% пациентов. Вместе с тем, по данным S. van den Brandt и соавт. [16], изучавших факторы риска обострения спондилоартрита, все включенные в исследование больные, принимавшие СУЛЬФ на момент зачатия, продолжили его использование при гестации.

Выводы. Таким образом, результаты исследования показали, что дефицит информации о планировании и течении беременности при АС, риске обострения основного заболевания и безопасности лекарственной терапии в этот период отмечается как у больных АС, так и у ревматологов.

Для повышения качества медицинской помощи, предотвращения необоснованной отмены ЛС врачами и пациентами, улучшения настроения женщин детородного возраста на беременность, увеличения доли планируемых под контролем ревматолога беременностей необходимо:

- на всех этапах подготовки ревматологов уделять больше внимания вопросам планирования, ведения беременности, терапевтическим возможностям при гестации у больных АС;
- разработать листовки-памятки для врачей с рекомендациями по данной теме;
- повышать информированность пациенток путем создания школ для больных и их родственников, брошюр, посвященных АС и беременности;
- улучшать доступность специализированной ревматологической помощи;
- создавать доверительные отношения между врачом и пациенткой посредством проведения грамотных, информативных и достаточных по времени консультаций [11];
- прилагать больше усилий для образования пациенток по таким вопросам, как течение АС при гестации, показания для назначения ЛС и их безопасность для женщины и плода;
- оптимизировать междисциплинарное взаимодействие ревматологов, акушеров-гинекологов, врачей других специальностей.

Авторы статьи выражают благодарность всем пациенткам и врачам, принявшим участие в анкетировании, а также лично президенту Межрегиональной общественной благотворительной организации инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева» А.В. Ситало, профессору П.А. Шестерне, к.м.н. М.А. Королеву и ООО «ЮСБ Фарма» за помощь, оказанную при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кричевская ОА, Гандалоева ЗМ, Дубинина ТВ. Анкилозирующий спондилит и беременность: современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2018;12(3):19-28. [Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Dubinina TV. Ankylosing spondylitis and pregnancy: a current view on the problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):19-28. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-19-28
2. Гандалоева ЗМ, Кричевская ОА, Дубинина ТВ и др. Анкилозирующий спондилит и беременность: данные пилотного исследования, основанного на анкетировании пациенток. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):208-14. [Gandaloeva ZM, Krichevskaya OA, Dubinina TV, et al. Ankylosing spondylitis and pregnancy: data from a pilot study based on a questionnaire survey of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):208-14. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-208-214
3. Кошелева НМ. Планирование беременности и наблюдение за беременными с ревматическими заболеваниями. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 380-9. [Kosheleva NM. Pregnancy planning and monitoring of pregnant women with rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 380-9.]
4. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840. Epub 2016 Feb 17.
5. Mills B, Dao KH, Tecson K, et al. Perceptions and Outcomes of Pregnancy and Lactation in Patients with Rheumatic Diseases [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/perceptions-and-outcomes-of-pregnancy-and-lactation-in-patients-with-rheumatic-diseases/>. Accessed March 2, 2019.
6. <http://www.demoscope.ru/weekly/2014/0611/reprod02.php>
7. Haroun T, Eudy AM, Jayasundara M, et al. Tough Choices: Understanding the medication decision-making process for women with inflammatory arthritis during pregnancy and lactation. Presented at: ACR/ARHP Annual Meeting; November 3-8, 2017; San Diego, CA. Abstract 1298
8. Panchal S, Khare M, Moorthy A, Samanta A. Catch me if you can: a national survey of rheumatologists and obstetricians on the use of DMARDs during pregnancy. *Rheumatol Int*. 2013 Feb;33(2):347-53. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2418-0>. Epub 2012 Mar 27.
9. Фесенко ЭВ, Коновалов ЯС, Аксёнов ДВ и др. Современные проблемы обеспечения приверженности пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией к фармакотерапии. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация, 2011;22(16/1):95-9. [Fesenko EV, Kononov YaS, Aksenov DV,

- et al. Modern problems of ensuring adherence of elderly patients with cardiovascular pathology to pharmacotherapy. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. Seriya: Meditsina. Farmatsiya, 2011;22(16/1):95-9. (In Russ.)].
10. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4; 353(5):487-97.
11. Лукина ЮВ, Кутишенко НП, Марцевич СЮ. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):91-5. [Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu. Treatment adherence: a modern view of familiar problems. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017;16(1):91-5. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95
12. Vangeli E, Bakhshi S, Baker A, et al. A systematic review of factors associated with non-adherence to treatment for immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Ther*. 2015 Nov;32(11):983-1028. doi: 10.1007/s12325-015-0256-7. Epub 2015 Nov 7.
13. Arturi P, Schneeberger EE, Sommerfleck F, et al. Adherence to treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013 Jul;32(7):1007-1015. doi: 10.1007/s10067-013-2221-7.
14. Michetti P, Weinman J, Mrowietz U, et al. Impact of treatment-related beliefs on medication adherence in immune-mediated inflammatory diseases: results of the global ALIGN Study. *Adv Ther*. 2015 Nov;32(11):983-1028. doi: 10.1007/s12325-015-0256-7. Epub 2015 Nov 7.
15. Desai RJ, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Patterns and secular trends in use of immunomodulatory agents during pregnancy in women with rheumatologic conditions. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1183-9. doi: 10.1002/art.39521.
16. Van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, et al. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 20;19(1):64. doi: 10.1186/s13075-017-1269-1.

Поступила 10.01.2018

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.

Качество ведения пациентов с подагрой в реальной клинической практике

Теплякова О.В., Сарапулова А.В., Попов А.А.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия
620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Качество ведения пациентов с подагрой в общетерапевтической практике остается серьезной проблемой, несмотря на существующие рекомендации по лечению подагры и потенциальную обратимость заболевания.

Цель исследования — оценка современного состояния ведения пациентов с подагрой в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. На первом этапе исследования проведен опрос 97 врачей, разделенных по специальностям: ревматологов, терапевтов и других специалистов; на втором этапе — опрос 64 пациентов с подагрой, которых наблюдали врачи разных специальностей.

Результаты и обсуждение. Для купирования острого приступа подагры врачи чаще всего использовали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин, глюкокортикоиды (ГК), а также аллопуринол. При ведении пациентов с хронической подагрой урат-снижающие препараты назначали в основном ревматологи и значительно реже — врачи других специальностей. Из препаратов самым популярным являлся аллопуринол в максимальной дозе 300 мг/сут. Тенденция к уменьшению числа тофусов отмечалась у тех больных, ведение которых осуществлялось в соответствии с рекомендациями EULAR. В этой же группе пациентов был более низкий уровень мочевой кислоты (МК) и более высокий уровень приверженности терапии.

Преимущественное использование НПВП при редком назначении колхицина и ГК, а также применение аллопуринола для купирования острого приступа создают предпосылки для усугубления течения заболевания и снижения комплаенса. Недостаточность дозы аллопуринола и отсутствие профилактического назначения колхицина для лечения хронической подагры способствуют прогрессированию заболевания и развитию острых атак. Следование рекомендациям EULAR позволяет достичь целевого уровня МК и не только предотвратить, но и добиться обратного развития таких проявлений подагры, как тофусы.

Выводы. Для радикального улучшения ситуации необходимо регулярное обучение врачей всех специальностей рациональному ведению пациентов с подагрой, основанному на клинических рекомендациях EULAR.

Ключевые слова: подагра; аллопуринол; рекомендации EULAR.

Контакты: Ольга Вячеславовна Теплякова; oteplyakova69@gmail.com

Для ссылки: Теплякова ОВ, Сарапулова АВ, Попов АА. Качество ведения пациентов с подагрой в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2019;13(1):80–85.

The quality of management of patients with gout in real clinical practice

Teplyakova O.V., Sarapulova A.V., Popov A.A.

*Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia
3, Repin St., Yekaterinburg 620028*

Despite the existing guidelines for the management of gout and its potential reversibility, the quality of patient management in general therapy practice remains a serious issue.

Objective: to assess the current state of management of patients with gout in real clinical practice.

Patients and methods. The first stage of the study included an interview with 97 physicians grouped according to their specialties: rheumatologists, general practitioners, and others. The second stage involved an interview with 64 patients with gout who were followed up by physicians of different specialties.

Results and discussion. Physicians most frequently used nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), colchicine, glucocorticoids (GCs), and allopurinol. Urate-lowering drugs were prescribed mostly by rheumatologists and more rarely by other specialists. The most commonly used drug was allopurinol at a maximum dose 300 mg/day. There was a tendency to a decrease in the number of tophi in the patients who were treated according to the EULAR (European League Against Rheumatism) guidelines. The patients of this group also had lower levels of uric acid (UA) and were more highly adherent to therapy.

The predominant use of NSAIDs in the rare administration of colchicine and GCs, as well as the use of allopurinol to relieve an acute gout attack creates prerequisites for aggravating the disease and decreasing patient compliance. The insufficient dose of allopurinol and no use of prophylactic colchicine for chronic gout contribute to the progression of the disease and the development of its acute attacks. Following the EULAR guidelines makes it possible to achieve the target levels of UA and not only prevent, but also to ensure the regression of gout manifestations, such as tophi.

Conclusion. For radical improvement of the situation, physicians of all specialties should be regularly trained in the management of patients with gout according to the EULAR guidelines.

Keywords: gout; allopurinol; EULAR guidelines.

Contact: Olga Vyacheslavovna Teplyakova; oteplyakova69@gmail.com

For reference: Teplyakova OV, Sarapulova AV, Popov AA. The quality of management of patients with gout in real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):80–85.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-80-85

Ряд эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, свидетельствует о росте распространенности подагры в течение последних десятилетий. По итогам Рочестерского проекта, заболеваемость подагрой в США с 1970-х до 1990-х годов удвоилась, а подагрический артрит в настоящее время является самой распространенной формой артрита у мужчин [1–3].

По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 2006 г., распространенность подагры в Российской Федерации составляет 0,31%, что существенно ниже, чем в США, где этот показатель достигает 1,4–2,8%. В качестве одной из причин недостаточной диагностики заболевания авторы называют низкую осведомленность врачей, не являющихся ревматологами, в отношении клинических проявлений, принципов диагностики и лечения подагры [3].

Концепция, принятая в настоящее время, предполагает полную обратимость течения подагры, т. е. не только отсутствие приступов подагрического артрита, но и растворение депозитов кристаллов моноурата натрия, а также снижение риска ассоциированных с гиперурикемией сердечно-сосудистых событий и заболеваний почек [4–8]. К 2016 г. EULAR были обновлены рекомендации по управлению течением подагры [9]. Принято, что необходимым условием для достижения полной ремиссии подагры является снижение уровня мочевой кислоты (МК) <360 мкмоль/л, а при наличии тофусов, тяжелой подагрической артропатии или частых подагрических атак концентрация МК в сыворотке крови должна быть еще ниже — <300 мкмоль/л [9, 10]. Признается, что ранее у пациентов с тяжелым течением подагры целевыми считались более высокие показатели МК, что приводило к медленной диссоциации кристаллов, частым рецидивам подагрического артрита и впечатлению, что подагра является «бесконечным» заболеванием [7].

Исследования последних лет установили безопасность и эффективность терапевтических стратегий использования как «старых» (аллопуринол, колхицин), так и новых препаратов [6–8, 10]. Однако качество и результаты лечения больных подагрой остаются серьезной проблемой [11].

Пациенты и методы. В ходе *первого этапа* одномоментного исследования (ноябрь 2017 г.) проведено анонимное добровольное анкетирование 97 врачей Екатеринбурга и Свердловской области. Вопросы анкеты были составлены таким образом, чтобы оценить реальную клиническую практику ведения пациентов с подагрой. Все участники опроса были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 18 ревматологов (средний стаж работы 19,6 года, возрастной диапазон 1–43 года), во 2-ю группу — 60 терапевтов (средний стаж 27,0 лет, возрастной диапазон 4–47 лет), в 3-ю группу — 19 врачей других специальностей (кардиологи, хирурги, травматологи), которые также периодически наблюдают пациентов с подагрой (стаж 16,5 года, возрастной диапазон 1–44 года).

Второй этап одномоментного исследования включал анонимное анкетирование 68 пациентов, последовательно обратившихся на прием к ревматологу в Екатеринбурге с 1 сентября по 31 декабря 2017 г. и подписавших добровольное информированное согласие на заполнение анонимной анкеты. Для анализа полученных данных все пациенты также были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 12 больных (11 мужчин), впервые обратившихся к врачу по поводу подагрического артрита; во 2-ю группу — 33 пациента (31 мужчина), у которых лечение не соответствовало рекомендациям EULAR [9]. Заметим, что 6 пациентов из этой группы были ранее консультированы ревматологами. В 3-ю группу включены 23 пациента (21 мужчина), которым, согласно записям в амбулаторных картах, ранее были даны соответствующие принципам EULAR рекомендации.

Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [12]. Работа с пациентами и с медицинской документацией осуществлялась с учетом требований Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 №152-ФЗ [13].

Результаты. Все врачи, ответившие на вопросы анкеты, указали, что регулярно наблюдают пациентов с подагрой, хотя число таких больных может колебаться от 1 до 40 в месяц (табл. 1). Подавляющее большинство респондентов для

Таблица 1. Ведение пациентов с острым приступом подагры

Показатель	Ревматологи (n=18)	Терапевты (n=60)	Другие специалисты (n=19)
Среднее число пациентов с подагрой в месяц	14,83 (от 2 до 40)	3,3 (от 1 до 10)	4,3 (от 1 до 12)
Методы купирования острого приступа подагры:			
НПВП	18 (100)	60 (100)	17 (89,5)*
колхицин	7 (38,9)	1 (1,7)	0 (0)
системные ГК	5 (27,8)	0 (0)	0 (0)
в/с введение ГК	4 (22,2)	0 (0)	1 (5,3)
аллопуринол (!)	0 (0)	12 (20)	3 (15,8)
Профилактическое использование колхицина	2 (11,1)	2 (3,3)	0 (0)

Примечание. Там, где не указано иначе, данные представлены как n (%). В/с введение — внутрисуставное введение; * — 2 (10,6%) врача, относящихся к категории «другие специальности», самостоятельно не купируют приступ подагры, а направляют пациентов к другому специалисту.

Цель исследования — оценка современного состояния ведения пациентов с подагрой в реальной клинической практике, а также выявление факторов, оказывающих влияние на качество медицинской помощи данной категории больных.

купирования острого приступа применяли нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Ревматологи назначали колхицин с этой целью в 40% случаев, а терапевты — лишь в одном. Системное и внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) для купирования обострения по-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Характеристика групп пациентов с подагрой

Характеристика	Группа пациентов			p		
	первичное обращение (n=12)*	предшествующее наблюдение без учета принципов EULAR (n=33)**	предшествующее наблюдение в соответствии с принципами EULAR (n=23)***			
Возраст, годы	59,0±16,31	57,6±14,34	52,7±13,85	0,79*_**	0,25*_***	0,26**_***
Длительность заболевания, годы	5,33±4,76	8,07±7,61	5,42±3,36	0,16*_**	0,95*_***	0,08**_***
Наличие тофусов, n (%)	4 (33,3)	9 (27,3)	5 (21,7)	0,69*_**	0,46*_***	0,64**_***
Наличие хронической почечной недостаточности, n (%)	2 (16,7)	4 (12,1)	4 (17,4)	0,69*_**	0,96*_***	0,58**_***
Наличие мочекаменной болезни, n (%)	5 (41,7)	6 (18,2)	4 (17,4)	0,11*_**	0,12*_***	0,94**_***

Примечание. Звездочками обозначены различия между 1-й (*), 2-й (**) и 3-й (***) группами пациентов.

дагры использовали 27,8% ревматологов и 22,2% терапевтов. Каждый пятый-шестой врач, не являющийся ревматологом, считал острый период подагры показанием для назначения аллопуринола.

Проведена оценка рутинного применения урат-снижающих средств в клинической практике. Для лечения пациентов с подагрой эти препараты *всегда* назначают 100% ревматологов, 75% терапевтов и только 31,6% врачей других специальностей. Оказалось, что в 18,3% случаев терапевты не использовали препараты этой группы из-за боязни побочного действия при наличии у пациента хронической сердечной или почечной недостаточности. 61,1% ревматологов, 81,6% терапевтов и 31,6% врачей других специальностей указали, что максимальная доза аллопуринола, которую они рекомендуют пациентам, составляет ≤300 мг/сут, причем 8,3% терапевтов и 63,2% врачей других специальностей не принимают самостоятельного решения о назначении аллопуринола или коррекции его дозы.

Пессимизм врачей в отношении возможности контроля течения подагры продемонстрировали их ответы на вопрос о том, как они оценивают приверженность пациентов урат-снижающей терапии. Оценки терапевтов и ревматологов оказались близки — 60%, тогда как врачи других специальностей считают, что не более 26,7% больных выполняют соответствующие рекомендации. На возможность повторения у пациентов острого приступа подагры указали 36,5–49,1% врачей разных специальностей.

Опрос пациентов с диагнозом подагры, установленным в соответствии с диагностическими критериями EULAR, проведен на втором этапе исследования. Характеристика групп пациентов представлена в табл. 2. Существенных различий между группами пациентов по демографическим и антропометрическим параметрам не выявлено, однако несомненно интересными являются следующие наблюдения. В исследование включали всех пациентов, обратившихся на прием по поводу подагры. При этом 12 (17,6%) из 68 впервые обратившихся больных страдали от типичных проявлений заболевания в среднем 5,33 года, ежегодно у них развивалось в среднем 4,17 обострения подагрического артрита, треть пациентов имели тофусы, 41,7% — мочекаменную болезнь и 16,7% — хроническую

болезнь почек III стадии и выше. Это, по нашему мнению, подчеркивает определенную степень недоверия пациентов к здравоохранению.

У пациентов 1-й группы единственным способом купирования приступа подагры было использование НПВП, причем в 2/3 случаев в неадекватной дозе. По данным лабораторных исследований у них выявлены самый высокий уровень МК ($578,67 \pm 119,25$ мкмоль/л) и самые низкие показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ; $76,39 \pm 34,0$ мл/мин).

Большой интерес представляет сравнение пациентов 2-й и 3-й групп, получавших традиционные рекомендации по лечению и рекомендации, соответствующие принципам EULAR (табл. 3). Отметим, что в 3-й группе, несмотря на проведенную беседу, далеко не все пациенты оказались привержены терапии: колхицин с профилактической целью принимали только 52,2%, а урат-снижающие препараты — лишь 69,6%. Однако у пациентов 3-й группы можно отметить следующие *позитивные особенности*, соответствующие современным требованиям к лечению подагры:

- в случае развития острого приступа подагры пациенты достоверно чаще использовали максимальные дозы НПВП;

- колхицин с профилактической целью принимали только больные этой группы;

- эти пациенты в два раза чаще, чем пациенты, получившие традиционные рекомендации (2-я группа), использовали урат-снижающие препараты;

- из 69,6% пациентов, приверженных урат-снижающей терапии, около половины использовали дозу аллопуринола 300 мг/сут, а треть — более высокие его дозы для достижения целевых показателей МК.

Еще более показательными, с нашей точки зрения, являются результаты оценки регулярности приема аллопуринола. Все пациенты, леченные в соответствии с принципами EULAR и комплаентные к урат-снижающей терапии (3-я группа), принимали аллопуринол практически ежедневно, тогда как пациенты, следовавшие традиционным рекомендациям (2-я группа), устанавливали собственный режим использования аллопуринола, причем половина из них принимала его от 1 до 10 дней в месяц.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Реальная терапия и ее эффективность у пациентов разных групп, страдающих подагрой

Характеристика	Предшествующее наблюдение без учета принципов EULAR (n=33)	Предшествующее наблюдение в соответствии с принципами EULAR (n=23)	p
Купирование острого приступа подагры, n (%)			
НПВП:			
любая доза	26 (78,8)	17 (73,9)	0,67
в том числе 1/2 максимальной суточной дозы	19 (57,6)	4 (17,4)	0,003
Колхицин	0 (0)	1 (4,3)	0,23
Аллопуринол	2 (6,1)	0 (0)	1,0
Без лечения	5 (15,1)	5 (21,7)	0,08
Колхицин в профилактических целях	0 (0)	12 (52,2)	0,003
Реальное использование урат-снижающих средств	13 (39,4)	16 (69,6)	0,03
Получающие аллопуринол, n (%)			
<300 мг/сут	11 (33,3)	3 (13,0)	0,09
300 мг/сут	2 (6,1)	7 (30,4)	0,02
≥400 мг/сут	0 (0,0)	5 (21,7)*	0,006
Креатинин, мкмоль/л	96,60±16,54	90,73±19,46	0,24
СКФ, мл/мин	81,23±22,44	95,66±31,89	0,07
МК, мкмоль/л:			
в среднем	517,8±79,8	411,2±125,4	<0,001
у приверженных терапии (любая доза аллопуринола)	490,3±99,9	326,7±56,0	<0,001
у неприверженных терапии	541,9±52,4	559,0±18,9	0,23
Частота приступов за последний год:			
в среднем	10,1±9,97	1,8±1,46	<0,001
у приверженных терапии	6,57±4,61	0,9±0,51	<0,001
у неприверженных терапии	12,7±12,3	2,3±1,41	<0,001

* – один пациент принимал фебуксостат в дозе 80 мг/сут.

Важное значение приобретают клинически значимые результаты лечения. У больных 3-й группы оказались лучшими показатели СКФ, у приверженных терапии пациентов достигнуты целевые показатели МК, а частота приступов существенно снизилась в среднем до 0,9 в год.

Учитывая, что в последней группе часть пациентов не соблюдали рекомендации по лечению, мы попытались выделить факторы риска низкой приверженности терапии, чтобы в дальнейшем уделять дополнительное внимание таким больным. *Факторами риска* оказались: возраст до 45 лет, исходно низкая частота приступов (до 3 в год), отсутствие коморбидной патологии и необходимости в постоянной терапии в связи с другими заболеваниями или использование ежедневно не более одного препарата в связи с коморбидной патологией.

Обсуждение. Результаты нашего исследования указывают на наличие проблем в практике ведения пациентов с подагрой, о чем ранее сообщали и зарубежные авторы [2, 14, 15]. Для купирования острой атаки подагрического артрита врачи в России традиционно отдают предпочтение НПВП. Недостаточное назначение колхицина может быть обусловлено длительным отсутствием препарата в России, а также информации о его появлении и, соответственно, утратой опыта его применения [14]. Настораживают низкие показатели использования ГК, хотя в ряде клинических ситуаций (подагрический статус, текущее язвенное поражение желудка или двенадцатиперстной кишки) трудно найти альтернативный метод лечения больного. Еще более серьезным результатом является то, что каждый пятый-шестой врач не ревматолог «купирует» острый приступ подагры назначением

аллопуринола. Известно, что такой подход может не только усугубить проявления заболевания, но и снизить в дальнейшем приверженность пациентов урат-снижающей терапии.

Непонятно, почему каждый десятый врач не ревматолог вообще не предпринимает никаких действий для оказания помощи пациенту с приступом подагры. С нашей точки зрения, перенаправление больного с выраженным болевым синдромом к врачу другого профиля, является крайне неэтичным.

Несмотря на публикацию руководящих принципов ведения больных подагрой EULAR [9], а также реальное обеспечение региона колхицином, частота его профилактического использования к концу 2017 г. не превышала 11,1% среди ревматологов и 3,3% среди терапевтов. Следует понимать, что применение колхицина, предотвращающее рецидивы подагры, способствует повышению приверженности пациентов терапии и опосредованно полному контролю и обратимости подагры.

В основе успешного лечения пациентов с подагрой лежит использование урат-снижающих средств. В связи с высокой распространенностью подагры в современном обществе значительная часть пациентов неизбежно будет наблюдаться только на уровне первичной медико-санитарной помощи. Поэтому необходимо постоянно совершенствовать знания врачей первичного звена, а также узких специалистов о ведении данной группы пациентов. Обращает на себя внимание низкая осведомленность этих врачей об урат-снижающей терапии, поскольку в 18,3% случаев боязнь назначения таких препаратов связана с наличием заблужде-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ний о противопоказаниях (хроническая сердечная или почечная недостаточность).

Известно, что назначение урат-снижающих средств во время приступа подагры способствует ухудшению состояния пациента. Тем не менее 15,8–20,0% терапевтов и врачей смежных специальностей начинают лечение именно в острую фазу заболевания. Причинами ошибочного применения препаратов указанной группы могут являться недостаточное знание патогенеза подагры, отсутствие потребности в непрерывном самообразовании, а также желание уменьшить число визитов пациента. К сожалению, в исходе подобных назначений наблюдается прямо противоположный результат: ожидание пациентами противовоспалительного эффекта урат-снижающих средств и следующее за этим разочарование приводят к неправильному их использованию и низкой приверженности терапии.

Крайне важными представляются результаты опроса об используемых максимальных дозах аллопуринола. Хотя рекомендации EULAR, направленные на достижение целевых показателей МК, впервые были опубликованы более 10 лет назад, не произошло существенного изменения тактики ведения пациентов с хронической подагрой, как и информированности врачей о возможных разрешенных максимальных суточных дозах аллопуринола, которые, как известно, могут составлять 800–900 мг [9, 10].

Неверие врачей в возможность контроля за течением подагры продемонстрировали их ответы о предполагаемой приверженности пациентов урат-снижающей терапии. Одним из факторов приверженности является настойчивость и компетентность врачей в отношении данных ими рекомендаций. С нашей точки зрения, неуверенность врачей в успехе терапии является основной причиной низкой комплаентности пациентов. Об этом же свидетельствует ожидание повторения приступов острых подагрических артритов, о котором сообщили 36,5–49,1% врачей разных специальностей.

Как известно, целью терапии подагры является не просто назначение урат-снижающих препаратов, а персонифицированный подбор их дозы для достижения целевого уровня МК. Ранее опубликованные работы свидетельствуют о том, что доза аллопуринола 300 мг/сут оказывается достаточной для достижения целевого уровня МК только у 22% пациентов [16]. Отметим, что лишь 6,1% пациентам

2-й группы, при ведении которых не соблюдались принципы EULAR, аллопуринол был назначен в дозе 300 мг/сут, более высокую дозу не получал ни один больной. Эти результаты принципиально отличаются от показателей в 3-й группе пациентов, леченных в соответствии с рекомендациями EULAR: из 69,6% пациентов, приверженных урат-снижающей терапии, около половины получали 300 мг/сут аллопуринола, а треть — более высокие его дозы.

По отзывам практикующих врачей, для проведения полноценной беседы с пациентом, впервые обратившимся на прием по поводу подагры, время консультации должно составлять не менее 40 мин. С учетом нехватки времени в реальной клинической практике единственным выходом является постоянное повторение врачом любой специальности основной информации о заболевании при каждом последующем визите пациента.

Таким образом, разработанная концепция полной обрaтимоcти и контролируемости течения подагры, к сожалению, в реальной клинической практике остается не до конца реализованной. Несомненным позитивным результатом нашей работы следует считать выявление группы комплаентных пациентов, получающих лечение в полном соответствии с действующими клиническими рекомендациями и достигших клинических и лабораторных критериев качественного лечения подагры.

Для радикального улучшения ситуации необходимо регулярное обучение врачей всех специальностей рациональному ведению пациентов с подагрой, основанному на клинических рекомендациях EULAR [9].

Выводы

1. Качество медицинской помощи амбулаторным пациентам с подагрой в большей части случаев не соответствует существующим клиническим рекомендациям.

2. Приверженные лечению пациенты, получающие соответствующую клиническим рекомендациям терапию, в условиях существующей системы здравоохранения достигают поставленных клинически значимых целей терапии подагры.

3. Образовательные программы, посвященные современному лечению подагры, должны охватывать не только ревматологов, но и врачей других специальностей, участвующих в оказании помощи этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roddy E, Choi H. Epidemiology of Gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 May;40(2):155-75. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.001. Epub 2014 Feb 19.
2. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):267-72.
3. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13. [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4-13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
4. Abeles AM. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Mar;17(3):13. doi: 10.1007/s11926-015-0495-2.
5. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017 Jul 3;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9.
6. Mejia-Chew C, Torres RJ, de Miguel E, Puig JG. Resolution of massive tophaceous gout with three urate-lowering drugs. *Am J Med*. 2013 Nov;126(11):e9-10. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.05.009. Epub 2013 Aug 23.
7. Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis*. 2007 Aug;66(8):1056-8. Epub 2007 Jan 12.
8. 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.
9. 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.
10. Елисеев МС. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):141–6. [Eliseev MS. New international recommendations for the diagnosis and treatment of gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):141–6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-141-146
11. Edwards NL Quality of care in patients with gout: why is management suboptimal and what can be done about it? *Curr Rheumatol Rep.* 2011 Apr;13(2):154-9. doi: 10.1007/s11926-010-0154-6.
12. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
13. Федеральный закон «О персональных данных» от 27.07.2006 №152-ФЗ [Federal law "On personal data" dated 27.07.2006 №152-FZ]
14. Башкова ИБ, Мадьянов ИВ. Трудности при ведении пациентов с подагрой. Русский медицинский журнал. 2015;23(25):1508-14. [Bashkova IB, Madyanov IV. Difficulties in the management of patients with gout. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2015; 23(25):1508-14. (In Russ.)].
15. Михневич ЭА. Ошибки и проблемы назначения аллопуринола пациентам с подагрой. Здравоохранение (Минск). 2014;(3):27-31. [Mikhnevich EA. Errors and problems of allopurinol administration in patients with gout. *Zdravookhranenie (Minsk).* 2014;(3):27-31. (In Russ.)].
16. Schumacher HR Jr, 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.

Поступила 13.10.2018

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.

Дифференциальная диагностика бактериального сиалоаденита в практике ревматолога: описание клинического случая

Торгашина А.В.

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

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с бактериальным сиалоаденитом. Особенности данного случая являются сочетание сиалоаденита с моноклональной секрецией в сыворотке крови, а также отсутствие эффекта предшествующей антибиотикотерапии. Освещены основные направления дифференциальной диагностики сиалоаденита, потребовавшей исключения ревматических, гранулематозных и опухолевых заболеваний.

Ключевые слова: сиалоаденит; бактериальный сиалоаденит; болезнь Шёгрена.

Контакты: Анна Васильевна Торгашина; anna.torgashina@gmail.com

Для ссылки: Торгашина АВ. Дифференциальная диагностика бактериального сиалоаденита в практике ревматолога: описание клинического случая. Современная ревматология. 2019;13(1):86–90.

Differential diagnosis of bacterial sialadenitis in a rheumatologist's practice: a case report

Torgashina A.V.

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

The paper describes a clinical case of a female patient with bacterial sialadenitis. The specific features of this case are sialadenitis concurrent with serum monoclonal secretion, as well as the absence of the effect of previous antibacterial therapy. The author describes basic directions in the differential diagnosis of sialadenitis, which requires that rheumatic, granulomatous, and tumor diseases should be ruled out.

Keywords: sialadenitis; bacterial sialadenitis; Sjögren's disease.

Contact: Anna Vasilyevna Torgashina; anna.torgashina@gmail.com

For reference: Torgashina AV. Differential diagnosis of bacterial sialadenitis in rheumatologist's practice: a case report. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(1):86–90.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-86-90

Сиалоаденит — острое или хроническое воспаление слюнных желез (СЖ) любой локализации, как инфекционной, так и неинфекционной этиологии. Пациентов беспокоят болезненность и припухлость СЖ, изменение вкусовых ощущений и ксеростомия.

В практике ревматолога данная патология встречается нередко, однако ее нужно дифференцировать от других заболеваний, сопровождающихся поражением СЖ, которые могут проявляться сходной клинической картиной в дебюте, но отличаются терапевтическим подходом и прогнозом. С этой целью проводят широкий спектр дифференциально-диагностических мероприятий, позволяющих подтвердить системный характер заболевания: болезни Шегрена (БШ), IgG4-связанного заболевания (IgG4-C3), гранулематоза с полиангиитом, саркоидоза и др.

У пациентов с БШ чаще развивается поражение околоушных СЖ — паренхиматозный паротит, в то время как изолированное поражение подчелюстных слюнных желез встречается только у 2,5% больных. При БШ происходит деструкция ацинарных клеток. Секрет СЖ становится более вязким и блокирует протоки, что ведет к формированию псевдокистозных изменений. В сложных случаях в результате деструкции паренхимы и скопления лимфоцитов образуются круп-

ные кисты с плотным содержимым. На ранней стадии заболевания СЖ могут быть нормальных размеров или незначительно увеличены, структура паренхимы не изменена. При выраженной стадии заболевания СЖ диффузно увеличены, с множеством кист размером от 1 мм до крупных кистозных масс более 2 см, заполненных густым содержимым. В поздней стадии заболевания наблюдается атрофия СЖ [1].

Известно, что при БШ массивная лимфоцитарная инфильтрация многократно увеличивает риск развития лимфомы преимущественно MALT-типа [2]. Неинвазивные методики, позволяющие однозначно исключить опухолевый процесс, отсутствуют. Наличие у пациента различных клинико-лабораторных предикторов развития лимфомы требует проведения биопсии СЖ и гистологического исследования для подтверждения диагноза [3].

IgG4-связанное заболевание характеризуется развитием фибровоспалительных изменений в тканях с инфильтрацией IgG4+ плазматическими клетками и лимфоцитами. К спектру IgG4-связанных сиалоаденитов относят болезнь Микулича — симметричное поражение околоушных, подчелюстных СЖ и слезных желез, а также опухоль Кюттнера — хронический склерозирующий сиалоаденит подчелюстных СЖ. Как правило, заболевание имеет длительное хроническое те-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

чение. Различные методы визуализации (магнитно-резонансная томография, МРТ, УЗИ) практически не позволяют дифференцировать поражение СЖ при БШ и IgG4-связанном заболевании. Первым этапом диагностики IgG4-сиалоаденита является определение уровня IgG4 в сыворотке крови: у таких больных он обычно наиболее высокий. Секретция слюны остается нормальной или незначительно сниженной. Ксеростомия развивается только у 30% больных, особенно часто при поражении подчелюстных желез [4, 5].

При васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), поражение СЖ может быть как односторонним, так и симметричным, проявляется болезненными ощущениями и припуханием желез. Полиорганная симптоматика, как правило, развивается параллельно. АНЦА определяются у 95% больных в генерализованной стадии заболевания и только у 67% больных с лимитированными формами гранулематоза с полиангиитом (ГПА), что требует проведения серии серологических исследований [6]. Таким образом, негативный тест на АНЦА не исключают наличия васкулита, особенно принимая во внимание возможность изменения АНЦА-статуса с негативного на позитивный при генерализации процесса [7]. Подтверждение диагноза можно получить с помощью морфологического исследования биоптата, при котором определяется гранулематозное воспаление [8]. Исключать ГПА необходимо при наличии одностороннего сиалоаденита, особенно в сочетании с парезом лицевого нерва [9].

Саркоидоз — мультисистемное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеозных гранул. Развивается преимущественно у молодых людей и первоначально проявляется двусторонней внутригрудной лимфоаденопатией, ретикулярными изменениями в легких, вовлечением кожи, суставов, глаз. При саркоидозе СЖ поражаются в 5% случаев [10]. СЖ увеличенные, безболезненные, плотные. У больных развиваются ксеростомия и сухой кератоконъюнктивит, что требует исключения БШ. Сочетание поражения СЖ с увеитом, односторонним парезом лицевого нерва и лихорадкой носит название синдрома Хеерфорда. Точные диагностические тесты на саркоидоз отсутствуют, диагноз основан на анализе клинических и радиологических проявлений, определении гистологически неказеозных гранулематозных изменений [11]. У 75% нелеченных больных в крови обнаруживается повышение ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [12]. В связи с низкой чувствительностью (72%) и специфичностью (60%) в последнее время применение этого теста рекомендуется только для оценки ответа на терапию [12].

Приводим описание острого, билатерального сиалоаденита у женщины без сопутствующих факторов риска (сиалолитиаз, БШ и др.), который прогрессировал с распространением на все группы СЖ и потребовал, в связи с нетипичным течением, большого объема диагностических мероприятий.

Пациентка С., 58 лет, заболела в декабре 2017 г., когда впервые появились стойкая заложенность носа (сосудосуживающие капли эффекта не давали), боль в горле, сухой кашель, лихорадка до 38 °С, плохо купирующаяся жаропонижающими препаратами, выраженная сухость во рту. Госпитализирована по месту жительства с диагнозом острой респираторной вирусной инфекции, острого двустороннего экссудативного гайморита.

На рентгенограмме придаточных пазух носа определялись утолщение слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи до 5 мм, горизонтальные уровни жидкости до 1/3 объема, гипертрофия слизистой оболочки. При лабораторном обследовании выявлены ускорение СОЭ до 60 мм/ч, лейкоцитоз до 9 тыс./мкл, повышение уровня СРБ до 49 мг/л. На фоне антибиотикотерапии (ципрофлоксацин, цефуроксим) наблюдалась положительная динамика с купированием симптомов. При компьютерной томографии (КТ) придаточных пазух носа не обнаружено изменения слизистой оболочки, участков деструкции костной ткани. Однако через месяц у больной произошел рецидив заболевания с возобновлением сухого кашля, осиплостью голоса. При этом впервые появилось и в последующем сохранялось увеличение околоушных СЖ. По данным лабораторного обследования по-прежнему отмечалось ускорение СОЭ без лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига, СРБ — 79 мг/л, IgE — 42 МЕ/мл (норма <100 МЕ/мл), антинуклеарный фактор (АНФ) отрицательный, иммуноблот АНФ отрицательный. УЗИ СЖ: правая околоушная железа — 55×25 мм, левая — 50×24 мм, эхогенность снижена, диффузно неоднородная. Диагностирован острый бронхит, назначенная антибиотикотерапия (названия препаратов пациентка не помнит, медицинской документации предоставлено не было) эффекта не дала. При контрольной КТ органов грудной клетки и придаточных пазух носа: полипозный пансинусит, полипы полости носа, гипертрофия нижних носовых раковин, обострение хронического бронхита, умеренное увеличение СЖ (рис. 1, а, б). На протяжении месяца пациентку беспокоила сухость в глазах. За 3 мес болезни она похудела на 13 кг.



Рис. 1. КТ головы пациентки С. Двустороннее увеличение околоушных желез, синусит (а, б)

В марте 2018 г. пациентка госпитализирована в стационар НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на заложенность носа, стойкое выраженное затруднение носового дыхания, сухость во рту, глазах, кашель с отхождением мокроты.

При осмотре: состояние средней тяжести за счет лихорадочного синдрома, телосложение нормостеническое, масса тела 59 кг, рост 164 см. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Слизистая оболочка полости рта гиперемирована, атрофична, свободной слюны нет. Из протоков слюны не выделяется. Под слизистой оболочкой щек и губ отмечаются множественные уплотненные участки белесоватого цвета, мягкое нёбо гиперемировано с множественными разрастаниями слизистой оболочки. Язык красный, сухой, сосочки языка атрофичны (рис. 2). Пальпируются увеличенные околоушные и подчелюстные СЖ плотной консистенции (рис. 3). Лимфатические узлы не увеличены. Сила и

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

тонус мышц не снижены. Суставы визуально не изменены, безболезненны, движения в полном объеме. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные, дыхание с жестким оттенком. Частота сердечных сокращений — 100 ударов в минуту, артериальное давление — 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка пальпаторно не увеличены. Отеков нет.

Проведены лабораторные исследования. Клинический анализ крови: Hb — 104 г/л, $tr.$ — $267,0 \cdot 10^9$ /л, $л.$ — $16,3 \cdot 10^9$ /л (п. 18%, с. 50%). Коагулограмма: активированное частичное тромбиновое время — 16 с, тромбиновое время — 16,3 с, протромбин по Квику — 112%, фибриноген — 7,11 г/л. Биохимический анализ крови, клинический анализ мочи без изменений. Иммунологический анализ крови: СРБ — 122 мг/л; АНФ Нер-2, анти-Ro и анти-La, антитела к нейтрофилам отрицательные, IgG — 16,7 г/л (норма 7–16 г/л), IgM — 1,1 г/л (норма 0,4–2,3 г/л), IgA — 0,99 г/л (норма 0,7–4 г/л), IgG4 — 0,3 г/л (норма <1,3 г/л), C3- и C4-компоненты комплекса — норма. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи выявлена моноклональная секрция Gk — 7 г/л, белка Бенс-Джонса не обнаружено.

Консультация офтальмолога: слезные железы не увеличены. Тест Ширмера — OD=5–15–10 мм, OS=5–17–12 мм, проба Норна >12 с. OU, тесты с витальными красителями отрицательные. Заключение: функция слезных желез не нарушена.

Консультация стоматолога: сиалометрия — 0 мл. Увеличение СЖ: околоушных — 1-й степени, подчелюстных — 2-й степени. Слизистая полости рта сухая, атрофичная, под слизистой оболочкой щек и губ видны множественные уплотненные участки белесоватого цвета, мягкое небо гиперемировано с множественными разрастаниями слизистой оболочки.

УЗИ СЖ: диффузно-неоднородная структура, гипоехогенные образования до 1 мм в диаметре.

Выполнена биопсия околоушных СЖ. При гистологическом исследовании определялись неспецифические изменения, соответствовавшие сиалoadениту, в виде скудного инфильтрата из мелких лимфоидных клеток с большим количеством гранулоцитов. Субстрат для проведения иммуногистохимического исследования отсутствовал. В-клеточная клональность в ткани железы методом полимеразной цепной реакции не выявлена.

Установлен диагноз: вторичный бактериальный сиалoadенит на фоне инфекционного заболевания. Пансинусит. Хронический бронхит, обострение. Моноклональная гаммапатия неизвестного генеза (MGUS).

Проведено лечение: антибиотикотерапия — левофлоксацин с последующей заменой на имипенем 1500 мг/сут в сочетании с ванкомицином по 2000 мг/сут, метронидазолом 750 мг/сут, флуконазолом 100 мг/сут; солумедрол 500 мг внутривенно однократно, дексаметазон суммарно 32 мг за госпитализацию, фраксипарин 0,3 мл 2 раза в сутки.



Рис. 2. Гиперемия и признаки выраженной сухости слизистой оболочки полости рта у пациентки С.



Рис. 3. Увеличение околоушных и подчелюстных СЖ у пациентки С.

На фоне лечения нормализовались размеры СЖ, купированы проявления инфекционного процесса (кашель, синусит), температура тела постепенно нормализовалась, частично восстановлено носовое дыхание, уменьшилась сухость во рту. Наблюдение за пациенткой продолжается на протяжении года, рецидивов сиалoadенита не было.

Обсуждение. Особенностью представленного случая является нетипичное для бактериального сиалoadенита течение. Болезнь продолжалась более 4 мес, весь этот период сохранялось увеличение СЖ, причем в начале заболевания отмечалось также увеличение слезных желез. Увеличенные железы были безболезненны, гнойного отделяемого из протоков не определялось. Наличие моноклональной секрции также нехарактерно для бактериального сиалoadенита. Проводимая по месту жительства антибиотикотерапия была неэффективна, что дало основание предположить наличие у больной аутоиммунного или опухолевого процесса.

Лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига в дебюте заболевания, высокий

уровень СРБ, наличие пансинусита свидетельствовали в пользу аутоиммунного характера заболевания в рамках системного васкулита. Однако отсутствие соответствующих изменений в морфологической картине, антител к цитоплазме нейтрофилов, генерализации процесса с поражением кожи, почек и других органов-мишеней позволило исключить у больной системный васкулит.

Известно, что примерно у 30% больных с IgG4-C3 с вовлечением СЖ имеется поражение носа и околоносовых пазух [13]. В описанном случае, помимо увеличения СЖ, определялся пансинусит. Для установления диагноза IgG4-C3 необходимо повышение уровня IgG4 в сыворотке крови, наличие >10 IgG4+ плазмочитов в поле зрения при большом увеличении в ткани биоптата при соотношении IgG4+/IgG+ плазмочитов в тканях >40% [14]. У нашей пациентки диагноз IgG4-связанного сиалoadенита был исключен в связи с отсутствием критерияльных признаков.

Заподозрить наличие БШ позволяли такие признаки, как выраженная сухость ротовой полости, вовлечение глаз (увеличение слезных желез, сухость в глазах), диффузно-неоднородная структура СЖ с гипоехогенными образованиями до 1 мм в диаметре при УЗИ. Однако острое развитие заболевания при отсутствии соответствующих иммунологических маркеров (АНФ Нер-2, ревматоидный фактор, анти-Ro и анти-La) противоречили диагнозу БШ.

Несмотря на наличие в крови моноклональной секрции, не подтвердился и диагноз лимфопролиферативного поражения СЖ: в биоптате не выявлено соответствующих изменений.

Высокая бактериальная нагрузка в полости рта, например при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, создает условия для распространения инфекции на СЖ.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Присутствие лизоцима и сиаловых кислот придает слюне антимикробные свойства, а нормальный отток слюны защищает железы от ретроградной колонизации и роста бактерий в протоках и паренхиме. Воспаление СЖ на фоне инфекционного заболевания наблюдается нечасто и, как правило, сопровождается наличием различных провоцирующих развитие сиалоаденита состояний. Например, снижение оттока слюны может наблюдаться при общей дегидратации, приеме некоторых лекарств (диуретики, нейролептики, антихолинергические и антигистаминные препараты), наличии БШ и прочих состояний (сахарный диабет, булимия) [15]. Другой важной причиной бактериального сиалоаденита является сиалолитиаз. Чаще он поражает подчелюстные железы, так как их мукоидный секрет более литогенный, чем серозный секрет околоушных желез, кроме того, выводной проток подчелюстной СЖ сильнее изогнут, что создает дополнительное препятствие для оттока секрета [16]. Таким образом, большинство бактериальных инфекций слюнных желез также ассоциируются со снижением тока слюны или обструкцией протока, что способствует ретроградному распространению инфекции [17].

Острый бактериальный сиалоаденит чаще протекает с поражением околоушных желез, в 15–25% случаев наблюдается билатеральное поражение.

В 90% случаев возбудителем бактериального сиалоаденита является золотистый стафилококк, чаще всего пенициллин-резистентный. В остальных случаях выявляются *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes* и даже анаэробные бактерии. Чаще заболевание вызвано полимикробной флорой (сочетание аэробных и анаэробных микроорганизмов) [18].

Острый бактериальный паротит встречается в основном у новорожденных и людей пожилого возраста. Заболевание начинается остро, с внезапного, часто болезненного диффузного увеличения пораженной железы, которое может сопровождаться тризмом и дисфагией. Могут наблюдаться лихорадка, озноб, гнойное отделяемое из протока. Характерны изменения лабораторных показателей: лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, повышение уровня СРБ, СОЭ [19]. Конечно, подобные изменения неспецифичны и также встречаются, например, при системных васкулитах, что в совокупности со стойким пансинуситом обу-

словило включение системного васкулита в дифференциальный поиск у нашей пациентки.

При проведении УЗИ определяются неспецифические изменения. Ранние изменения характеризуются повышением эхогенности и расширением протока, выявление анэхогенных фокусов на поздней стадии может свидетельствовать о формировании абсцессов [20]. Так, в нашем наблюдении выявление при УЗИ гипозоногенных очагов, характерных для паренхиматозного паротита при БШ, могло привести к ошибочному диагнозу. МРТ и КТ способствуют исключению сиалолитиаза и уточнению глубины поражения. При подозрении на бактериальный паротит сиалография противопоказана [21].

Терапия бактериального сиалоаденита зависит от тяжести инфекции. Препараты первой линии — «защищенные» пенициллины и цефалоспорины. При выявлении грамотрицательной флоры препаратами выбора являются фторхинолоны. В случае тяжелого течения заболевания может потребоваться хирургическое вмешательство, например дренирование протока. Формирующиеся при бактериальном сиалоадените микроабсцессы не склонны к сливанию [22]. При отсутствии адекватной терапии могут развиваться такие осложнения, как массивный отек тканей шеи, способный привести к обструкции дыхательных путей, септицемия, остеомиелит костей черепа, неврит тройничного нерва [17]. В представленном клиническом случае все антибактериальные препараты, применявшиеся на протяжении нескольких недель, оказались неэффективны. Только сочетанная терапия карбонепеном, ванкомицином и метронидазолом привела к нормализации размеров желез и купированию воспаления. В литературе также представлены описания клинического течения сиалоаденитов, резистентных к антибактериальным препаратам первой линии [23, 24].

Причины двустороннего поражения СЖ чрезвычайно разнообразны. Выделяют атерогенную, инфекционную, неопластическую, аутоиммунную, метаболическую природу заболевания. Ревматологу недостаточно исключить аутоиммунную патологию, зачастую необходимо установить точный диагноз и назначить адекватную терапию. В ряде случаев совокупность особенностей клинического течения заболевания, лабораторных изменений может потребовать проведения обширного диагностического поиска с выполнением биопсии СЖ для установления точного диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шегрена: руководство для врачей. Москва: Издательство Московского университета; 2013. [Safonova TN, Vasil'ev VI, Likhvantseva VG. *Sindrom Shegrena: rukovodstvo dlya vrachei* [Sjogren's syndrome: a guide for doctors]. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 2013.]
2. Логвиненко ОА, Васильев ВИ. Неходжкинские лимфомы при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):71–82. [Logvinenko OA, Vasil'ev VI. Non-Hodgkin's lymphomas in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):71–82. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1464
3. Варламова ЕЮ, Тупицын НН, Пробатова НА и др. МАЛТ-лимфомы при болезни Шегрена. Терапевтический архив. 2006; (2):45–52. [Varlamova EYu, Tupitsyn NN, Probatova NA, et al. MALT-lymphomas in Sjogren's disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006; (2):45–52. (In Russ.)].
4. Li W, Chen Y, Sun ZP, et al. Clinicopathological characteristics of immunoglobulin G4-related sialadenitis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jul 21;17:186. doi: 10.1186/s13075-015-0698-y.
5. Васильев ВИ, Сокол ЕВ, Родионова ЕБ и др. Связанные с IgG4 поражения слюнных желез. Терапевтический архив. 2015;(8):92–101. [Vasil'ev VI, Sokol EV, Rodionova EB, et al. IgG4-related lesions of the salivary glands. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;(8):92–101. (In Russ.)].
6. Specks U, Colby TV, Olsen KD, et al. Salivary gland involvement in Wegener's granulomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991 Feb;117(2):218–23.
7. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2000 Sep; 43(9):2025–33.
8. Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных

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

- с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив*. 2018;(5):13-21. [Beketova TV. Diagnostic algorithm for systemic vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;(5):13-21. (In Russ.)].
9. Imamoglu M, Bahadir O, Reis A. Parotid gland involvement as an initial presentation of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Oct;129(4):451-3.
10. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1885-9.
11. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA*. 2003 Jun 25;289(24):3300-3.
12. Gungor S, Ozseker F, Yalcinsoy M, et al. Conventional markers in determination of activity of sarcoidosis. *Int Immunopharmacol*. 2015 Mar;25(1):174-9. doi: 10.1016/j.intimp.2015.01.015. Epub 2015 Jan 23.
13. Васильев ВИ, Сокол ЕВ. Дифференциальная диагностика ревматических и онкогематологических заболеваний, поражающих полость носа и придаточных пазух носа. *Терапевтический архив*. 2014;(5):62-72. [Vasil'ev VI, Sokol EV. Differential diagnosis of rheumatic and onco-hematological diseases affecting the nasal cavity and paranasal sinuses. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;(5):62-72. (In Russ.)].
14. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease — Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod Rheumatol*. 2017 May;27(3):381-391. doi: 10.1080/14397595.2017.1290911.
15. Bradley PJ. Microbiology and Management of Sialadenitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2002 Jun;4(3):217-224.
16. Neville BW, Douglas DD, Allen CM, et al. Oral and Maxillofacial Pathology. 3rd edition. St. Louis: Saunders, Elsevier; 2009.
17. Brook I. Acute bacterial suppurative parotitis: microbiology and management. *J Craniofac Surg*. 2003 Jan;14(1):37-40.
18. Carlson ER. Diagnosis and management of salivary gland infections. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2009 Aug;21(3):293-312. doi: 10.1016/j.coms.2009.04.004.
19. Delli K, Fred KL, Vissink A. Salivary Gland Diseases: Infections, Sialolithiasis and Mucocoeles. *Monogr Oral Sci*. 2014;24:135-48.
20. Abdel Razek AA, Ashmalla AA, Gaballa G, et al. Pilot study of Ultrasound Parotid Imaging Reporting and Data System (PIRADS): Inter-observer agreement. *Eur J Radiol*. 2015 Dec;84(12):2533-8. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.09.001. Epub 2015 Sep 12.
21. Abdel Razek AAK, Mukherji S. Imaging of sialadenitis. *Neuroradiol J*. 2017 Jun;30(3):205-215. doi: 10.1177/1971400916682752. Epub 2017 Jan 6.
22. Mandel L, Surattanont F. Bilateral parotid swelling: A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002 Mar;93(3):221-37.
23. Sehic A, Haenig C, Spear F. An unusual case of acute parotitis in a young adult. *JAAPA*. 2017 Aug;30(8):27-29. doi: 10.1097/01.JAA.0000521134.30915.a9.
24. Scoggins L, Vakkas TG, Godlewski B. Rapidly progressing bilateral submandibular sialadenitis and suppurative parotitis with concomitant group C streptococcal pharyngitis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Oct;68(10):2585-90. doi: 10.1016/j.joms.2009.09.102. Epub 2010 Jul 1.

Поступила 1.02.2019

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

Случай болезни Стилла у взрослых, протекающей с резистентностью к терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α и ингибиторами интерлейкина 6

Самигуллина Р.Р., Василенко Е.А., Мазуров В.И.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Основу клинической картины болезни Стилла у взрослых представляет триада симптомов, включающая лихорадку, артралгии/артриты и характерную сыпь, называемую «сыпь Стилла». В первой линии терапии используются глюкокортикоиды, синтетические базисные противовоспалительные препараты, в случаях, не поддающихся стандартной терапии, назначают генно-инженерные биологические препараты — ингибиторы фактора некроза опухоли α и ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ1.

Ключевые слова: болезнь Стилла у взрослых; интерлейкин 1; интерлейкин 6; канакинумаб; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Рузана Рамиловна Самигуллина; dr.samigullina@yandex.ru

Для ссылки: Самигуллина РР, Василенко ЕА, Мазуров ВИ. Случай болезни Стилла у взрослых, протекающей с резистентностью к терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α и ингибиторами интерлейкина 6. Современная ревматология. 2019;13(1):91–94.

A clinical case of adult-onset Still's disease resistant to therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors and interleukin-6 inhibitors
Samigullina R.R., Vasilenko E.A., Mazurov V.I.

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015

The basis of the clinical picture of adult-onset Still's disease is a triad of symptoms, including fever, arthralgia/arthritis, and characteristic rash called «Still rash». The first line of therapy includes glucocorticoids, synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; biological agents, such as tumor necrosis factor α inhibitors and interleukin-6 and interleukin-1 inhibitors, are used in standard therapy-resistant cases.

Keywords: adult-onset Still's disease; interleukin-1; interleukin-6; canakinumab; biological agents

Contact: Rusana Ramilovna Samigullina; dr.samigullina@yandex.ru

For reference: Samigullina RR, Vasilenko EA, Mazurov VI. A clinical case of adult-onset Still's disease resistant to therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors and interleukin-6 inhibitors. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):91–94.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-91-94

Болезнь Стилла у взрослых относится к серонегативному варианту ревматоидного артрита (РА) и наиболее часто встречается в возрасте 18–35 лет, хотя описаны случаи ее развития в старших возрастных группах [1]. Этиология болезни Стилла остается неизвестной, в то же время определенная роль отводится вирусной или бактериальной инфекции. Доказательством генетической предрасположенности при данном заболевании является нередкое носительство гена *HLA-B35*.

Патогенетически значимым является гипериммунный ответ Т-хелперов 1-го типа, что ведет к активации синтеза провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли α (ФНО α), который стимулирует выработку интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6 [2]. Показано, что в крови и тканях пациентов с активной болезнью Стилла преобладают Т-хелперные цитокины. Повышение продукции ИЛ1, ИЛ6, ИЛ18, интерферона (ИФН) γ , ФНО α может оказывать влияние на центры терморегуляции в гипоталамусе, что сопро-

вождается повышением температуры тела. При этом ИЛ1 и ИЛ6 стимулируют процессы кроветворения и продукцию белков острой фазы воспаления, а также активируют остеокластогенез [2, 3].

В основе клинической картины болезни Стилла лежит триада симптомов — лихорадка, артралгии или артриты и характерная сыпь Стилла, которая носит непостоянный характер и возникает на высоте температуры тела. Сыпь Стилла характеризуется плоскими макулопапулезными высыпаниями, располагающимися преимущественно в проксимальных отделах конечностей, на туловище и лице. В симптомокомплекс заболевания также входят лимфаденопатия, спленомегалия, серозит, абдоминальная боль и фарингит [3–6]. На фоне многообразия клинических проявлений болезни Стилла не удается определить последовательность развития отдельных симптомов [7–9]. По данным литературы, при более тщательном обследовании у 0,5–9% пациентов с диагнозом «лихорадка неясного генеза» верифицируется болезнь Стилла.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ла взрослых [10]. Диагностические критерии заболевания были разработаны М. Yamaguchi и соавт. [11, 12].

Диагностические критерии болезни Стилла у взрослых [11, 12]

Основные:

- лихорадка $>39^{\circ}\text{C}$, длящаяся более 1 нед;
- артралгии, длящиеся более 1 нед;
- типичная сыпь;
- лейкоцитоз ($\geq 10\,000/\text{мм}^3$), 80% гранулоцитов.

Второстепенные:

- боль в горле;
- лимфаденопатия и/или спленомегалия;
- нарушение функции печени;
- отрицательные тесты на ревматоидный фактор (РФ) и антинуклеарный фактор (АНФ).

Необходимо исключить:

- инфекцию (особенно сепсис и инфекционный мононуклеоз);
- злокачественные новообразования (особенно злокачественную лимфому);
- другие ревматические заболевания (в первую очередь узелковый полиартериит, вторичный васкулит при РА и других аутоиммунных заболеваниях).

Верификация диагноза болезни Стилла у взрослых основывается на выявлении ≥ 5 критериев. Чувствительность данных критериев составляет 93,8% [11, 12].

Пациенты быстро отвечают на терапию высокими дозами преднизолона. Тем не менее на фоне лечения глюкокортикоидами (ГК) нередко назначаются базисные противовоспалительные препараты (БПВП), а в единичных случаях, обусловленных особенностями течения заболевания, пациентов переводят на генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Приводим описание пациентки с болезнью Стилла у взрослых, которую мы наблюдали в ревматологическом отделении Клиники им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Пациентка Л., 47 лет, в январе 2008 г. после психоэмоционального стресса обратила внимание на появление незудящих высыпаний на коже живота и спины. В это время работала экскурсоводом в Греции. Дерматолог, к которому обратилась пациентка, поставил диагноз атопической аллергии и назначил терапию антигистаминными препаратами. Однако полного исчезновения кожных высыпаний не произошло. Через 2 нед высыпания с тенденцией к слиянию появились и на других участках тела. В феврале на фоне кожных высыпаний возникли субфебрилитет, слабость, потливость, боль воспалительного характера в правом коленном и правом локтевом суставах. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) коленных суставов убедительных признаков синовита и деструктивных изменений не выявлено. В июне 2009 г. появилась боль ноющего характера в мелких суставах кистей, которая купировалась приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Несмотря на проводимую терапию, в марте 2010 г. отмечено нарастание симптомов заболевания: на фоне фебрильной лихорадки интермиттирующего течения усилились высыпания по всему телу и определялось увеличение подмышечных лимфатических узлов. Больная была госпитализирована в терапевтическое отделение стационара в Афинах, где проведено комплексное обследование, включая МРТ брюшной полост-

ти, стерильную пункцию, биопсию кожи и подмышечного лимфатического узла. Однако верифицировать диагноз не удалось. При выписке рекомендована консультация ревматолога и назначен медрол 8 мг/сут, который пациентка впоследствии самостоятельно отменила на фоне регресса клинических проявлений заболевания.

В июле 2010 г. после возвращения в Санкт-Петербург пациентка была госпитализирована в Клиническую ревматологическую больницу №25 (КРБ №25). При обследовании выявлено значимое повышение уровня СРБ (до 40 г/л) и ускорение СОЭ (до 57 мм/ч). Значения антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) и АНФ — пределах нормы. Пациентка была выписана с диагнозом вероятного системного васкулита.

Обследование было продолжено по месту жительства. Выполнены УЗИ щитовидной железы, органов малого таза, фиброколоноскопия, МРТ органов брюшной полости и малого таза, биопсия кожно-мышечного лоскута. При повторной консультации у ревматолога в КРБ №25 с учетом результатов обследования был диагностирован системный васкулит с поражением кожи, суставов, гематологическим синдромом, лимфаденопатией. Назначена терапия преднизолоном 20 мг/сут, далагилем 250 мг 1 раз в день. В этом же году пациентка вернулась в Грецию. Самостоятельно постепенно снижала дозу преднизолона вплоть до полной его отмены.

В июле 2011 г. в связи с нарастающими гепатоспленомегалией и лихорадкой, прогрессированием кожных высыпаний и повышением интенсивности суставного синдрома пациентка вновь госпитализирована в терапевтический стационар в Афинах, где после очередного обследования был поставлен диагноз болезни Стилла у взрослых и назначена терапия медролом 16 мг/сут в сочетании с метотрексатом (МТ). Однако на фоне побочных явлений (тошнота и рвота) МТ был отменен. В сентябре того же года недостаточная эффективность терапии ГК, непереносимость МТ явились основаниями для назначения ГИБП анакинры (блокатор рецептора ИЛ1), что быстро привело к полному регрессу клинических проявлений заболевания и нормализации лабораторных показателей.

В мае 2012 г. после завершения работы в Греции больная переехала в Санкт-Петербург, и лечение анакинрой было прервано из-за отсутствия регистрации препарата в Российской Федерации. На этом фоне наблюдалось возобновление кожных высыпаний, субфебрильной лихорадки и артралгий, и в июне пациентка была повторно госпитализирована в КРБ №25. При обследовании выявлено нарастание лабораторной активности заболевания: СОЭ — 53 мм/ч, СРБ — 68 мг/л, фибриноген — 10 г/л. При этом показатели АНЦА, АНФ, антител к ДНК, криоглобулинов, антител к ядерным антигенам были в пределах нормы. Доза преднизолона была увеличена до 50 мг/сут с последующим снижением до 20 мг/сут. При попытках уменьшения дозы ГК наблюдалось нарастание активности заболевания. В декабре при очередной госпитализации в КРБ №25 проведена пульс-терапия метилпреднизолоном по 1 г в течение 3 дней с последующим переходом на преднизолон 35 мг/сут, назначен азатиоприн 100 мг/сут. Однако регресса клинических проявлений заболевания не наблюдалось.

В январе и марте 2013 г. пациентка находилась на стационарном лечении в СЗГМУ им. И.И. Мечникова, где был назначен лефлуномид (ЛЕФ) и ингибитор ИЛ6 (тоцилизумаб, ТЦЗ). В сентябре — ноябре на фоне терапии ТЦЗ отмечена нормализация острофазовых показателей, однако после

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

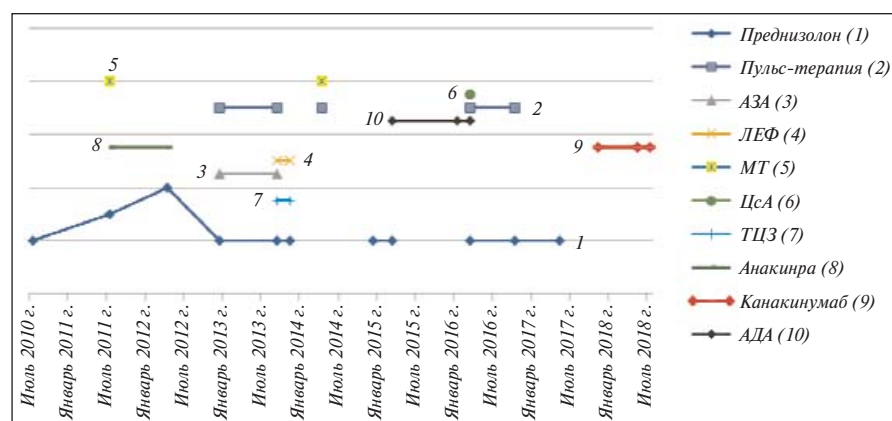


Рис. 1. График терапии ГК, БПВП, ГИБП у пациентки Л.

Динамика показателей активности болезни Стилла на фоне терапии канакинумабом

Период	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	ОСЗ по ВАШ, мм
10.10.2017	98	117	100
Через 4 нед после инъекции	12	7	20
11.12.2017	15	8	40

Примечание. ОСЗ — общее состояние здоровья. ВАШ — визуальная аналоговая шкала (100 мм).

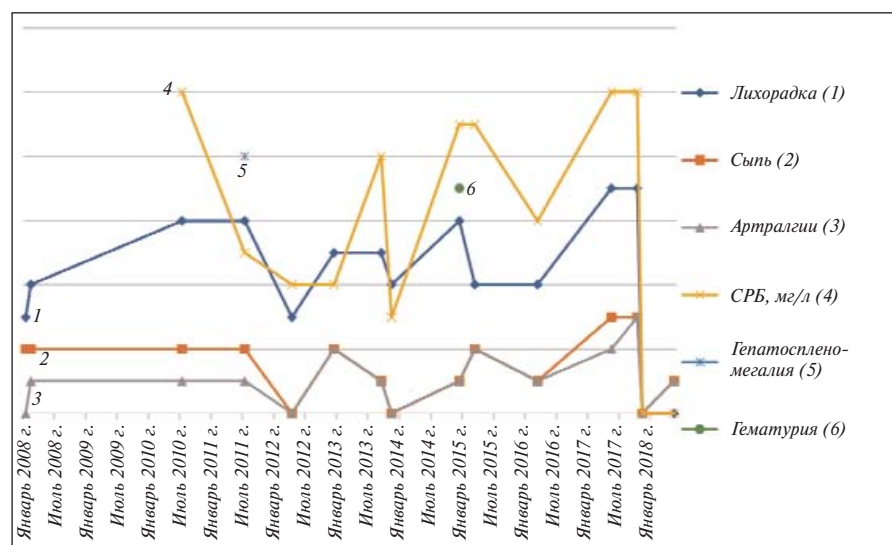


Рис. 2. Динамика клинических и лабораторных показателей у пациентки Л.

третьей инфузии препарата наблюдались синкопальные состояния и нарастание активности заболевания, что явилось основанием для отмены этого ингибитора ИЛ6.

В апреле 2014 г. пациентка была госпитализирована в Национальный исследовательский медицинский центр им. В.А. Алмазова. Проведена пульс-терапия дексаметазоном 48 мг внутривенно капельно №3 и начата базисная терапия МТ, которая была прекращена в связи с развитием стоматита.

После отмены ТЦЗ рассматривался вопрос о назначении ингибитора ФНОα адалимумаба (АДА). Терапия АДА сопровождалась регулярными острыми респираторными вирусными инфекциями и ангинами. Препарат также был отменен.

В марте 2016 г. пациентка была переведена на терапию циклоспорином А (ЦсА) 100 мг/сут в сочетании с метилпреднизолоном 20 мг/сут, наблюдалась умеренная положительная динамика заболевания. ЦсА пациентка получала до мая 2017 г., а затем самостоятельно отменила его в связи с неэффективностью (рис. 1).

В мае 2017 г. больная госпитализирована в СЗГМУ им. И.И. Мечникова. На фоне сохраняющейся субфебрильной лихорадки с периодическими повышением температуры тела до 38,6 °С, артралгиями, распространением макулопапулезной сыпи также отмечались гипохромная анемия, гипертромбоцитоз ($436 \cdot 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз ($15,4 \cdot 10^9/\text{л}$), микрогематурия, ускорение СОЭ до 60 мм/ч, увеличение уровня СРБ до 108 г/л. При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с контрастированием выявлены: гепатомегалия, мочекаменная болезнь и кисты почек 1-й категории. Больная была проконсультирована фтизиатром, инфекционистом и гинекологом. Убедительных данных в пользу инфекционных заболеваний и патологии органов малого таза не получено (рис. 2).

Для исключения аутовоспалительного синдрома было выполнено генетическое исследование (поиск мутаций в гене *NLRP3*, *TNFRSF1A*), при котором мутаций не выявлено. При МРТ кистей с контрастированием определялись признаки артрита с наличием краевых узур, небольшим выпотом, а также теносиновит. В биоптате кожного лоскута — признаки макрофагальной инфильтрации.

Согласно рекомендациям по лечению болезни Стилла, в качестве первой линии используются НПВП, ГК, с последующим присоединением БПВП [4, 7, 9]. При их неэффективности возможно назначение биологических агентов, блокирующих ФНОα, ИЛ1, ИЛ6 [8]. В Евросоюзе зарегистрированы все три группы

препаратов для лечения болезни Стилла. Вопрос о назначении больной канакинумаба по жизненным показаниям был положительно решен на фармкомиссии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга.

Первая инъекция канакинумаба выполнена 10 октября 2017 г., отмечалось быстрое купирование клинических проявления болезни Стилла и показателей патологической активности; второе введение — через 8 нед (11 декабря; см. таблицу).

По данным международных клинических исследований, канакинумаб должен применяться подкожно по 150 мг один раз в 4 нед. Известно, что канакинумаб — человеческое моноклональное антитело IgG1/κ-изотипа к ИЛ1β. Канакинумаб

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

с высоким аффинитетом связывается с человеческим ИЛ1 β , нейтрализуя, таким образом, его биологическое действие, блокируя взаимодействие ИЛ1 β с его рецепторами, ИЛ1 β -индуцированную активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ6 и циклооксигеназа 2.

Болезнь Стилла у взрослых относится к редким ауто-воспалительным заболеваниям. В первой линии терапии используются НПВП и ГК, при неэффективности которых необходимо назначение БПВП. Среди ГИБП до последнего времени в России были доступны ингибиторы ИЛ6 и ингибиторы ФНО α . В ноябре 2017 г. в России зарегистрировано

показание для назначения канакинумаба при болезни Стилла у взрослых в дозе 150 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

Таким образом, наше клиническое наблюдение демонстрирует возможность контроля течения болезни Стилла, быстрое достижение и стойкое сохранение клинико-лабораторного эффекта при терапии канакинумабом, что может улучшить прогноз заболевания. В литературе приводятся сведения о том, что канакинумаб способствует снижению риска развития амилоидоза [13]. Кроме того, представленный случай свидетельствует о трудностях диагностики и выбора терапии при болезни Стилла у взрослых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Имамединова ГР, Чичасова НВ. Болезнь Стилла взрослых: клинические случаи. Современная ревматология. 2014;8(4):39-42. [Imametdinova GR, Chichasova NV. Adult-onset Still's disease: Clinical cases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):39-42. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-39-42
2. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Dec;40(12):1398-404.
3. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2006 May;65(5):564-72. Epub 2005 Oct 11.
4. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease: clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med*. 1986 Nov;61(235):1055-65.
5. Masson C, Le Loet X, Liote F, et al. Adult Still's disease: part I. Manifestation and complication sixty-five cases in France. *Rev Rhum Engl Ed*. 1995 Dec;62(11):748-57.
6. Fautrel B, Zing E, Colmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002 May;81(3):194-200.
7. Муравьев ЮВ, Насонов ЕЛ. Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых. Научно-практическая ревматология. 2011;49(2):58-65. [Murav'ev YuV, Nasonov EL. Adult-onset Still's disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):58-65. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-604
8. Cush JJ. Adult-onset Still's disease. *Bull Rheum Dis*. 2000;49(6):1-4.
9. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991; 70:118-36.
10. Насонова ВА, Бунчук НВ, редакторы. Ревматические болезни. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 1997. 280 с. [Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. *Revmaticheskie bolezni. Rukovodstvo dlya vrachei* [Rheumatic diseases. Guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 1997. 280 p.].
11. Ohta A, Yamaguchi M, Tsusematsu T, et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol*. 1990 Aug;17(8):1058-63.
12. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992 Mar; 19(3):424-30.
13. Слепцова ТВ, Алексеева ЕИ, Базарова ТМ и др. Опыт успешного лечения канакинумабом пациентки с недифференцированным аутовоспалительным синдромом. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(5):522-6. [Sleptsova TV, Alekseeva EI, Bazarova TM, et al. Experience of the successful canakinumab treatment of a patient with undifferentiated autoinflammatory syndrome. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2016;15(5):522-6. (In Russ.)].

Поступила 2.10. 2018

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.

Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике идиопатических воспалительных миопатий

Хелковская-Сергеева А.Н.¹, Ананьева Л.П.¹, Казаков Д.О.², Насонов Е.Л.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²«Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125412, Москва, ул. Талдомская, 2

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) — группа аутоиммунных заболеваний, для которых характерно воспаление поперечно-полосатой мускулатуры с развитием мышечной слабости. Редкость данных заболеваний, наличие большого числа болезней с похожей клинической симптоматикой и отсутствие простых лабораторных тестов для подтверждения диагноза ИВМ могут приводить к трудностям при диагностике. Особенно часто возникают сложности при дифференциации полимиозита, спорадического миозита с включениями и поясно-конечностных мышечных дистрофий с поздним дебютом. Магнитно-резонансная томография мышц бедер и голеней играет важное значение в дифференциальной диагностике миопатий, в том числе аутоиммунных.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; идиопатические воспалительные миопатии; дерматомиозит; полимиозит; спорадический миозит с включениями; иммунозависимая некротизирующая миопатия; поясно-конечностные мышечные дистрофии.

Контакты: Анна Никитична Хелковская-Сергеева; ankhill@yandex.ru

Для ссылки: Хелковская-Сергеева АН, Ананьева ЛП, Казаков ДО, Насонов ЕЛ. Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике идиопатических воспалительных миопатий. Современная ревматология. 2019;13(1):95–100.

Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies

Khelkovskaya-Sergeeva A.N.¹, Ananyeva L.P.¹, Kazakov D.O.², Nasonov E.L.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Acad. Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2, Taldomskaya St., Moscow 125412

Idiopathic inflammatory myopathies (IIMs) are a group of autoimmune diseases characterized by cross-striated muscle inflammation accompanied by muscle weakness. The rarity of these diseases and a large number of other diseases with similar clinical presentation, along with the absence of simple laboratory tests for confirming the diagnosis of IIMs can cause diagnostic difficulties. The latter may particularly frequently occur in the differentiation of polymyositis from sporadic inclusion body myositis, and late-onset limb-girdle muscular dystrophies. Magnetic resonance imaging of the thigh and leg muscles is of great importance for the differential diagnosis of myopathies, including autoimmune ones.

Keywords: magnetic resonance imaging; idiopathic inflammatory myopathies; dermatomyositis; polymyositis; sporadic inclusion body myositis; immune-mediated necrotizing myopathy; limb-girdle muscular dystrophies.

Contact: Anna Nikitichna Khelkovskaya-Sergeeva; ankhill@yandex.ru

For reference: Khelkovskaya-Sergeeva AN, Ananyeva LP, Kazakov DO, Nasonov EL. Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):95–100.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-95-100

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) — гетерогенная группа аутоиммунных заболеваний, общим признаком которых является воспаление поперечно-полосатой мускулатуры с развитием слабости, преимущественно проксимальных групп мышц конечностей. К ИВМ относятся дерматомиозит (ДМ), в том числе ювенильный и паранеопластический, полимиозит, спорадический миозит с включениями (СМВ) и иммунозависимая некротизирующая миопатия (ИЗНМ).

ИВМ встречаются редко. Так, частота ДМ составляет 1,4 на 100 тыс., ПМ — 3,8 на 100 тыс. СМВ, как правило, возникает после 50 лет, его распространенность в этой возрастной группе колеблется от 9,3 до 51,3 на 1 млн.

Учитывая редкость и разнообразие клинических проявлений ИВМ, наличие большого числа нервно-мышечных заболеваний с похожей симптоматикой, а также отсутствие простых диагностических тестов, подтверждающих диагноз, выявление этих заболеваний может быть сложным.

Диагностика ИВМ

Длительное время диагноз ДМ и ПМ основывался на критериях А. Bohan и J.B. Peter 1975 г. [1]. В 2017 г. были предложены новые классификационные критерии ИВМ, предложенные EULAR/ACR [2]. Критерии EULAR/ACR впервые рассчитаны и на взрослых, и на детей, а также могут быть применены без учета данных биопсии мышц. Кри-

терии включают две части — клинические признаки и лабораторные и/или морфологические показатели, оцениваемые в баллах. Количество баллов, необходимых для подтверждения диагноза ИВМ, отличается в зависимости от того, была выполнена биопсия или нет.

Преимущество данных критериев в том, что они позволяют установить диагноз ИВМ без проведения биопсии, которая не всегда доступна. Она является инвазивным вмешательством, способным вызвать осложнения, особенно у больных, получающих глюкокортикоиды (ГК), и не всегда информативна.

Диагноз ИВМ достаточно прост у пациентов с классическим дебютом заболевания, типичным распределением мышечной слабости, наличием кожных изменений, характерных для ДМ. Однако при медленно прогрессирующей мышечной слабости, отсутствии изменений кожи и других клинических (конституциональные симптомы, полиартрит, интерстициальное поражение легких или синдром Рейно) и иммунологических признаков системного заболевания возможны диагностические ошибки. Наиболее сложным может быть дифференциальный диагноз между ПМ, СМВ и заболеваниями группы поясно-конечностных мышечных дистрофий (ПКМД) с поздним дебютом. Так, у пациентов с ИВМ и ПКМД отмечается прогрессирующая мышечная слабость, повышен уровень мышечных ферментов, миографическая картина характеризуется первично-мышечным уровнем поражения, а при световой микроскопии могут выявляться признаки мышечного воспаления [3].

A.L. Mammen [4] проанализировал варианты невоспалительных миопатий, которые наиболее часто могут имитировать ПМ. В большинстве случаев за ПМ принимают дисферелинопатию, кальпаинопатию и лице-лопаточно-плечевую мышечную дистрофию, так как при данных заболеваниях в биоптате мышцы можно выявить признаки воспаления. Также диагноз ПМ может быть ошибочно установлен при гликогенозах (болезни Мак-Ардла, Помпе). СМВ часто принимают за ПМ, что приводит к необоснованному назначению ГК этим больным. А гипотиреотидная и самолимитирующаяся статинная миопатии могут неверно трактоваться как ИЗНМ.

У ревматолога возникают сложности и при дифференциальной диагностике ПМ с другими нервно-мышечными заболеваниями, для которых характерны иной (не мышечный) уровень поражения периферического нервно-мышечного аппарата (болезнь двигательного нейрона, нарушение нервно-мышечной передачи, или полиневропатия), развитие мышечной слабости и повышение (редко) уровня «мышечных» ферментов. В таких случаях осмотр невролога и комплексное электромиографическое исследование позволяют исключить ПМ. В то же время у отдельных пациентов ПМ может иметь медленно прогрессирующее течение, в связи с чем ошибочно предполагают наследственный характер болезни и не назначают вовремя иммуносупрессивную терапию.

Таким образом, нужны дополнительные методы обследования, позволяющие оценить состояние мышц.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ — основной метод визуализации мышц [5]. В клинической практике при нервно-мышечных заболеваниях МРТ скелетных мышц применяется более 20 лет. Метод да-

ет объективную информацию о локализации и распространённости, симметричности патологического процесса, а также о гипо- или гипертрофии различных мышц или мышечных групп. С помощью МРТ можно более точно оценить избирательность поражения отдельных мышц в составе мышечных групп, которая не всегда выявляется при клиническом неврологическом обследовании. МРТ мышц — неинвазивный диагностический метод, позволяющий четко разграничить анатомические структуры исследуемой области: отдельные мышцы, сосудисто-нервные пучки, подкожную жировую клетчатку, фасции, кости. Кроме того, МРТ выявляет некоторые патофизиологические нарушения, в частности дегенеративные изменения, жировое замещение мышц, наличие отека и воспалительных изменений скелетной мускулатуры [6].

При МРТ с фронтальной и аксиальной ориентацией срезов и использованием T1- и T2-импульсных последовательностей мышц бедра и голени у больных с миопатиями получают серию изображений, на которых можно оценить состояние основных анатомических структур. Наиболее часто в диагностике мышечных заболеваний используют аксиальную ориентацию срезов. На T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) хорошо видны структура и размер мышц. В режиме STIR (Short tau inversion recovery) осуществляется подавление сигнала от жира, что помогает отличить отек мышц от жирового замещения. Этот режим применяют для диагностики ИВМ, так как он позволяет визуализировать типичный для болезней этой группы воспалительный мышечный отек. МР-последовательности и основные характеристики сред представлены в таблице. При МРТ основными анализируемыми параметрами являются мышечный отек (STIR), жировая дегенерация мышечной ткани и изменение размера мышц.

*МР-последовательности
и основные характеристики сред*

Параметр	T1-ВИ	STIR
Вода	Темный	Светлый
Жир	Светлый	Темный

Мышечный отек — неспецифический симптом, который может выявляться при ряде состояний: миозите (аутоиммунный, инфекционный, саркоидный), рабдомиолизе, диабетическом мионекрозе, сосудистом повреждении (сосудистый инсульт), травматическом повреждении, после чрезмерной физической нагрузки, при ранней стадии оссифицирующего миозита, подострой денервации и радиационной травме.

Замещение мышц жировой тканью — этот эффект может возникать как при первично-мышечных заболеваниях (наследственных мышечных дистрофиях), так и при хронических денервационных процессах (нейрональные заболевания, полиневропатии), а также при длительной иммобилизации и приеме ГК. Оценивается паттерн распределения данных изменений в мышцах у пациентов с миопатиями, что позволяет предположить нозологическую принадлежность мышечного заболевания и определить объем генетического исследования. Для оценки степени дегенерации мышечной ткани при миопатиях используют шкалу E. Mercuri и соавт. [7], с помощью которой анализируют поперечные срезы мышц бедра и голени в режиме T1-ВИ.

Увеличение размера мышц, масс-эффект — данный симптом может выявляться при ПМ, абсцессах, паразитарных заболеваниях, повреждениях (гематома), оссифицирующем миозите, мионекрозе, доброкачественных и злокачественных опухолях, фокальным пролиферативным миозитом.

Преимуществом МРТ является большой объем анализируемых мышц, в отличие от мышечной биопсии, когда маленький образец берут из одной мышцы. В любом случае, если планируется биопсия мышцы, для более точного определения места получения биоптата целесообразно предварительно провести МРТ. При проведении биопсии важно, чтобы мышца имела признаки активного воспаления (усиление сигнала в режиме STIR) и одновременно сохраненную структуру на T1-ВИ, так как при выраженном замещении мышцы жиром биопсия неинформативна (что имеет значение для диагностики СМВ).

Пациентам с подозрением на ПМ следует выполнять МРТ после получения результатов электромиографии (ЭМГ) и подтверждения первично-мышечного уровня поражения, так как в случае развития денервации при МРТ может выявляться отек мышц, что приведет к его неверной трактовке и диагностическим ошибкам.

Чаще всего оценивают состояние мышц бедер и голени, но имеется и методика МРТ всего тела. Так, Z.G. Huang и соавт. [8] с помощью этой методики выявили воспалительный отек мышц у 105 из 129 пациентов с ПМ и ДМ. Кроме того, в 38 случаях было обнаружено интерстициальное поражение легких, в 12 — опухоли (в том числе 5 злокачественных) и в 15 — остеонекроз костей. Таким образом, у пациентов с ДМ и ПМ МРТ всего тела позволяет наряду с отеком мышц определить и другие заболевания, что важно для оценки состояния больного в целом и выбора терапии. Для дифференциальной диагностики у пациентов с мышечными дистрофиями используется МРТ мышц бедер и голени, так как она наиболее информативна.

Интересно, что, в отличие от наследственных миопатий, у больных ДМ/ПМ в режиме T1-ВИ в клинически слабых мышцах патологические изменения в течение первых лет заболевания не выявляются. Исключение составляют СМВ и ИЗНМ, при которых параллельно с признаками воспаления развивается жировая дегенерация мышц [9, 10].

При разных клинических вариантах ИВМ МРТ позволяет различить паттерны распределения поражения. Так, при ДМ определяются периферический отек мышц с паттерном по типу медовых сот, а также подкожный и фасциальный отек, тогда как для ПМ более характерен пятнистый или «туманный» паттерн распределения отека [11].

При анализе МРТ-картины мышц бедра у большой группы пациентов с различными клиническими вариантами ИВМ (101 с ИЗНМ, 176 с ПМ, 219 с ДМ, 17 с амиопатическим ДМ и 153 с СМВ) было показано, что по сравнению с ДМ и ПМ при ИЗНМ отмечались более выраженный мышечный отек и раннее появление жирового замещения мышц и атрофии. Жировое замещение в первую очередь затрагивало латеральный ротатор и ягодичные мышцы. Отек фасций наиболее характерен для ДМ. При ДМ и ПМ мышцы бедер оказались более сохранными, чем при ИЗНМ [12].

Для СМВ типично сочетание как воспалительных изменений (которые выявляются в режиме STIR), так и мышечной дегенерации с замещением мышечной ткани жировой. СМВ, как и для наследственных миопатий, отличается избиратель-

ностью поражения. Наиболее пораженными мышцами при СМВ были четырехглавая мышца (за исключением относительно сохраненной прямой мышцы бедра) и медиальная головка икроножной мышцы. Также СМВ присуща асимметричность поражения — на доминирующей стороне мышцы более сохранны. G. Tasca и соавт. [13] выполнили МРТ мышц 17 пациентам с достоверным СМВ, 2 пациентам с вероятным СМВ и 118 больным с другими миопатиями. В результате были выявлены особенности поражения мышц при СМВ, свидетельствующие о высокой информативности МРТ при этом заболевании. МРТ мышц — надежный инструмент диагностики в случаях подозрения на СМВ и может быть особенно полезна у пациентов с ранней стадией заболевания, когда отсутствуют все типичные морфологические признаки.

Продолжается сравнение информативности МРТ и биопсии мышц. Норвежские ученые при обследовании 230 больных ДМ и ПМ установили, что у 87% пациентов с ПМ и у 82% с ДМ выявлены изменения по данным МРТ, тогда как при изучении материала биопсий достоверные морфологические признаки обнаружены у 70% пациентов с ПМ и у 70% с ДМ [14]. Для ПМ и ДМ типично повышение МР-сигнала в режиме STIR, что отражает наличие воспалительного отека. При ДМ признаки воспаления могут наблюдаться в коже и подкожной жировой клетчатке (что указывает на наличие панникулита в рамках ДМ).

Учитывая высокую частоту патологических изменений в мышцах, определяемых при МРТ, обсуждается возможность включения этого исследования в диагностические критерии ИВМ. Недостатком данного метода при ИВМ является отсутствие патогномоничных для ПМ и ДМ изменений. Для ИВМ характерно наличие мышечного отека, который выглядит как усиление сигнала в режиме STIR, однако аналогичные изменения могут отмечаться и при денервационных процессах, повреждениях, ишемии, мионекрозе, а также после чрезмерных физических нагрузок.

Примеры использования МРТ в диагностике ИВМ

Возможности МРТ мышц бедер и голени иллюстрируют следующие клинические наблюдения.

Наблюдение 1

Пациентка Ф., 73 лет, впервые консультирована ревматологом в сентябре 2014 г. по поводу незначительной слабости в мышцах бедер, утомляемости и общей слабости. В течение 2014 г., несмотря на некоторое уменьшение мышечной силы, пациентка активно двигалась, могла поднять внука, но изредка чувствовала неустойчивость, если пыталась сесть на низкий стул или встать с него. В сентябре 2013 г. в биохимическом анализе крови впервые отмечено повышение уровня АЛТ до 87 ед/л (норма до 41 ед/л) и АСТ до 80 ед/л (норма до 38 ед/л), КФК не исследовали; содержание калия — в норме. Препараты, в том числе статины, не принимала. Уровень АЛТ и АСТ продолжал нарастать, уровень калия оставался нормальным, выявлялось незначительное повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) до 4,45 мМЕ/л (норма до 4 мМЕ/л).

При исследовании в августе 2014 г. уровень КФК — 4340 ед/л (норма до 170 ед/л), миоглобин — 849 нг/мл (норма 73 нг/мл), АЛТ — 232 ед., АСТ — 158 ед., онкомаркеры — в норме. Общий анализ мочи — без отклонений от нормы.

При осмотре в сентябре 2014 г.: пациентка нормального питания. Кожные покровы чистые, мышечная сила — 10 баллов во всех группах мышц. Чувствительных нарушений нет. В лег-

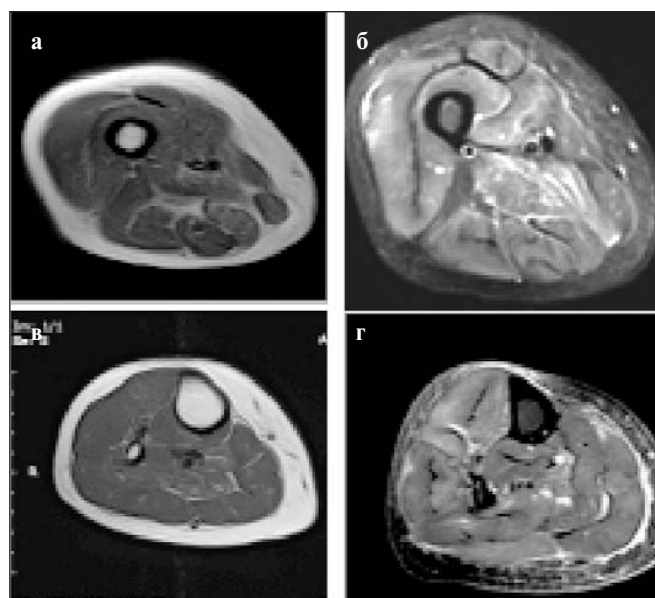


Рис. 1. МРТ мышц у пациентки Ф., 73 лет, с ПМ. На T1-ВИ бедра (а) и голени (б) изменений не выявлено; в режиме STIR наблюдается отек мышц бедра (в) и мышц голени (г)

ких везикулярное дыхание, хрипов нет. Мышечная слабость отсутствовала. Пациентка была направлена к неврологу. При игольчатой ЭМГ (иЭМГ) — признаки генерализованного активного первично-мышечного процесса. МРТ мышц: практически норма, в режиме STIR определяется минимальный отек мышц.

К лету 2015 г. пациентка не могла встать с корточек. С ноября отметила значительное прогрессирование слабости в мышцах плечевого пояса и бедер, туловища, стало трудно вставать с низкого стула, причесываться, снимать одежду через голову. Уровень КФК увеличился до 9500 ед/л. При повторной МРТ выявлено значительное повышение МР-сигнала от мышц бедер и голеней. Проведен онкологический поиск: при гастроскопии, маммографии, УЗИ полости малого таза, а также при ранее выполненной компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости признаков злокачественных новообразований не обнаружено.

При осмотре: пациентка нормального питания, походка миопатическая, со стула встает с использованием приемов Говерса, руки выше горизонтального уровня поднимает с трудом. Сила в дельтовидных и трехглавых мышцах снижена до 6 баллов, в подвздошно-поясничных, четырехглавых мышцах — до 7 баллов, в двуглавой мышце бедра — до 8 баллов, при переходе из горизонтального в вертикальное положение пользуется вспомогательными приемами.

У пациентки на основании типичного распределения мышечной слабости, повышения уровня мышечных ферментов, активного первично-мышечного процесса, выявленного при иЭМГ, и признаков отека мышц без изменений их структуры на T1-ВИ диагностирован ПМ (рис. 1). Терапия высокими дозами ГК привела к нормализации мышечной силы в течение 6 мес. Особенностью данного случая является медленное развитие мышечной слабости, что при ПМ встречается редко.

Наблюдение 2

Пациент А., 60 лет, предъявлял жалобы на слабость в мышцах бедер (с трудом вставал со стула, не мог подняться с

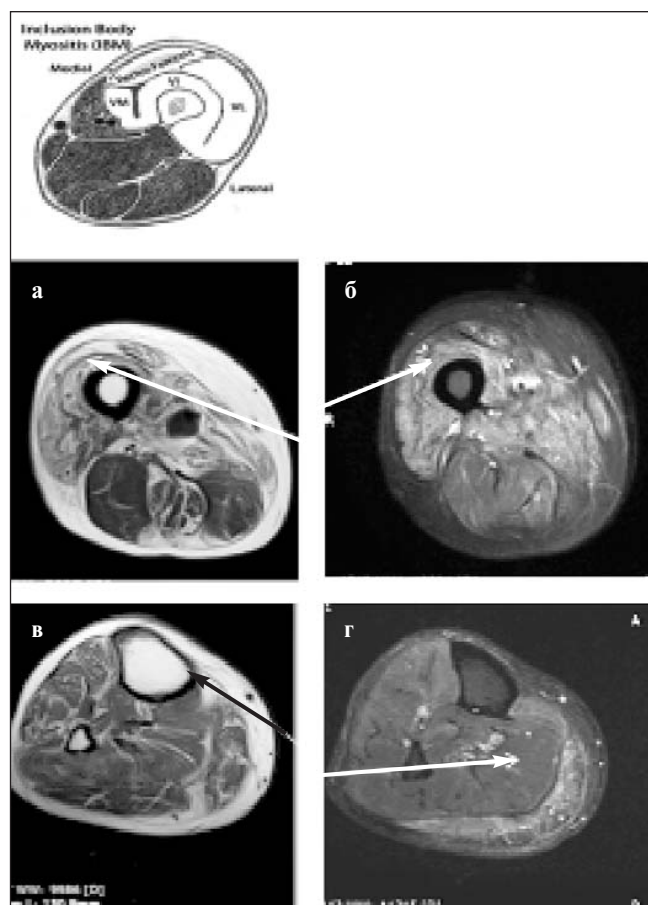


Рис. 2. МРТ мышц у пациента А., 60 лет, со СМВ. На T1-ВИ бедра определяются жировая инфильтрация и гипотрофия мышцы, максимально — четырехглавой мышцы (а; стрелка); жировая инфильтрация и гипотрофия мышц голени, в большей степени медиальной головки икроножной мышцы (б; стрелка). В режиме STIR при исследовании бедра видно повышение МР-сигнала — отек мышц, максимальный в четырехглавой мышце бедра (в; стрелка); при исследовании голени — повышение МР-сигнала (отек), наиболее выраженный в медиальной головке икроножной мышцы (г; стрелка)

корточек) и голеней (не мог встать на пятки, носки), из-за слабости в мышцах-сгибателях кисти с трудом удерживал тяжелый предмет. Медленно прогрессирующая слабость в мышцах бедер отмечалась в течение 5 лет, на протяжении 2 лет — слабость в мышцах предплечий.

При обследовании уровень КФК — максимально 1100 ед/мл. Данные иЭМГ: признаки генерализованного первично-мышечного процесса, низкой активности. При осмотре: кожные покровы чистые, походка миопатическая, при ходьбе наблюдается переразгибание в коленных суставах. Выраженная асимметричная гипотрофия мышц бедер (больше слева — пациент правша) и начинающаяся гипотрофия мышц-сгибателей запястья (также больше выражена слева). Мышечная сила снижена в трехглавых мышцах плеча до 7 баллов, в дельтовидных мышцах до 9 баллов, в сгибателях запястья до 7 баллов, в четырехглавых мышцах бедра до 5 баллов, в двуглавых мышцах бедра до 8 баллов, в передних большеберцовых мышцах до 7 баллов.

На основании клинической картины (заболевание развилось у мужчины старше 50 лет и характеризуется медленно прогрессирующей мышечной слабостью, асимметричной, более

выраженной на недоминирующей стороне, с преимущественным вовлечением четырехглавых мышц бедер и мышц-сгибателей запястья и пальцев кистей), результатов исследований (умеренное повышение уровня КФК), наличия генерализованного первично-мышечного процесса по данным иЭМГ и типичной МРТ-картины (рис. 2) установлен диагноз СМВ. Проведена биопсия мышцы: морфологическая картина соответствовала диагнозу СМВ. Терапия ГК не показана.

Наблюдение 3

Пациентка Б., 35 лет, предъявляла жалобы на нарушение походки, слабость в мышцах бедер (трудно ходить по лестнице). В течение 3 лет отмечается повышение уровня АЛТ до 134 ед/л и АСТ до 118 ед/л. На протяжении 2 лет наблюдаются нарушение походки, затруднения при ходьбе по лестнице, хотя и ранее при занятиях физкультурой было тяжело выполнять приседания.

КФК — 5000 ед/мл. иЭМГ: картина активного генерализованного первично-мышечного процесса. При осмотре: кожные покровы чистые, походка миопатическая, со стула встает с использованием приемов Говерса, мышечная сила максимально снижена в ягодичных мышцах (до 5 баллов), в четырехглавых и двуглавых мышцах бедер, подвздошно-поясничных мышцах (8 баллов); в руках мышечная сила в норме.

Учитывая данные МРТ (рис. 3), было проведено генетическое обследование, подтвердившее наличие ПКМД. Лечение ГК не показано.

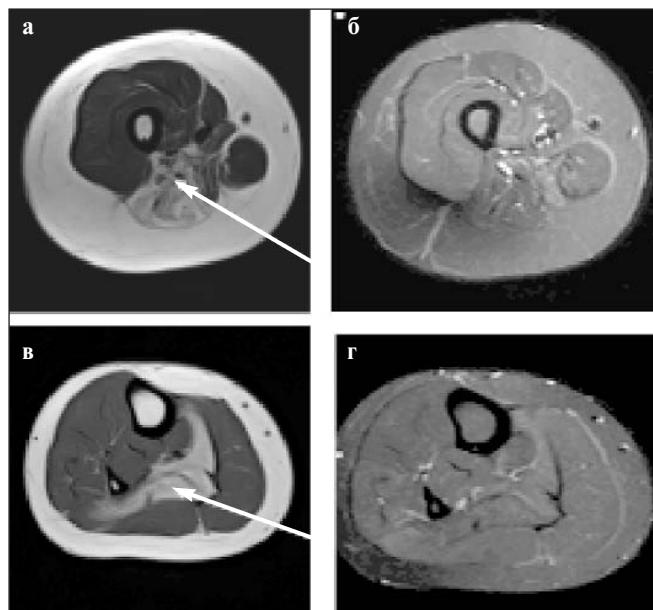


Рис. 3. МРТ мышц у пациентки Б., 35 лет, с ПКМД. На T1-ВИ атрофия и жировая перестройка мышц выявляются уже на раннем этапе болезни. В клинически слабых мышцах отмечается избирательность поражения.

Видно жировое замещение двуглавой и полуперепончатой мышц, аддуктора (а; стрелка) и камбаловидной мышцы (б; стрелки). В режиме STIR в бедре (в) и голени (г) МР-сигнал не изменен

Дополнительные методы визуализации мышц

Наряду с МРТ в последние годы активно внедряются другие инструментальные методы мышечной визуализации.

МР-спектроскопия — основана на определении концентрации различных веществ в тканях, что открывает но-

вые возможности для исследования мышц. С совершенствованием МР-сканнеров и появлением аппаратов с высоким магнитным полем метод становится более доступным. Использование МР-спектроскопии расширяет представления о процессах, происходящих в воспаленной мышце, а также улучшает дифференциальную диагностику мышечного воспаления и мышечного повреждения. В настоящее время проводится изучение клинического значения МР-спектроскопии при ИВМ. В небольшом исследовании Т.К. Subhawong и соавт. [15] продемонстрировано повышение содержания внутримышечного креатина у больных ИВМ с аномальным сигналом в режиме STIR. Интересно, что даже у больных ИВМ с нормальной МРТ-картиной было выявлено увеличение содержания внутримышечного креатина по сравнению с пациентами контрольной группы.

УЗИ мышц — может быть полезно у пациентов с ИВМ. Низкая стоимость и возможность проводить исследование непосредственно у постели больного являются значительным преимуществом УЗИ по сравнению с МРТ. Данные УЗИ также помогают идентифицировать пиомиозит (инфекционное поражение мышцы). У пациентов с СМВ с помощью МРТ было выявлено раннее вовлечение глубокого сгибателя пальцев кистей, но это нарушение можно определить и при УЗИ. Y. Noto и соавт. [16] наблюдали у большого процента пациентов с СМВ аномалию интенсивности УЗИ-сигнала по сравнению с пациентами с ПМ, ДМ или боковым амиотрофическим склерозом. Они также установили, что более высокая интенсивность эхосигнала от глубокого сгибателя пальцев по сравнению с локтевым сгибателем пальцев является очень чувствительным и специфическим признаком СМВ.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — этот метод редко используется при аутоиммунных заболеваниях. Тем не менее в ряде работ оценивалось место ПЭТ в диагностике ИВМ. Так, N. Pipitone и соавт. [17] у небольшой группы пациентов с ДМ и ПМ установили повышенное поглощение 18-фтордезоксиглюкозы (18-ФДГ) в мышцах по сравнению с пациентами контрольной группы. Однако авторы не проводили корреляции поглощения радиофармпрепарата с показателями МРТ, мышечной силой и уровнем КФК. S. Tanaka и соавт. [18] у 20 пациентов с ПМ и ДМ, которым до начала лечения была выполнена ПЭТ, выявили корреляцию уровня поглощения 18-ФДГ мышцами с уровнем мышечных ферментов и результатами мануального мышечного теста. Теоретически ПЭТ/КТ позволяет выполнить одновременно три важные задачи у пациента с ДМ/ПМ: подтвердить наличие мышечного воспаления; осуществить скрининг злокачественной опухоли и интерстициального заболевания легких; снизить количество тестов, которые пациент должен пройти. Но высокая стоимость исследования и значительная лучевая нагрузка ограничивают рутинное назначение данного обследования.

Заключение

МРТ мышц бедра и голени — современное неинвазивное исследование, с помощью которого можно оценить состояние мышц нижних конечностей в целом, в отличие от биопсии, при которой анализируется небольшой участок одной мышцы. МРТ позволяет дифференцировать воспа-

ОБЗОРЫ

лительные изменения в мышцах, типичные для ПМ и ДМ, от жирового замещения мышечной ткани, которое характерно преимущественно для ПКМД и СМВ, и проанализировать паттерн распределения мышечного повреждения. Кроме того, данные МРТ помогают принять решение о месте взятия биопсии (мышца должна иметь признаки повреждения, но не конечной стадии болезни, когда данные биопсии малоинформативны).

МРТ целесообразно назначать пациентам с прогрессирующей мышечной слабостью и увеличением уровня мышечных ферментов, при подтверждении первично-мышечного уровня поражения данными иЭМГ. Однако следует

иметь в виду, что усиление сигнала в режиме STIR может указывать не только на мышечное воспаление, но и на ишемические нарушения, последствия чрезмерной физической нагрузки.

Таким образом, МРТ мышц бедра и голени может занять важное место в инструментальной диагностике ИВМ. Однако, несмотря на все достоинства метода, только тщательная оценка клинических данных, динамики симптомов, паттерна распределения мышечной слабости, а также результатов лабораторного и инструментального обследования помогут правильно диагностировать заболевания из группы ИВМ.

ЛИТЕРАТУРА

- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Feb 20;292(8):403-7.
- Leclair V, Lundberg IE. New Myositis Classification Criteria —What We Have Learned Since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Mar 17;20(4):18. doi: 10.1007/s11926-018-0726-4.
- Michelle EH, Mammen AL. Myositis Mimics. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Oct; 17(10):63. doi: 10.1007/s11926-015-0541-0.
- Mammen AL. Which nonautoimmune myopathies are most frequently misdiagnosed as myositis? *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Nov; 29(6):618-622. doi: 10.1097/BOR.0000000000000441.
- Schiffenbauer A. Imaging: Seeing Muscle in New Ways. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Nov; 26(6):712-6. doi: 10.1097/BOR.0000000000000105.
- Влодавец ДО, Казаков ДО. Диагностические возможности МРТ мышц при нервно-мышечных заболеваниях. Неврологический журнал. 2014;(3):4-13. [Vlodavets DO, Kazakov DO. Diagnostic capabilities of MRI of muscles in neuromuscular diseases. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014;(3):4-13. (In Russ.)].
- Mercuri E, Pichiecchio A, Allsop J, et al. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present and future. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Feb;25(2):433-40.
- Huang ZG, Gao BX, Chen H1, et al. An efficacy analysis of whole-body magnetic resonance imaging in the diagnosis and follow-up of polymyositis and dermatomyositis. *PLoS One*. 2017 Jul 17;12(7):e0181069. doi: 10.1371/journal.pone.0181069. eCollection 2017.
- Miranda SS, Alvarenga D, Rodrigues JC, Shinjo SK. Different aspects of magnetic resonance imaging of muscles between dermatomyositis and polymyositis. *Rev Bras Reumatol*. 2014 Jul-Aug;54(4):295-300. doi: 10.1016/j.rbr.2014.04.004. Epub 2014 Aug 26.
- Del Grande F, Carrino JA, Del Grande M, Mammen AL, Christopher Stine L. Magnetic resonance imaging of inflammatory myopathies. *Top Magn Reson Imaging*. 2011 Apr;22(2):39-43. doi: 10.1097/RMR.0b013e31825b2c35.
- Ukichi T, Yoshida K, Matsushima S, et al. Magnetic Resonance Imaging of Skeletal Muscles in Patients with Dermatomyositis and Polymyositis: Novel and Distinctive Characteristic Findings [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(suppl 10):1999.
- Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Carrino JA, et al. Thigh muscle MRI in immune-mediated necrotising myopathy: extensive oedema, early muscle damage and role of anti-SRP autoantibodies as a marker of severity. *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):681-687. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210198. Epub 2016 Sep 20.
- Tasca G, Monforte M, De Fino C, et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in sporadic inclusion-body myositis. *Muscle Nerve*. 2015 Dec;52(6):956-62. doi: 10.1002/mus.24661. Epub 2015 Aug 31.
- Dobloug C, Garen T, Bitter H, et al. Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; data from a large and unselected Norwegian cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Aug;74(8):1551-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205127. Epub 2014 Apr 2.
- Subhawong TK, Wang X, Machado AJ, et al. 1H Magnetic resonance spectroscopy findings in idiopathic inflammatory myopathies at 3 T: feasibility and first results. *Invest Radiol*. 2013 Jul; 48(7): 509-16. doi: 10.1097/RLI.0b013e3182823562.
- Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, et al. Contrasting echogenicity in flexor digitorum profundus-flexor carpi ulnaris: a diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 2014 May;49(5):745-8. doi: 10.1002/mus.24056.
- Pipitone N, Versari A, Zuccoli G, Levrini G, Macchioni P, Bajocchi G, Salvarani C. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the assessment of myositis: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jul-Aug;30(4):570-3. Epub 2012 Aug 29.
- Tanaka S, Ikeda K, Uchiyama K, et al. [18F]FDG uptake in proximal muscles assessed by PET/CT reflects both global and local muscular inflammation and provides useful information in the management of patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1271-8. doi: 10.1093/rheumatology/ket112. Epub 2013 Mar 11.

Поступила 16.02.2019

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.

Радиоизотопная синовэктомия в лечении больных ревматоидным артритом

Балабанова Р.М., Олюнин Ю.А., Лиля А.М.

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

Системная терапия ревматоидного артрита (РА), включая базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты в ряде случаев не позволяет полностью подавить имеющиеся у больного воспалительные изменения суставов. Поэтому в комплексном лечении РА широко применяются локальные методы. Высокоэффективным средством локальной терапии является внутрисуставное введение ГК. Эти препараты могут использоваться в начале лечения, когда нужно быстро добиться клинического улучшения, а также на более поздних этапах при обострении артрита. Однако у части больных эффект внутрисуставного введения ГК бывает непродолжительным и благоприятный результат может быть получен при использовании локальной лучевой терапии. Она основана на мощном облучении воспаленной синовиальной оболочки, которое обеспечивается за счет внутрисуставного введения коллоидного раствора радиоактивного изотопа. Ранее в России для лечения РА с хорошим эффектом применяли коллоидное золото-198. Однако в 90-е годы его производство в нашей стране было прекращено, и долгое время препараты для радиоизотопной синовэктомии были недоступны.

Недавно в России был разработан отечественный генератор вольфрам-188/рений-188, что позволяет получать рений-188 непосредственно в клинике. В доклинических исследованиях показано, что при внутрисуставном введении достигается хорошая фиксация препарата в коленном суставе при незначительном его накоплении в печени и других нецелевых органах и тканях. Внедрение препарата в рутинную клиническую практику может способствовать существенному повышению эффективности лечения больных с хроническими артритами.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; локальная лучевая терапия; радиоизотопная синовэктомия; радиокolloид; синовиальная оболочка.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova@irramn.ru

Для ссылки: Балабанова РМ, Олюнин ЮА, Лилля АМ. Радиоизотопная синовэктомия в лечении больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2019;13(1):101–107.

Radioisotope synovectomy in the treatment of patients with rheumatoid arthritis

Balabanova R.M., Olyunin Yu.A., Lila A.M.

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

In a number of cases, systemic therapy for rheumatoid arthritis (RA), including disease-modifying anti-rheumatic drugs, biological agents, glucocorticoids (GCs), and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, fails to completely suppress joint inflammatory changes in the patients. Therefore, local methods are widely used in the combination therapy of RA. Intra-articular injection of hyaluronic acid (HA) is a highly local treatment modality. HA can be used as initial therapy when it is necessary to achieve rapid clinical improvement, or at a later stage of the disease, in exacerbation of arthritis. However, in some patients the effect of intra-articular HA can be short-lasting, and a favorable result can be obtained with local radiotherapy. It is based on powerful irradiation of the inflamed synovium, which is provided by intra-articular injection of radioactive isotope colloids. In Russia, RA was successfully treated with colloidal Au-198, but its production was ceased in the 1990s, and agents for radioisotope synovectomy have been long unavailable.

Tungsten-188/Rhenium-188 generator has been recently designed in Russia, which allows Rhenium-188 to be obtained in clinics. Preclinical trials have shown that intra-articular injection ensures good fixation of the drug in the knee joint with its insignificant accumulation in the liver and other non-target organs and tissues. Introduction of this drug into routine clinical practice can markedly improve the efficiency of treatment in patients with chronic arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis; local radiotherapy; radioisotope synovectomy; radiocolloid; synovium.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova RM, Olyunin YuA, Lila AM. Radioisotope synovectomy in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):101–107.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-101-107

Согласно современным рекомендациям по ведению больных ревматоидным артритом (РА), лечение заболевания должно обеспечивать стойкую ремиссию или низкую воспалительную активность [1]. Ведущую роль в развитии РА играет системный аутоиммунный процесс, способствующий

развитию хронических воспалительных изменений с поражением опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [2]. Поэтому основой лечения РА является применение базисных противовоспалительных препаратов, подавляющих патологическую активность иммунной системы [3].

У многих пациентов своевременное назначение современных противоревматических препаратов с последующим регулярным наблюдением и коррекцией терапии по принципу лечения до достижения цели позволяет эффективно контролировать воспалительный процесс [4]. Однако снижение активности РА, которое происходит на фоне такой терапии, далеко не всегда сопровождается полным исчезновением явлений артрита. Зачастую, несмотря на существенное уменьшение числа воспаленных суставов, в некоторых из них синовит остается резистентным к системной терапии, что позволяет говорить об относительной автономности развития артрита в разных суставах [5].

Такая автономность может определяться прежде всего особенностями патологических изменений синовиальной оболочки (СО). В норме она представлена тонким слоем ткани с небольшим количеством сосудов и низким содержанием клеточных элементов, среди которых преобладают макрофаги и фибробластоподобные синовиоциты [6]. Развитие хронического синовита сопровождается гиперплазией синовиальной ткани. При этом толщина покровного слоя, состоящего в норме из 1–3 слоев клеток, может увеличиваться до 10–12 слоев. В подпокровном слое формируются воспалительные инфильтраты, в состав которых входят клетки врожденного (макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, естественные киллеры) и адаптивного (Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки) иммунитета [7].

Макрофаги составляют большинство клеток врожденного иммунитета в синовии больных РА и являются важными регуляторами развивающегося здесь патологического процесса [8]. Экспрессия CD68+ макрофагами подпокровного слоя коррелировала с активностью РА, определявшейся по DAS28, и некоторые авторы считают ее наиболее надежным синовиальным биомаркером, отражающим ответ на лечение при РА [9]. Т- и В-лимфоциты в СО при РА могут быть распределены среди других клеточных элементов или входят в состав лимфоидных агрегатов [10]. Крупные лимфоидные агрегаты ассоциируются с более высокой активностью РА, чем диффузная инфильтрация. В составе инфильтратов определяются различные субпопуляции Т-клеток, включая Т-хелперы 1, естественные киллеры, регуляторные Т-клетки и Т-хелперы 17.

В СО, полученной на очень ранней стадии РА, выявляются Т-клеточные клоны, содержащие большое число аутореактивных клеток [11]. По мере прогрессирования болезни эти клоны замещаются мигрирующими в синовию поликлональными Т-клетками памяти. При этом содержащиеся здесь регуляторные Т-клетки не оказывают достаточного влияния на развивающийся патологический процесс, что может быть обусловлено нарушением их функции. Заметную роль в развитии хронического синовита играют синовиальные фибробласты, которые секретируют значительное количество интерлейкина (ИЛ) 6. В совокупности с такими факторами, как BAFF и APRIL, ИЛ6 создает благоприятные условия для выживания В-клеток, которые присутствуют в СО на всех стадиях болезни, обеспечивая выработку характерных для РА аутоантител, включая ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Важнейшим компонентом патологического процесса является ангиогенез, опосредующий формирование сосудистой сети. Ангиогенез контролируется факторами роста и провоспалительными цитокинами. Ключевым его регуля-

тором считается сосудистый эндотелиальный фактор роста, который на ранней стадии сосудистого морфогенеза стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток [12]. Рост и созревание кровеносных сосудов происходят с участием ряда других соединений, включая ангиотензин 1 и 2, фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, фактор некроза опухоли α , ИЛ1 и ИЛ8. Новообразование кровеносных сосудов обеспечивает миграцию воспалительных клеток в очаг поражения. В результате таких изменений СО фактически превращается в особый орган иммуногенеза, поддерживающий хроническое течение локального воспалительного процесса.

Системная противоревматическая терапия включает базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты, но в ряде случаев такая терапия не позволяет полностью подавить имеющиеся у больного явления артрита [13]. Поэтому в комплексном лечении РА широко применяются локальные методы. Высокоэффективным средством локальной терапии является внутрисуставное введение ГК. Эти препараты могут использоваться в начале лечения, когда нужно быстро добиться клинического улучшения, а также на более поздних этапах при обострении артрита. Эффект ГК опосредуется геномными и негеномными механизмами.

Классический геномный путь реализуется за счет взаимодействия препарата с цитозольным ГК-рецептором (ЦГКр) [14]. При этом ГК, пройдя через мембрану клетки, связывается с ЦГКр, образуя в цитоплазме мультипротеиновый комплекс. После активации комплекс ГК-ЦГКр попадает в ядро и связывается с ДНК. Результатом такого взаимодействия является повышение выработки противовоспалительных и регуляторных белков. Этот процесс получил название трансактивации. Кроме того, активированный комплекс ГК-ЦГКр может также подавлять синтез провоспалительных медиаторов за счет прямого и непрямого взаимодействия с факторами транскрипции или конкуренции с ядерными коактиваторами. Такой эффект обозначается как трансдепрессия.

ГК также действуют посредством негеномных механизмов. К ним относятся ЦГКр-зависимые процессы, в которых участвуют белки, высвобождающиеся из мультибелкового комплекса, после того как ГК связывается с ЦГКр, реакции, обусловленные взаимодействием ГК с ГК-рецепторами клеточной мембраны, а также неспецифические эффекты, возникающие в результате воздействия ГК на клеточную мембрану. ГК вводятся в сустав в виде плохо растворимых микрокристаллов, при этом в полости сустава создается депо, из которого постепенно высвобождается активный препарат [15]. Данная лекарственная форма обеспечивает длительное воздействие ГК на очаг воспаления. Во многих случаях после такой процедуры наблюдается продолжительное клиническое улучшение, что позволяет ограничить применение системной терапии.

В то же время у части больных эффект внутрисуставного введения ГК бывает непродолжительным и благоприятный результат может быть получен при использовании локальной лучевой терапии. Она основана на мощном облучении воспаленной синовии при внутрисуставном введении коллоидного раствора радиоактивного изотопа [16]. Многие авторы считают этот метод эквивалентом хирургическо-

го удаления СО, и в литературе прочно утвердился термин «радиоизотопная синовэктомия» (РСЭ). Однако лучевое повреждение синовию отличается по своим последствиям от механического ее удаления. Так, при хирургическом лечении почти на всей площади капсулы сустава воспаленная ткань полностью удаляется, после чего начинается ее регенерация. Уже через 2 мес после операции во вновь сформировавшейся синовию нередко можно обнаружить признаки воспаления [17].

Для локальной лучевой терапии используется коллоидный раствор радиоактивного изотопа, который вводится в полость воспаленного сустава. Частицы радиоколлоида фагоцитируются синовиоцитами и могут быть обнаружены при микроскопическом исследовании в цитоплазме клеток СО [18]. Радиоактивный материал гомогенно распределяется в ее покровном слое. Благодаря такому избирательному накоплению препарата в зоне поражения обеспечивается интенсивное лучевое воздействие на клеточные элементы, участвующие в развитии хронического воспалительного процесса и расположенные в непосредственной близости от скопления радиоактивного материала. Непосредственным результатом облучения синовиальной оболочки является развитие лучевого синовита. Через 2 нед после внутрисуставного введения микросфер рения-188 в синовию отмечалось формирование воспалительного инфильтрата, содержащего плазматические клетки, гистиоциты и фибробласты [19]. Наряду с этим развиваются окклюзия множества капилляров синовиальных ворсин и очаговая пролиферация покровного слоя синовиоцитов. Через 4 нед воспалительные изменения уменьшаются, возрастает количество фиброцитов и коллагеновых волокон, в толще синовию видны микрочастицы коллоидного раствора. Через 12 нед клеточная инфильтрация субсиновиального слоя значительно уменьшается, наблюдаются фиброзированные сосуды и увеличение количества интерстициальной фиброзной ткани. Определяется частичная регенерация разрушенного покровного слоя. Через 24 нед можно видеть нарастание субсиновиального склероза и процесс регенерации покровного слоя синовию. В то же время суставной хрящ остается интактным.

Аналогичный результат был зафиксирован при внутрисуставном введении коллоидного раствора иттрия-90. Через 2 нед после инъекции в СО выявлялись круглоклеточные инфильтраты, состоящие из плазматических клеток, гистиоцитов и фибробластов [20]. Наблюдалась также тромботическая окклюзия многих капилляров синовиальных ворсин. Позднее воспалительный процесс быстро стихал, увеличивалось число фибробластов, развивались фиброзные изменения субсиновиального слоя и сосудов синовию. Окклюзия капилляров СО и фиброз субсиновиального слоя могут затруднять миграцию воспалительных клеток и уменьшать поступление провоспалительных факторов в очаг поражения.

Динамика морфологических изменений СО, наблюдавшаяся в эксперименте, хорошо согласуется с изменениями клинической симптоматики у пациентов, которым проводилась РСЭ. Вскоре после введения радиофармпрепарата в коленные суставы с хроническим артритом может отмечаться усиление локального дискомфорта, связанное с развитием лучевого синовита. У некоторых пациентов увеличиваются экссудативные изменения пораженных суставов [21]. Позднее обострение стихает и наблюдается существенное уменьшение симптомов хронического артрита, которое со-

четається с уменьшением толщины синовию по данным инструментального исследования. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) через год после РСЭ наблюдалось уменьшение толщины СО в среднем на 42%, и эта динамика сопровождалась отчетливым клиническим улучшением [22].

В настоящее время частота использования РСЭ в клинической практике разных стран резко различается, что может быть связано как с доступностью метода, так и с традициями национальной ревматологической службы. В Великобритании, по данным Британского общества ядерной медицины, за год выполняется около 100 процедур РСЭ, тогда как в Германии — 40–60 тыс. [23]. Неоднозначное отношение к данному методу может быть связано с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) его эффективности, соответствующих требованиям доказательной медицины. Так, L.L. Heuft-Dorenbosch и соавт. [24] при подготовке систематического обзора 297 публикаций на эту тему смогли выбрать лишь 7 работ, соответствующих критериям РКИ. Из этих 7 публикаций 5 исключены из анализа по другим причинам (некорректный набор больных, недостаточно подробное изложение данных и т. д.). В итоге авторы остановили свой выбор лишь на 2 работах, но в одной из них использовалась слишком маленькая доза радиоколлоида, а в другой сопоставлялись результаты введения триамцинолона гексацетонида в 14 и иттрия-90 в 11 коленных суставов. На этом материале не было выявлено преимуществ РСЭ по сравнению с внутрисуставным введением ГК. Однако слишком маленький объем выборки не позволяет сделать сколько-нибудь достоверное заключение об эффективности метода.

Между тем в публикациях, посвященных наблюдательным исследованиям, анализируются тысячи больных, которым проводилась РСЭ. Так, E. Kresnik и соавт. [25] в метаанализе обобщили данные о РСЭ 2190 суставов: благоприятный эффект зафиксирован в среднем в 72,5±17,0% случаев. При РА РСЭ была эффективна в среднем у 66,7±15,4% больных. Она давала более благоприятный результат при минимальных или умеренно выраженных рентгенологических изменениях суставов. K. Liepe [26] представил результаты РСЭ 577 суставов у 137 больных РА: иттрий-90 вводили в коленные суставы в дозе 185 МБк (n=58), в голеностопные, лучезапястные и плечевые суставы — в дозе 74–111 МБк. Для лечения суставов кистей и стоп использовали рений-186 в дозе 15–37 МБк. Эффект оценивали как отличный (симптомы отсутствуют), хороший (значительное уменьшение симптомов), удовлетворительный (небольшое улучшение) или неудовлетворительный (улучшение отсутствует). Отличный и хороший ответ был получен при лечении 57% коленных, 63% плечевых, 60% лучезапястных, 64% голеностопных и 53–55% мелких суставов кистей и стоп. Припухлость суставов и преходящее усиление боли после введения изотопа были зафиксированы в 7% случаев. Эти явления разрешались в течение месяца после процедуры.

R. Jacob и соавт. [27] опубликовали результаты лечения 38 коленных суставов у 38 пациентов с хроническими артритами (РА, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом). РА был у 18 из них. Авторы вводили иттрий-90 в дозе 370 МБк. Максимальный ответ зафиксирован в течение 18 мес после РСЭ. У 10 пациентов он был расценен как отличный, у 9 — как очень хороший, у 11 — как хо-

роший. У 8 больных лечение было неэффективным. Через 3 года эффект сохранялся в 68% случаев. Y. Wong и соавт. [28] проводили локальную лучевую терапию иттрием-90 167 крупных и средних суставов у 119 больных, в том числе 83 суставов у больных РА и псориатическим артритом. Удовлетворительный результат РСЭ при этих заболеваниях был получен в 56–60% случаев.

R. Gamp [29], применявший эрбий-169 для лечения мелких суставов, получил благоприятные результаты в 70% случаев после введения радиоколлоида в пястно-фаланговые суставы и в 54% после РСЭ проксимальных межфаланговых суставов. A. Kahan и соавт. [30] оценивали эффективность эрбия-169 в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у больных РА, которые ранее без эффекта получали инъекции ГК в суставы кистей. Через 6 мес после введения радиоколлоида уменьшение боли и припухлости достигнуто соответственно в 92 и 82% случаев, увеличение подвижности суставов — в 64%, а при использовании плацебо — соответственно в 72, 53 и 42% случаев.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации ядерной медицины, показанием для РСЭ является недостаточная эффективность 6-месячной системной терапии или как минимум однократного внутрисуставного введения ГК [31]. Немецкое общество ядерной медицины считает основным показанием для РСЭ хронический синовит с рецидивирующими экссудативными изменениями суставов у больных РА, спондилоартритами, остеоартритом, микрокристаллическими артритами, виллонодулярным синовитом и артропатиями при гемофилии. Немецкое ревматологическое общество предлагает использовать рений-186 или иттрий-90 для введения в крупные или средние суставы при наличии рецидивирующих экссудативных изменений [32]. Для введения в мелкие суставы кистей и стоп рекомендован эрбий-169.

Перед РСЭ, помимо клинического обследования, целесообразно провести УЗИ суставов. Наличие разорвавшейся кисты Бейкера является противопоказанием для РСЭ. В то же время неразорвавшаяся киста не считается препятствием для выполнения данной процедуры. Введение радиофармпрепаратов в плечевой сустав противопоказано при наличии тяжелого повреждения вращательной манжеты плеча.

В некоторых случаях для уточнения характера суставной патологии требуется рентгенография или МРТ.

Из сустава радиоколлоид выводится частично по лимфатическим сосудам. Иммобилизация сустава в течение 48 ч после процедуры позволяет минимизировать потерю препарата и облучение лимфатических узлов. В течение 4 сут после РСЭ больному показано амбулаторное наблюдение в связи с возможностью развития неблагоприятных реакций (преходящее усиление артралгий, лихорадочные реакции, отек тканей). Эффект лечения можно оценить через 4–6 мес после процедуры. Через 6 мес решается вопрос о целесообразности повторения РСЭ. Результат РСЭ во многом может зависеть от характера распределения изотопа. Гомогенное распределение препарата способствует адекватному облучению СО и более благоприятному эффекту. При этом доля синовиальной ткани, которая подвергается эффективному облучению, может варьироваться в зависимости от степени ее утолщения, конфигурации поверхности, величины сустава, количества введенного изотопа, энергии его излучения и периода полураспада.

Идеальный изотоп для РСЭ должен обеспечивать β -излучение при минимальном фоновом β -излучении или без него, иметь короткий период полураспада, высокую химическую чистоту при отсутствии токсических свойств, быть полностью биоразлагаемым и иметь приемлемое соотношение стоимости и эффективности [33]. Возможность эффективного лучевого воздействия на клеточные элементы, находящиеся в очаге хронического воспаления, зависит от способности изотопа создавать достаточную поглощенную дозу ионизирующей радиации в пределах пораженной ткани. Поэтому выбор конкретного препарата базируется в первую очередь на ожидаемых значениях толщины и объема СО воспаленного сустава. При этом ключевое значение имеет энергия β -частиц радиофармпрепарата, определяющая профиль поглощенной дозы целевой ткани. Она определяет глубину проникновения β -излучения и его терапевтический диапазон (расстояние от источника излучения, на котором поглощается 90% энергии). В табл. 1 приведена характеристика радиоактивных изотопов, применявшихся для РСЭ.

Таблица 1. Характеристика радионуклидов, применявшихся для РСЭ

Радионуклид	Максимальная энергия β -излучения, МэВ	Период полураспада	Пробег β -частиц, мм максимальный	минимальный	Терапевтический интервал
Иттрий-90	2,25	2,7 сут	11	3,6	2,8
Рений-186	1,07	3,7 сут	3,6	1,2	1,0
Фосфор-32	1,71	14,4 сут	7,9	2,6	2,2
Диспрозий-165	1,28	2,3 ч	5,6	1,4	1,3
Золото-198	0,962	2,7 сут	3,9	0,8	0,9
Гольмий-166	1,85	1,13 сут	8,7	2,2	2,1
Самарий-153	0,263	1,93 сут	3,1	0,7	0,7
Рений-188	2,12	17 ч	10	3,1	2,1
Эрбий-169	0,34	9,4 сут	1,0	0,3	0,24
Лютеций-177	0,5	6,73 сут	2,0	0,67	0,6

ОБЗОРЫ

Таблица 2. Выбор препарата и необходимой дозы при лечении разных суставов

Изотоп	Целевой сустав	Вводимая активность, МБк	Размер частиц, нм
Иттрий-90	Коленный	185	10–100
Рений-186	Тазобедренный, плечевой, локтевой, лучезапястный и голеностопный	74–185	5–10
Фосфор-32	Коленный, локтевой, голеностопный	11–74	500–2000
Диспрозий-165	Коленный, тазобедренный, голеностопный	10 000–11 000	3000–8000
Золото-198	Коленный	185	3000
Гольмий-166	Коленный	1110	1200–12 000
Самарий-153	Коленный	555	1600–2200
Рений-188	Коленный	555–925	500–1000
Эрбий-169	Мелкие суставы кистей и стоп	37	10
Лютеций-177	Локтевые суставы	333	1700

Для выбора соответствующего препарата суставы подразделяют на три категории: мелкие (например, суставы кистей), средние (лучезапястные, локтевые) и крупные (коленные, тазобедренные). Обычно для лечения мелких суставов используется коллоидный цитрат эрбия-169. Максимальная энергия данного изотопа обеспечивает наилучшее проникновение его β -частиц в СО на глубину до 1,0 мм. Радиоколлоид гольмия-166 также применяется для лечения мелких суставов. Иттрий-90, имеющий самый широкий терапевтический диапазон, обычно вводится в крупные суставы. Рений-186 чаще используется для РСЭ средних суставов (табл. 2).

Следует отметить, что радиоколлоид может вводиться одновременно в несколько суставов, например в лучезапястные суставы, пястно-фаланговые и межфаланговые суставы кистей. Однако общая активность введенного одномоментно изотопа для взрослых не должна превышать 400 МБк. Суммарная активность, которую пациент получает в течение года, должна быть не более 750 МБк [34]. РСЭ может выполняться повторно, но при этом количество вводимого препарата уменьшают [35]. Например, при первой РСЭ в коленный сустав обычно вводят 185 МБк иттрия-90. При необходимости его можно ввести повторно в количестве 111 МБк. Изотопы, применяемые для РСЭ, обычно используются в форме коллоидных растворов. Размер их частиц должен быть достаточно мал, чтобы обеспечить возможность фагоцитоза, и достаточно велик, чтобы минимизировать утечку препарата из полости сустава по лимфатическим сосудам. В этом случае доза облучения нецелевых тканей будет незначительной.

Ранее в России для лечения РА с хорошим эффектом применяли коллоидное золото-198 [36]. Однако наличие у данного изотопа фонового γ -излучения повышало риск облучения медицинского персонала и требовало пребывания пациентов в специальных условиях. В 90-е годы его производство в России было прекращено, и долгое время радиофармпрепараты для РСЭ были недоступны. Недавно в России был разработан отечественный генера-

тор вольфрам-188/рений-188, что позволяет получать рений-188 непосредственно в клинике. В настоящее время за рубежом для РСЭ в основном применяются радиофармпрепараты, которые производятся на ядерных реакторах, их доставляют в клиники по предварительным заказам. Из-за быстрого периода полураспада эти препараты нельзя долго хранить, что осложняет возможность их использования.

Генератор вольфрам-188/рений-188 после поступления в лечебное учреждение может быть использован в течение нескольких месяцев для приготовления радиофармпрепарата для конкретного больного. Свойства рения-188 позволяют проводить РСЭ суставов средних и крупных размеров, включая коленные, тазобедренные, голеностопные, локтевые. [37]. Можно визуализировать его локализацию с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, оценивать накопление в ткани и рассчитывать поглощенную дозу, а также проводить дозиметрическое планирование [38].

В настоящее время Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба (Обнинск) координирует разработку двух оригинальных препаратов для РСЭ на основе рения-188. Это изотоп, адсорбированный на микросферах альбумина с размером частиц 5–10 мкм, и коллоидный раствор. В доклинических исследованиях показано, что при внутрисуставном введении достигается хорошая фиксация препаратов в коленном суставе при незначительном его накоплении в печени и других нецелевых органах и тканях. В эксперименте через 21 сут после введения изотопа отмечалось подавление синовита [39].

Отсутствие доступных радиофармпрепаратов для РСЭ в России является препятствием для ее использования в клинической практике. Развитие этого метода в нашей стране позволит проводить лечение, сегодня доступное только за рубежом. Необходима кооперация радиологов и ревматологов для проведения исследований эффективности рения-188 у пациентов с рецидивирующими синовитами, не поддающимися стандартной медикаментозной терапии.

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.]
2. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
3. Насонов ЕЛ. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):138-50. [Nasonov EL. The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):138-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-138-150
4. Котовская МА, Никишина НЮ, Олюнин ЮА. Стратегия снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в стадии ремиссии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):99-106. [Kotovskaya MA, Nikishina NYu, Olyunin YuA. Strategy for dose reduction and discontinuation of biological agents in rheumatoid arthritis remission. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):99-106. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-99-106
5. Котовская МА, Никишина НЮ, Олюнин ЮА. Персонализированная медицина: предикторы эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2017;11(2):4-17. [Kotovskaya MA, Nikishina NYu, Olyunin YuA. Personalized medicine: Predictors for the efficiency of biological agent therapy for rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):4-17. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-4-17
6. De Hair MJ, van de Sande MG, Ramwadhoebe TH, et al. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Mar;66(3):513-22. doi: 10.1002/art.38273
7. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22; 388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
8. Mulherin D, Fitzgerald O, Bresnihan B. Synovial tissue macrophage populations and articular damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996 Jan;39(1):115-24.
9. Bresnihan B, Pontifex E, Thurlings RM, et al. Synovial tissue sublining CD68 expression is a biomarker of therapeutic response in rheumatoid arthritis clinical trials: consistency across centers. *J Rheumatol*. 2009 Aug;36(8):1800-2. doi: 10.3899/jrheum.090348.
10. Canete JD, Celis R, Moll C, et al. Clinical significance of synovial lymphoid neogenesis and its reversal after anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):751-6. doi: 10.1136/ard.2008.089284.
11. Klarenbeek PL, de Hair MJ, Doorenspleet ME, et al. Inflamed target tissue provides a specific niche for highly expanded T-cell clones in early human autoimmune disease. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):1088-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200612
12. Fearon U, Grioso K, Fraser A, et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Feb;30(2):260-8
13. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607-14. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
14. Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Oct;4(10):525-33. doi: 10.1038/ncprheum0898
15. Олюнин ЮА. Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2015;9(1):78-83. [Olyunin YuA. Intra-articular drug injections in the combination treatment of rheumatic diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):78-83. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-78-83
16. Liepe K, Крылов ВВ. Радиосиновиортез в лечении воспалительных заболеваний суставов. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):714-20. [Liepe K, Krylov VV. Radiosynoviorthesis in therapy for inflammatory joint disorders. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):714-20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-714-20
17. Ostergaard M, Ejbjerg B, Stoltzenberg M, et al. Quantitative magnetic resonance imaging as marker of synovial membrane regeneration and recurrence of synovitis after arthroscopic knee joint synovectomy: a one year follow up study. *Ann Rheum Dis*. 2001 Mar; 60(3):233-6
18. Webb FW, Lowe J, Bluestone R. Uptake of colloidal radioactive yttrium by synovial membrane. *Ann Rheum Dis*. 1969 May;28(3):300-2.
19. Wang SJ, Lin WY, Chen MN, et al. Histologic study of effects of radiation synovectomy with Rhenium-188 microsphere. *Nucl Med Biol*. 2001 Aug;28(6):727-32.
20. Pavelka K, Meier-Ruge W, Müller W, Fridrich R. Histological study of effects of colloidal 90 yttrium on knee joint tissues of rabbits. *Ann Rheum Dis*. 1975 Feb;34(1):64-9
21. Sledge CB, Zuckerman JD, Zalutsky MR, et al. Treatment of rheumatoid synovitis of the knee with intraarticular injection of dysprosium 165-ferric hydroxide macroaggregates. *Arthritis Rheum*. 1986 Feb;29(2):153-9
22. Pirich C, Schwameis E, Bernecker P, et al. Influence of radiation synovectomy on articular cartilage, synovial thickness and enhancement as evidenced by MRI in patients with chronic synovitis. *J Nucl Med*. 1999 Aug;40(8):1277-84
23. Merashli M, Al-Nahhas A, Jawad AS. Yttrium-90 radiation synovectomy revisited. *Nucl Med Commun*. 2016 Jan;37(1):99-100. doi: 10.1097/MNM.0000000000000408
24. Heuft-Dorenbosch LL, de Vet HC, van der Linden S. Yttrium radiosynoviorthesis in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2000 Aug;59(8):583-6.
25. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, et al. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: a meta-analysis including 2190 treated joints. *Nucl Med Commun*. 2002 Jul;23(7):683-8
26. Liepe K. Efficacy of radiosynovectomy in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2012 Oct; 32(10):3219-24
27. Jacob R, Smith T, Prakasha B, Joannides T. Yttrium-90 synovectomy in the management of chronic knee arthritis: a single institution experience. *Rheumatol Int*. 2003 Sep;23(5):216-20.
28. Wong Y, Cherk MH, Powell A, et al. Efficacy of yttrium-90 synovectomy across a spectrum of arthropathies in an era of improved disease modifying drugs and treatment protocols. *Int J Rheum Dis*. 2014 Jan; 17(1):78-83. doi: 10.1111/1756-185X.12182.
29. Gamp R. Die Radiosynoviorthese im Handbereich. *Akt Rheumatol*. 1995;(8):165-7
30. Kahan A, Mødder G, Menkes CJ, et al. 169 Erbium-citrate synoviorthesis after failure of local corticosteroid injections to treat rheumatoid arthritis-affected finger joints. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Nov-Dec;22(6):722-6

О Б З О Р Ы

31. Clunie G, Fischer M; EANM. EANM procedure guidelines for radiosynovectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Mar; 30(3):BP12-6
32. Beil FT, Rüther W. Indikationen und Kontraindikationen zur Radiosynoviorthese. *Z Rheumatol*. 2015 Nov;74(9):780-5. doi: 10.1007/s00393-015-1627-9
33. Ahmad I, Nisar H. Dosimetry perspectives in radiation synovectomy. *Phys Med*. 2018 Mar;47:64-72. doi: 10.1016/j.ejmp. 2018.02.015
34. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Kobylecka M. Radionuclide synovectomy - essentials for rheumatologists. *Reumatologia*. 2016;54(3):108-16. doi: 10.5114/reum.2016. 61210
35. Mäkelä OT, Lammi MJ, Uusitalo H, et al. Analysis of lapine cartilage matrix after radiosynovectomy with holmium-166 ferric hydroxide macroaggregate. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jan;62(1):43-9
36. Олюнин ЮА, Балабанова РМ, Дроздовский БЯ, Иконников АИ. Радиоизотопная синовэктомия в комплексном лечении ревматоидного артрита. *Терапевтический архив*. 1989;(5):58-62. [Olyunin YuA, Balabanova RM, Drozdovskii BYa, Ikonnikov AI. Radioisotopic synovectomy in the complex treatment of rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1989;(5): 58-62. (In Russ.)].
37. Lee EB, Shin KC, Lee YJ, et al. 188Re-tin-colloid as a new therapeutic agent for rheumatoid arthritis. *Nucl Med Commun*. 2003 Jun;24(6):689-96
38. Зверев АВ, Крылов ВВ, Ханов АГ и др. Радиосиновэктомия — метод лечения воспалительных заболеваний суставов с помощью изотопов. *Русский медицинский журнал*. 2017;(1):36-41. [Zverev AV, Krylov VV, Khanov AG, et al. Radiosynovectomy is a method of treating inflammatory diseases of the joints using isotopes. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017;(1): 36-41. (In Russ.)].
39. Зверев АВ, Клементьева ОЕ, Жукова МВ и др. Доклиническая оценка терапевтического потенциала лекарственного препарата на основе микросфер альбумина 5–10 мкм с рением-188. *Русский медицинский журнал*. 2018;(10):1-5. [Zverev AV, Klement'eva OE, Zhukova MV, et al. Preclinical assessment of therapeutic potential of the drug based on albumin microspheres 5-10 µm with rhenium-188. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2018;(10):1-5. (In Russ.)].

Поступила 1.11.2018

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.

Насколько эффективна «средняя терапевтическая доза» нестероидного противовоспалительного препарата при остеоартрите?

Каратеев А.Е.

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

Международное многоцентровое исследование PRECISION, посвященное оценке кардиоваскулярной безопасности цефекоксиба, напроксена и ибупрофена, находится под пристальным вниманием критиков. Одно из замечаний, которое высказывается в отношении этого исследования — применение относительно низкой дозы цефекоксиба (в среднем чуть выше 200 мг/сут), которая, по мнению ряда экспертов, может быть недостаточно эффективной. Однако так ли это на самом деле?

В настоящем обзоре приведены данные многочисленных международных исследований, посвященных лечению остеоартрита (ОА), в которых цефекоксид в дозе 200 мг/сут сравнивали с парацетамолом 4000 мг/сут, опиоидами, диклофенаком 100–150 мг/сут, напроксеном 1000 мг/сут, ибупрофеном 2400 мг/сут, медленно действующими противовоспалительными средствами (глюкозамин, хондроитин и их комбинация). Практически во всех этих работах показано хорошее и быстрое анальгетическое действие цефекоксида 200 мг, не уступающее таковому препаратов контроля или превышающее его. Цефекоксид 200 мг/сут позволял контролировать боль при ОА на протяжении многих месяцев и препятствовать развитию рецидивов этого заболевания. Низкий риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, подтвержденный исследованием PRECISION, делает цефекоксид 200 мг/сут средством выбора для длительной терапии ОА, в том числе у больных с серьезным коморбидным фоном.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; цефекоксид; эффективность; осложнения; кардиоваскулярный риск; желудочно-кишечный тракт; остеоартрит.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Насколько эффективна «средняя терапевтическая доза» нестероидного противовоспалительного препарата при остеоартрите? Современная ревматология. 2019;13(1):108–113.

How effective is the average therapeutic dose of a nonsteroidal anti-inflammatory drug in osteoarthritis?

Karateev A.E.

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

The international multicenter PRECISION study evaluating the cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, and ibuprofen is under close scrutiny by critics. One of the criticisms about this study was that the use of relatively low dose (on average just above 200 mg/day) may not be effective enough. But is it really so?

This review gives data from numerous international studies dealing with the treatment of osteoarthritis (OA), in which celecoxib 200 mg/day is compared with paracetamol 4000 mg/day, diclofenac 100–150 mg/day, naproxen 1000 mg/day, ibuprofen 2400 mg/day and slow-acting anti-rheumatic drugs (glucosamine, chondroitin, and their combination). Almost all studies demonstrate that celecoxib 200 mg has a good and rapid analgesic effect that is not inferior to or exceed that of the reference drugs.

Celecoxib 200 mg/day could relieve pain in OA for many months and prevent disease recurrences. The low risk of gastrointestinal and cardiovascular complications, which has been confirmed by the PRECISION study, makes celecoxib 200 mg/day the drug of choice for long-term OA therapy, including in patients with serious comorbid conditions.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; celecoxib; efficacy; complications; cardiovascular risk; gastrointestinal tract; osteoarthritis.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. How effective is the average therapeutic dose of a nonsteroidal anti-inflammatory drug in osteoarthritis? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):108–113.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-108-113

Недавняя публикация данных исследования PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen) [1] вызвала большую дискуссию на страницах мировой медицинской прессы [2–4]. Причем дискуссия эта была столь острой и шумной, что ее

отголоски коснулись и российской научной литературы, вызвав появление нескольких статей критического толка [5, 6]. Следует напомнить, что рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) PRECISION имело целью сравнение частоты осложнений со стороны сердечно-сосуди-

стой системы (ССС) при длительном использовании трех нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — целекоксиба, напроксена и ибупрофена — у 24 081 больного остеоартритом (ОА) и ревматоидным артритом, исходно имевшего высокий кардиоваскулярный риск. В ходе этого продолжительного испытания (срок активного наблюдения 20,3+16,0 мес) было показано преимущество целекоксиба по безопасности. Суммарное число кардиоваскулярных осложнений у больных, получавших этот препарат, не превышало число аналогичных осложнений на фоне приема напроксена и ибупрофена. Так, летальный исход вследствие патологии СССР отмечен у 0,8; 1,1 и 1,0% больных; нефатальный инфаркт миокарда — у 0,9; 0,7 и 0,7%; нефатальный инсульт — у 0,6; 0,7 и 0,7%. Но при этом общее число серьезных нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) было достоверно меньше при терапии целекоксибом, чем на фоне приема напроксена и ибупрофена: 1,1; 1,5 и 1,6% соответственно [1]. Еще большей оказалась разница в отношении патологии верхних отделов ЖКТ (так называемые Clinical Significant Gastrointestinal Event, CSGIE — кровотечения, обструкция, перфорации или клинически выраженные язвы): 0,34; 0,74 и 0,66% соответственно ($p < 0,001$). Это особенно важно, поскольку все больные получали гастропротективную терапию ингибиторами протонной помпы (эзомепразол) [7].

Одной из проблем PRECISION, на которую указывают практически все его критики, является несоответствие доз сравниваемых препаратов [2–6]. Согласно плану исследования, доза НПВП могла варьироваться в широких пределах и подбиралась лечащим врачом по собственному усмотрению, в зависимости от клинической ситуации и существующих национальных рекомендаций по лечению ОА и РА. В итоге средняя суточная доза целекоксиба, которую принимали больные, составила 209 ± 37 мг, напроксена — 852 ± 103 мг, ибупрофена — 2045 ± 246 мг. Данный факт вызвал многочисленные замечания, суть которых сводится к следующему: PRECISION, несмотря на огромные финансовые и трудовые затраты, которые потребовались для его выполнения, на его длительность и огромную выборку пациентов, доказал безопасность целекоксиба лишь в *малой терапевтической дозе*.

Однако является ли эта доза — 200 мг/сут — действительно «малой»? И так ли бесполезен для практикующего врача целекоксиб 200 мг — препарат, который однозначно (и эта позиция уже не требует доказательств) обладает хорошей переносимостью и низким риском НР со стороны ЖКТ и СССР? На этот вопрос есть вполне определенный ответ: целекоксиб 200 мг можно и нужно рассматривать как очень важный для реальной клинической практики инструмент терапии хронических ревматических заболеваний (РЗ). Прежде всего благодаря безопасности, которая делает его *идеальным* для длительного применения.

Хорошо известно, что при ряде РЗ, таких как спондилоартриты, НПВП являются одним из центральных патогенетических средств. Их использование при данной патологии направлено не только на контроль боли, но и прежде всего на замедление процесса разрушения структур аксиального скелета. Применение НПВП в этом случае должно носить постоянный и непрерывный характер и продолжаться многие годы, едва ли не пожизненно [8].

Однако длительное использование НПВП также может быть целесообразным и при ОА, наиболее распространен-

ном РЗ, с которым связаны тяжелые страдания и инвалидизация сотен миллионов жителей Земли [9]. В основе патогенеза ОА лежит низкоинтенсивное (low-grade) хроническое катаболическое воспаление, поражающее все структуры сустава — синовию, субхондральную кость, связочный аппарат. Именно воспаление вызывает прогрессирование ОА, появление боли и снижение толерантности ткани сустава к нагрузке, что резко усиливает их «механический стресс» [10, 11]. Воспаление при ОА может быть настолько выраженным, что позволяет ряду экспертов выделять особый «воспалительный» фенотип этого заболевания [12, 13]. Очевидно, что важная роль воспалительной реакции в патогенезе ОА определяет целесообразность применения эффективных противовоспалительных средств. И НПВП здесь могут быть очень полезны [14].

Целекоксиб в дозе 200 мг/сут прошел наиболее тщательную проверку при лечении ОА. Результаты продолжительной серии клинических испытаний этого препарата, суммированные в ряде систематических обзоров и метаанализов, доказывают его эффективность и безопасность [15–18]. Так, С. Ху и соавт. [19] провели метаанализ 15 РКИ ($n=4155$), в которых целекоксиб 200 мг сравнивался с плацебо при ОА. Согласно полученным данным, эффективность целекоксиба в отношении купирования боли оказалась достоверно выше, чем плацебо: MD (среднее различие) = $-0,86$ (95% доверительный интервал, ДИ $1,10-0,62$). При этом число серьезных НР у получавших целекоксиб и плацебо не различалось. Недавно Х. Zhu и соавт. [20] оценили результаты 61 РКИ, в котором сопоставлялись целекоксиб, медленно действующие противовоспалительные средства (МДПВС) и парацетамол при ОА. Наиболее значимое снижение боли получено при использовании целекоксиба: SMD (стандартное среднее различие) = $-0,80$ см (95% ДИ от $-0,95$ до $-0,63$). Этот показатель был выше, чем при приеме глюкозамина ($-0,33$ см), хондроитина ($-0,53$), их комбинации ($-0,58$) и парацетамола ($-0,35$ см).

Эффективность и безопасность целекоксиба рассмотрены в метаанализе Кохрановского общества, включавшем 36 РКИ ($n=17\,206$), в которых этот препарат сравнивался с плацебо и другими НПВП. Авторы метаанализа строго подошли к отбору материала и оценке полученных данных. Согласно их расчетам, целекоксиб 200 мг в отношении купирования боли оказался несколько эффективнее плацебо (относительное улучшение в среднем на 16%) и не уступал другим НПВП (относительное улучшение в среднем на 11%). При этом число серьезных НР в группах целекоксиба и плацебо не различалось: отношение шансов 0,95 (95% ДИ $0,66-1,36$) [21].

По мнению многих экспертов, позитивное влияние целекоксиба при ОА не ограничивается лишь обезболивающим эффектом, который связан с блокадой циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и снижением синтеза простагландина (ПГ) E_2 . Целекоксиб обладает многоплановым действием на развитие воспалительной реакции и способен снижать пролиферативную активность многих клеток, участвующих в дегенеративных и остеодеструктивных процессах [17]. Так, в ряде экспериментальных и клинических работ показано, что целекоксиб влияет на экспрессию гена ЦОГ2 и матричной ПГЕ₂-синтетазы. Кроме того, он подавляет внутриклеточные сигнальные пути (в частности, связанные с NF- κ B и белками-регуляторами STAT), препятствуя продукции ин-

терлейкина 1 α , 6 и фактора некроза опухоли α , а также индуцируемой формы NO-синтетазы, матриксных металло-протеиназ и фосфолипазы A₂. Важным аспектом фармакологического действия целекоксиба может быть влияние на рецепторы ПГЕ₂ — EP₁₋₄. Целекоксиб также способен подавлять активность факторов роста (в частности, сосудистого эндотелиального фактора роста), замедляя развитие неоплазии. Вместе с тем целекоксиб блокирует эффекты костных морфогенетических белков (BMP), подавляя активацию остеобластов, препятствуя гетеротопической оссификации и останавливая формирование остеофитов [22–27].

Вероятно, наличием выраженного противовоспалительного эффекта объясняется то, что «малая» доза целекоксиба 200 мг/сут лучше действует при ОА, чем максимальная доза парацетамола — по 1 г 4 раза в сутки. Подтверждением этого стали два двойных слепых перекрестных РКИ PACES-a (n=524) и PACES-b (n=526). В обоих исследованиях сравнивалась эффективность целекоксиба 200 мг, парацетамола 4000 мг (!) и плацебо при ОА. При этом каждая работа предусматривала два 6-недельных периода лечения (с периодом «отмычки» 3–7 дней), в ходе которых терапия включенных в исследование больных менялась. Согласно полученным результатам, в обоих РКИ целекоксиб суммарно превосходил по эффективности и парацетамол, и плацебо ($p < 0,001$; рис. 1). Число больных, отдавших предпочтение целекоксибу, составило в PACES-a и PACES-b 53 и 50%, парацетамолу — 24 и 32% соответственно ($p < 0,001$) [28].

Интересно, что как препарат для длительного контроля боли при ОА целекоксиб не уступал опиоидным анальгетикам. Это подтвердили S.R. Smith и соавт. [29] в метаанализе серии РКИ, в которых сравнивалось обезболивающее действие различных НПВП, трамадола и более сильных опиоидов (оксикодон и гидроморфон). При применении целекоксиба (9 РКИ, 200 мг/сут), трамадола (11 РКИ, доза от 100 до 300 мг/сут) и «сильных» опиоидов (3 РКИ) наблюдалось снижение индекса WOMAC боль соответственно от -17 до -37; от -16 до -19 и от -19 до -21.

Конечно, в «полной» дозе (400 мг) целекоксиб не уступает наиболее мощным НПВП, например диклофенаку 150 мг/сут. Это было показано в масштабном РКИ CONDOR, в котором 4484 больных РА и ОА в течение 6 мес принимали целекоксиб 200 мг 2 раза в сутки или диклофенак 75 мг 2 раза в сутки + омепразол 20 мг/сут. По динамике общей оценки активности пациентом действие обоих препаратов не различалось: в среднем этот показатель снизился с 3,22 до 2,47 и с 3,22 до 2,46. Число больных, которые в конце исследования оценили результат лечения как «хороший» или «очень хороший», составило при использовании целекоксиба 56,6%, диклофенака 56,3%. При этом число серьезных НР со стороны ЖКТ на фоне приема целекоксиба по сравнению с диклофенаком было достоверно меньше: 0,9 и 3,8% ($p < 0,001$) [30].

Но и в «малой» дозе целекоксиб является действенным обезболивающим и противовоспалительным средством. При длительном многомесячном использовании целекоксиб 200 мг/сут позволяет эффективно контролировать основные, наиболее неприятные проявления ОА — боль, скованность и локальное воспаление. По эффективности он не уступает МДПВС, таким как глюкозамин, хондроитин и их комбинация, а по ряду параметров превосходит их. Так, в исследованиях GAIT, MOVES, CONCEPT под влиянием це-

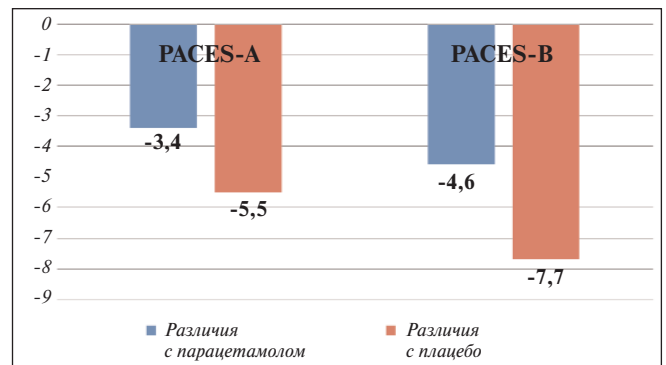


Рис. 1. Сравнение эффективности целекоксиба 200 мг, парацетамола 4000 мг и плацебо в РКИ PACES-a (n=524) и PACES-b (n=526; адаптировано из [28]). Различия в средней динамике WOMAG боль между целекоксибом, парацетамолом и плацебо

лекоксиба 200 мг быстро снижалась интенсивность боли (в первые 7–28 дней), а при его последующем приеме достигнутое клиническое улучшение поддерживалось на протяжении 6 мес. При этом переносимость целекоксиба не отличалась от таковой МДПВС [31–33].

Также показано, что длительная непрерывная терапия целекоксибом обеспечивает лучшие результаты, чем его использование только во время обострения заболевания. В подтверждение этого V. Strand и соавт. [34] провели 6-месячное исследование эффективности постоянного приема целекоксиба 200 мг/сут и его приема в режиме «по требованию» у 858 больных ОА коленного сустава. Было показано, что постоянный режим терапии обеспечивал достоверно лучший клинический результат: среднее число обострений ОА («прорывы» боли) в течение месяца за время наблюдения составило 0,5 и 0,93 случая соответственно ($p < 0,001$). При этом число НР в группе постоянного приема целекоксиба не нарастало.

Справедливости ради нужно заметить, что при сравнении с максимальной суточной дозой других НПВП (например, диклофенака) целекоксиб 200 мг/сут не всегда проявлял равное терапевтическое действие. Так, P. Emery и соавт. [35] провели 12-недельное сравнение эффективности целекоксиба 200 мг 1 раз в день и диклофенака 50 мг 3 раза в день у 249 больных с тяжелым ОА тазобедренного сустава. В итоге среднее снижение выраженности боли на фоне приема среднетерапевтической дозы целекоксиба составило 20 мм, полной дозы диклофенака — 35 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В то же время F. McKenna и соавт. [36], которые в течение 6 нед назначали 600 больным ОА целекоксиб 200 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут и плацебо, достоверной разницы между целекоксибом и диклофенаком не отметили. При этом оба НПВП оказались значительно эффективнее плацебо.

Целекоксиб 200 мг/сут не уступает напроксену 1000 мг/сут. Это демонстрирует исследование A.J. Kivitz и соавт. [37], в котором сравнили действие напроксена 1000 мг/сут, целекоксиба 400, 200 и 100 мг/сут и плацебо у 1061 больного ОА тазобедренного сустава. Через 12 нед лечения целекоксиб во всех трех дозах превосходил по эффективности плацебо и не уступал напроксену. При этом наибольшее уменьшение средней интенсивности боли отмечалось при использовании целекоксиба 200 мг/сут (рис. 2).

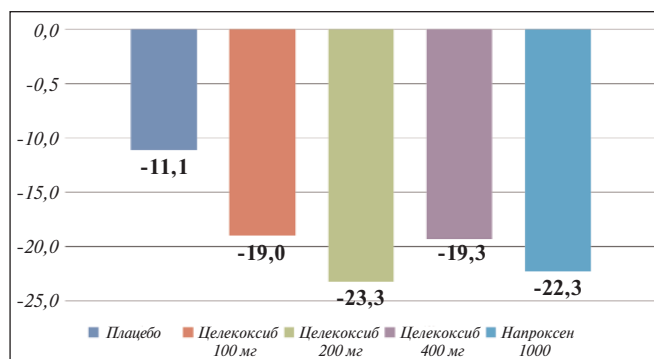


Рис. 2. Сравнение эффективности целекоксиба 100, 200, 400 мг/сут, напроксена 1000 мг/сут и плацебо ($n=1061$; адаптировано из [37]). Уменьшение выраженности боли по ВАШ через 12 нед терапии

Среднетерапевтическая доза целекоксиба не уступает максимальной дозе ибупрофена. Так, А.С. Gordo и соавт. [38] сравнивали целекоксиб 200 мг, ибупрофен 2400 мг и плацебо у 388 больных ОА коленного сустава. Через 6 нед терапии снижение выраженности болевых ощущений в среднем составило 24,5; 32,8 и 28,4 мм.

Весьма показательны результаты 12-недельного международного исследования SUCCESS-I, в котором сопоставлялись эффективность и безопасность целекоксиба 200 и 400 мг/сут, напроксена 1000 мг/сут и диклофенака 100 мг/сут у 13 274 больных ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей. Было показано, что в целом анальгетическое действие целекоксиба в дозе как 200 мг, так и 400 мг не отличалось от такового препаратов сравнения. Различия в эффективности колебались в широких пределах в зависимости от страны-участницы: от -2,65 до 4,15 мм для целекоксиба 200 мг и от -4,82 до 3,19 мм для целекоксиба 400 мг [39].

Целекоксиб прошел сравнение с другими представителями коксибов. Так, были проведены два идентичных 26-недельных исследования, в которых целекоксиб, эторикоксиб и плацебо были использованы у 599 и 608 больных ОА. Согласно полученным данным, среднее снижение интенсивности боли при приеме целекоксиба 200 мг, эторикоксиба 30 мг и плацебо составило соответственно 26,0; 28,0 и 12,5 мм в первом РКИ и 29; 28 и 15 мм во втором [40].

Недавно проведено российское многоцентровое наблюдательное исследование «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики), в котором изучалась эффектив-

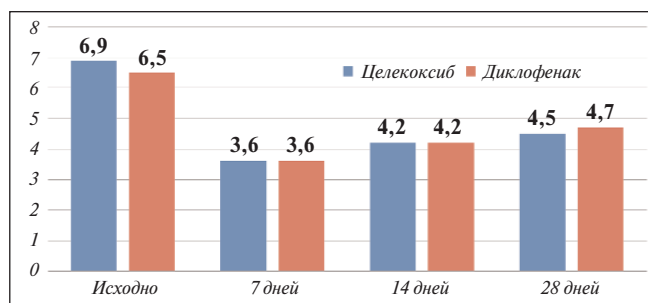


Рис. 3. Динамика боли по ВАШ (в мм) на фоне приема целекоксиба 400–200 мг/сут и диклофенака 150–100 мг/сут (данные исследования «ПРИНЦИП», $n=439$) [41]

ность различных НПВП, выбранных с учетом наличия тех или иных факторов риска на основании отечественных рекомендаций по безопасному применению этого класса лекарств. В исследовании участвовали 439 больных, преимущественно ОА. Большая часть пациентов из-за наличия факторов риска со стороны ЖКТ и ССС получала целекоксиб (57,4%), на втором месте по частоте назначения был диклофенак (16,6%). Как оказалось, анальгетическое действие этих препаратов почти не различалось (рис. 3). Однако число НР было достоверно выше у пациентов, получавших диклофенак, чем целекоксиб: диспепсия отмечена в 15,7 и 2,0% случаев соответственно [41].

Заключение

Оригинальный целекоксиб 200 мг/сут — надежное и безопасное средство для длительного контроля умеренно выраженной боли и воспаления при ОА. При длительном применении препарат превосходит по эффективности максимальные дозы парацетамола; в отличие от МДПВС (глюкозамин, хондроитин, их комбинация) действует гораздо быстрее и удобен в использовании. При этом он не уступает по эффективности средним дозам диклофенака и эторикоксиба и высоким (максимальным терапевтическим) дозам напроксена и ибупрофена. Основное достоинство целекоксиба 200 мг — хорошая переносимость и низкий риск опасных осложнений как со стороны ЖКТ, так и ССС. Это делает целекоксиб 200 мг препаратом выбора для длительного лечения ОА у лиц пожилого возраста, имеющих множественные коморбидные заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nissen S, Yeomans N, Solomon D, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593. Epub 2016 Nov 13.
2. Fitzgerald GA. Imprecision: Limitations to Interpretation of a Large Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2017 Jan 10; 135(2):113-115. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026324. Epub 2016 Nov 13.
3. Patrono C, Baigent C. Coxibs, Traditional NSAIDs, and Cardiovascular Safety Post-

- PRECISION: What We Thought We Knew Then and What We Think We Know Now. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Aug; 102(2):238-245. doi: 10.1002/cpt.696. Epub 2017 May 26.
4. Rane MA, Foster JG, Wood SK, et al. Benefits and Risks of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Methodologic Limitations Lead to Clinical Uncertainties. *Ther Innov Regul Sci*. 2018 Sep 3; 2168479018794159. doi: 10.1177/2168479018794159. [Epub ahead of print]

5. Муравьев ЮВ. Почему исследование комплексной безопасности целекоксиба при артритах, названное PRECISION, является последним по счету, а не по значимости? Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):324-6. [Murav'ev YuV. Why is the study of the complex safety of celecoxib for arthritis, which is called PRECISION, last but not least? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):324-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-324-326

6. Довгань ЕВ. Результаты исследования PRECISION: удалось ли ответить на вопрос, насколько безопасны коксибы в сравнении с «традиционными» нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений? Современная ревматология. 2017; 11(3):129–31. [Dovgan' EV. Results of the PRECISION study: Could an answer be given to the question of how safe coxibs versus traditional NSAIDs are in treating patients at high risk for cardiovascular events? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):129–31. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-129-131
7. Yeomans ND, Graham DY, Husni ME, et al. Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jun;47(11):1453-1463. doi: 10.1111/apt.14610. Epub 2018 Apr 17.
8. Гайдук ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017; 55(5):474-84. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. recommendations of the spondyloarthritis study group of experts, All-russian public organization «The association of rheumatology of Russia». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):474-84. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
9. Зоннова ЕВ, Каратеев АЕ. Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите. Современная ревматология. 2018;12(4):47-53. [Zonova EV, Karateev AE. A sound approach to choosing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):47-53. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-47-53
10. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct;12(10):580-92. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136. Epub 2016 Aug 19.
11. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
12. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Oct 12;17(1):425.
13. Ong SM, Hadadi E, Dang TM, et al. The pro-inflammatory phenotype of the human non-classical monocyte subset is attributed to senescence. *Cell Death Dis*. 2018 Feb 15;9(3):266. doi: 10.1038/s41419-018-0327-1.
14. Timur UT, Caron MM, Bastiaansen-Jenniskens YM, et al. Celecoxib-mediated reduction of prostanoid release in Hoffa's fat pad from donors with cartilage pathology results in an attenuated inflammatory phenotype. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 May;26(5):697-706. doi: 10.1016/j.joca.2018.01.025. Epub 2018 Feb 7.
15. Song GG, Seo YH, Kim JH, et al. Relative efficacy and tolerability of etoricoxib, celecoxib, and naproxen in the treatment of osteoarthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials based on patient withdrawal. *Z Rheumatol*. 2016 Jun;75(5):508-16. doi: 10.1007/s00393-015-0023-9.
16. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002 Sep 21;325(7365):619
17. Zweers MC, de Boer TN, van Roon J, et al. Celecoxib: considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):239. doi: 10.1186/ar3437. Epub 2011 Sep 21.
18. Frampton JE, Keating GM. Celecoxib: a review of its use in the management of arthritis and acute pain. *Drugs*. 2007;67(16):2433-72.
19. Xu C, Gu K, Yassen Y, Hou Y. Efficacy and Safety of Celecoxib Therapy in Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(20):e3585. doi: 10.1097/MD.0000000000003585.
20. Zhu X, Wu D, Sang L, et al. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jul-Aug;36(4):595-602. Epub 2018 Jan 31.
21. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 22;5:CD009865. doi: 10.1002/14651858.CD009865.pub2.
22. Alvarez-Soria MA, Herrero-Beaumont G, Moreno-Rubio J, et al. Long-term NSAID treatment directly decreases COX-2 and mPGES-1 production in the articular cartilage of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Dec;16(12):1484-93. doi: 10.1016/j.joca.2008.04.022. Epub 2008 Jun 10.
23. Wang G, Li J, Zhang L, et al. Celecoxib induced apoptosis against different breast cancer cell lines by down-regulated NF-κB pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Aug 26;490(3):969-976. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.148. Epub 2017 Jun 27.
24. Zuo C, Hong Y, Qiu X, et al. Celecoxib suppresses proliferation and metastasis of pancreatic cancer cells by down-regulating STAT3 / NF-κB and L1CAM activities. *Pancreatology*. 2018 Apr;18(3):328-333. doi: 10.1016/j.pan.2018.02.006. Epub 2018 Feb 15.
25. Matsuyama A, Higashi S, Tanizaki S, et al. Celecoxib inhibits osteoblast differentiation independent of cyclooxygenase activity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018 Jan;45(1):75-83. doi: 10.1111/1440-1681.12846. Epub 2017 Sep 20.
26. Chan PC, Hsiao FC, Chang HM, et al. Importance of adipocyte cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2-prostaglandin E receptor 3 signaling in the development of obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *FASEB J*. 2016 Jun;30(6):2282-97. doi: 10.1096/fj.201500127. Epub 2016 Mar 1.
27. Ilhan N, Gungor H, Gul HF, Eroksuz H. Expression of Endoglin and Vascular Endothelial Growth Factor as Prognostic Markers in Experimental Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2016 Aug;36(8):3953-9.
28. Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug;63(8):931-9. Epub 2004 Apr 13.
29. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jun;24(6):962-72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135. Epub 2016 Feb 1.
30. Kellner HL, Li C, Essex MN. Celecoxib and Diclofenac Plus Omeprazole are Similarly Effective in the Treatment of Arthritis in Patients at High GI Risk in the CONDOR Trial. *Open Rheumatol J*. 2013 Nov 13;7:96-100. doi: 10.2174/1874312901307010096. eCollection 2013.
31. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):795-808.
32. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
33. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade

ОБЗОРЫ

- Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONdroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis.* 2017 Sep;76(9):1537-1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860. Epub 2017 May 22.
34. Strand V, Simon LS, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol.* 2011 Dec;38(12):2625-34. doi: 10.3899/jrheum.110636. Epub 2011 Nov 1.
35. Emery P, Koncz T, Pan S, Lowry S. Analgesic effectiveness of celecoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis of the hip requiring joint replacement surgery: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, double-dummy, noninferiority study. *Clin Ther.* 2008 Jan;30(1):70-83. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.01.016.
36. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, et al. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(1):11-8.
37. Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, et al. Comparative Efficacy and Safety of Celecoxib and Naproxen in the Treatment of Osteoarthritis of the Hip. *J Int Med Res.* 2001 Nov-Dec;29(6):467-79.
38. Gordo AC, Walker C, Armada B, Zhou D. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen for the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized double-blind, non-inferiority trial. *J Int Med Res.* 2017 Feb;45(1):59-74. doi: 10.1177/0300060516673707. Epub 2017 Jan 12.
39. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med.* 2006 Mar;119(3):255-66.
40. Bingham CO^{3rd}, Sebba AI, Rubin BR, et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Mar;46(3):496-507. Epub 2006 Aug 27.
41. Каратеев АЕ, Лила АМ, Чурюканов МВ и др. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики). Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):485-92. [Karateev AE, Lila AM, Churyukanov MV, et al. Evaluation of the effectiveness of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) selection algorithm based on the analysis of risk factors for drug-induced complications in real clinical practice: the results of the all-russian PRINCIPLE project (application of recommendations for NSAID use: a goal-oriented change of practice). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):485-92. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-485-492

Поступила 12.02.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Пфайзер Инновации». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Некоторые потенциальные возможности применения ингибиторов ксантиноксидазы

Желябина О.В., Елисеев М.С.

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

В обзоре представлены современные взгляды на роль фермента ксантиноксидазы (КСО) в патогенезе ряда заболеваний. Показано, что активность ксантиноксидазы (КСО) может быть связана с развитием и прогрессированием не только подагры, но, возможно, и сахарного диабета, артериальной гипертензии и другой сердечно-сосудистой патологии.

Парадигма связи гиперурикемии (ГУ) с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хроническими заболеваниями почек претерпела ряд изменений — от скептицизма до получения доказательств их серьезного негативного влияния. При этом установлено, что КСО является ключевым ферментом, участвующим в синтезе МК в качестве конечного метаболита адениннуклеотидов и широко представлена в разных органах (печень, кишечник, легкие, почки, сердце и мозг) в плазме крови. КСО играет значимую роль в синтезе не только МК, но и свободных радикалов супероксидов.

Существует два возможных механизма, связывающих метаболизм и воспаление, в которых участвует МК: воспаление, активированное кристаллизацией МК, и генерация свободных радикалов супероксидов при ее синтезе. Роль активных форм кислорода обсуждается при ряде патологических состояний: индукция апоптоза/некроза, подавление экспрессии многих генов, активация клеточных сигнальных каскадов, окислительное повреждение ДНК и липидов, воспаление, метаболические расстройства, атеросклероз и др. Ингибирование этих механизмов приводит к снижению синтеза и отложения МК в костно-суставных и других тканях. Соответственно, КСО является подтвержденной мишенью для лечения подагры и, возможно, других состояний, связанных с ГУ. После появления в практике нового ингибитора КСО (иКСО), достижение целевого уровня МК стало реальным более чем у 80% пациентов с подагрой. Потому растет интерес к оценке возможностей иКСО при разных патологических состояниях.

Ключевые слова: ксантиноксидаза; активные формы кислорода; ингибиторы ксантиноксидазы; ксантиндегидрогеназа; ксантиноксиредуктаза; гиперурикемия.

Контакты: Ольга Владимировна Желябина; olga-sheliabina@mail.ru

Для ссылки: Желябина ОВ, Елисеев МС. Некоторые потенциальные возможности применения ингибиторов ксантиноксидазы. Современная ревматология. 2019;13(1):114–120.

Some opportunities of using xanthine oxidase inhibitors

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S.

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

The review presents modern concepts of the role of xanthine oxidase (XO) in the pathogenesis of a number of diseases. It has been shown that XO activity can be associated with the development and progression not only of gout, but, possibly, diabetes mellitus, hypertension, and other cardiovascular diseases.

The paradigm of an association of hyperuricemia (HU) with cardiovascular and chronic renal diseases has undergone certain changes — from skepticism to obtaining the evidence of its serious negative impact. Moreover, XO has been established to be a key enzyme involved in the synthesis of uric acid (UA) as a final adenine nucleotides metabolite, and is extensively present in various organs (the liver, intestine, lung, kidneys, heart, and brain) and in plasma. XO plays an important role in the synthesis not only of UA, but also in that of superoxide free radicals. There are two possible mechanisms linking metabolism and inflammation, in which UA is involved: inflammation activated by UA crystallization and generation of superoxide free radicals during its synthesis. The role of reactive oxygen species is discussed in a number of pathological conditions: induction of apoptosis/necrosis, inhibition of expression of many genes, activation of cell signaling cascades, oxidative damage to DNA and lipids, inflammation, metabolic disorders, atherosclerosis, etc. Inhibition of these mechanisms leads to a decrease in the synthesis and accumulation of UA in the bones, joints and other tissues. Accordingly, XO is a confirmed target for the treatment of gout, and, possibly, other HU-associated conditions. After introduction of a new XO inhibitor (iXO) into clinical practice, the target level of UA has can be achieved by more than 80% of patients with gout. So there is a growing interest in the assessment of the potentials of iXO for the treatment of different pathological conditions.

Keywords: xanthine oxidase; reactive oxygen species; xanthine oxidase inhibitors; xanthine dehydrogenase; xanthine oxidoreductase; hyperuricemia.

Contact: Olga Vladimirovna Zhelyabina; olga-sheliabina@mail.ru

For reference: Zhelyabina OV, Eliseev MS. Some opportunities of using xanthine oxidase inhibitors. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(1):114–120.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-114-120

Биосинтез мочевой кислоты (МК) катализируется ксантиноксидазой (КСО) — ферментом, кодируемым геном ксантиндегидрогеназы (КДГ), который является универсальным молибдофлавопротеином. Фермент обычно присутствует в виде неактивного НАД⁺-зависимого предшественника цитозольной дегидрогеназы, который впоследствии подвергается дальнейшей обработке путем окисления или протеолитической модификации с образованием активного фермента. Ксантиноксиредуктаза (КОР) представляет собой гомодимер с молекулярной массой около 300 кДа, каждая субъединица которого состоит из четырех окислительно-восстановительных центров: молибденового кофактора, одного сайта флавинаденина динуклеотида (ФАД) и двух кластеров — Fe/S. В молибденовом кофакторе происходит окисление пурина, в то время как в ФАД — снижение количества НАД⁺ и O₂. Два кластера Fe/S обеспечивают канал для потока электронов между молибденовым кофактором и ФАД. Фермент транскрибируется в виде одного генного продукта — КДГ, при посредстве которой полученные из субстрата электроны восстанавливают НАД⁺ до НАДН. Однако при воспалительных состояниях под влиянием окисления ключевых остатков цистеина (535 и 992) и/или ограниченного протеолиза КДГ превращается в КСО. В оксидантной форме сродство к НАД⁺ в ФАД значительно снижается, а к кислороду значительно повышается, что приводит к одно- и двухвалентному переносу электронов к O₂, генерирующему O₂ и пероксид водорода (H₂O₂) соответственно.

Таким образом, в здоровых тканях фермент существует главным образом в виде КДГ, а при патологических состояниях превращается в КСО, которая широко представлена в разных органах, включая печень, кишечник, легкие, почки, сердце и мозг, в плазме крови, и участвует в двух стадиях образования МК [1]. КСО — ключевой фермент, вовлеченный с синтез МК в качестве конечного метаболита адениннуклеотидов, катализирует окислительное гидроксилирование гипоксантина в ксантин и ксантина в МК. Чрезмерная активность КСО приводит к образованию перекиси водорода и супероксид-аниона, что увеличивает вероятность окислительного стресса. Восстановление кислорода в флавиновом центре приводит к образованию активных форм кислорода (АФК): супероксидного анион-радикала и перекиси водорода. Эти две АФК могут превращаться в высокореакционные гидроксильные радикалы в присутствии хелатного железа (реакции Габера—Вейса и Фентона). Этот уникальный механизм катализа объясняет патологические последствия избыточной экспрессии КСО: катализ КСО продуцирует не только МК, но и АФК, что способствует развитию как подагры, так и сопутствующего окислительного повреждения ткани. АФК (супероксид-радикал, перекись водорода, гидроксил-радикал) — продукты его неполного восстановления. Из-за высокой реакционной способности они могут необратимо разрушать белки, липиды и нуклеиновые кислоты. В то же время они участвуют во многих естественных физиологических процессах (фагоцитоз, апоптоз, синтез тиреоидных гормонов, внутриклеточная сигнализация). Влияние АФК обсуждается при ряде патологических состояний, таких как индукция апоптоза/некроза, подавление экспрессии многих генов, активация клеточных сигнальных каскадов, окислительное повреждение ДНК и липидов, воспаление, метабо-

лические расстройства, атеросклероз, ишемическо-реперфузионное повреждение, сердечные приступы, инсульт, почечная гипоксия и канцерогенез [2–4].

Гипоксия, а также воспалительные цитокины: фактор некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкин (ИЛ) 1 β , интерферон γ индуцируют экспрессию КДГ в тканях и эндотелиальных клетках сосудов, затем она попадает в кровь. Циркулирующая КДГ быстро (<1 мин) превращается в КСО, которая активно связывается с отрицательно заряженными гликозаминогликанами на апикальной поверхности сосудистых эндотелиальных клеток.

Существует два возможных механизма, связывающих метаболизм и воспаление, в которых участвует МК: воспаление, активированное кристаллизацией МК, и генерация свободных радикалов супероксидов при синтезе МК. Ингибирование этих механизмов приводит к снижению выработки и отложения МК в костно-суставных и других тканях. Соответственно, КСО является подтвержденной мишенью при лечении подагры и, возможно, других состояний, связанных с гиперурикемией (ГУ). Повышенный уровень КСО в плазме играет роль в патогенезе и других патологических состояний и их осложнений, при которых, как предполагается, ингибиторы КСО (иКСО) также могут оказывать терапевтическое действие, что в последнее время является объектом многих исследований [5].

Хотя КСО была описана еще в 1889 г., получила свое название в 1901 г. и была впервые выделена в 1939 г., до сих пор о ней известно не так много, как о других ферментах, открытых гораздо позже. Поэтому сегодня активно исследуются не только участие КСО в патогенезе различных состояний, но и препараты, которые ингибируют этот фермент [6].

Подагра

Достижение и длительное поддержание целевого уровня МК (<360 мкмоль/л) — основная цель лечения подагры. Процесс осаждения кристаллов при подагре является обратимым (путем снижения уровня МК ниже точки насыщения), причем более быстрое растворение отложений кристаллов может быть желательным для предотвращения поражения как костно-суставной, так и сердечно-сосудистой системы, почек и других органов. В настоящее время для лечения подагры одобрены к применению два иКСО: аллопуринол и фебуксостат. Хотя аллопуринол, использование которого при подагре перешагнуло полувековой рубеж, остается одним из наиболее часто назначаемых урат-снижающих препаратов, исследования показывают, что только менее 50% принимающих его пациентов достигают целевого уровня МК. В отличие от аллопуринола, фебуксостат является селективным иКСО и был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2009 г. для лечения пациентов с подагрой [7]. При использовании фебуксостата целевых уровней МК достигают 80–93% пациентов. Так, по данным H.R. Schumacher и соавт. [8], целевой уровень МК при лечении фебуксостатом зарегистрирован у 93% пациентов, что сопровождалось снижением частоты острых приступов подагры и уменьшением размеров тофусов.

Для достижения целевого уровня МК фебуксостат в средней дозе 40 мг/сут более эффективен, чем аллопуринол

¹Никотинамидадениндинуклеотид.

в дозе 100–300 мг/сут. При этом целевого уровня МК в группе, получающей фебуксостат, удалось добиться в среднем на 1 мес раньше, чем в группе, леченной аллопурином [9].

В исследовании М.А. Becker и соавт. [10] более 80% пациентов, принимавших фебуксостат, достигли целевого уровня МК в сыворотке крови. Таким образом, появление фебуксостата в перечне урат-снижающих средств существенно расширило возможности таргетного подхода к терапии подагры [11].

Кроме того, в последнее время появляются данные о противовоспалительном действии иКСО. G. Нao и соавт. [12] изучали влияние фебуксостата на сывороточные цитокины ИЛ1, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ФНО α и циклооксигеназу 2 (ЦОГ2) у больных подагрой. Регистрировали изменения уровня цитокинов, ассоциированных с воспалением, через 3 мес после лечения в двух группах, получавших аллопуринол или фебуксостат. Выявлено, что уровень ИЛ1, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8 через 3 мес после лечения в группе фебуксостата был значительно ниже, чем в группе аллопуринола. Можно предположить, что фебуксостат позитивно влияет на воспалительные реакции в организме. Кроме того, сопоставление показателей ЦОГ2 до и после лечения в двух группах показало, что значения ЦОГ2 в группе фебуксостата после лечения были ниже, чем до лечения и чем в группе аллопуринола после лечения. Подразумевается, что фебуксостат может выборочно заблокировать продукцию ЦОГ2, уменьшая местные воспалительные реакции, клинические симптомы и вероятность рецидивов у пациентов с подагрой.

Почки

Последние клинические исследования показали защитное действие иКСО при хронических заболеваниях почек, хотя его основные механизмы остаются неясными. У больных с хронической болезнью почек (ХБП) часто встречается ГУ. Важную роль при этом, по-видимому, играет оксидативный стресс, который влияет на метаболизм пуринов при ХБП. В проспективном исследовании В. Gondouin и соавт. [13] проанализирована связь между наличием веществ, участвующих в окислительно-восстановительном балансе, обмене пуринов и сердечно-сосудистых событиях у пациентов с ХБП III–V стадий или находящихся на гемодиализе. Активность КСО отрицательно коррелировала с уровнем супероксиддисмутазы (антиоксидантный фермент) и положительно — с концентрацией малонового диальдегида (маркер оксидативного стресса). Интересно, что именно активность КСО была независимым предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП, причем безотносительно к уровню МК. Это подчеркивает возможную роль КСО в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП и позволяет предположить, что положительное влияние иКСО на ХБП может быть связано со снижением оксидативного стресса. Эти гипотезы подтверждаются в исследовании Т. Eleftheriadis и соавт. [14], которые установили, что иКСО могут предотвратить или замедлить развитие ХБП даже при отсутствии ГУ.

Интересные результаты получены при изучении эффектов фебуксостата у больных с IgA-нефропатией. На фоне местного хронического воспаления возникают повреждение клубочков и нарушение почечной функции: примерно у 30% пациентов в течение 20 лет после установления диагноза констатируют терминальную стадию почечной недоста-

точности, и в настоящее время возможно лишь замедление прогрессирования IgA-нефропатии [15–18].

М.К. Inoue и соавт. [19] впервые продемонстрировали, что иКСО фебуксостат оказывает мощное противовоспалительное действие, подавляя повышенную активность воспалительных цитокинов и хемокинов в почках у мышей с моделью IgA-нефропатии. Нephропротективное влияние фебуксостата проявлялось в уменьшении признаков гломерулярного склероза и уровня креатинина. Необходимы клинические исследования, которые позволят определить, будут ли благоприятные эффекты, полученные в модели IgA-нефропатии у грызунов, наблюдаться у человека.

Предполагается, что распространенность ГУ увеличивается параллельно со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что отмечается у 40–60% пациентов с ХБП I–III стадий и у 70% пациентов с ХБП IV–V стадий. Возможно, контроль ГУ способен замедлить прогрессирование ХБП. В 6-месячном проспективном наблюдательном исследовании эффективности фебуксостата при асимптоматической ГУ (уровень сывороточной МК >420 мкмоль/л), в котором участвовали 53 пациента с ХБП IIIA–VD стадий (в том числе и находящиеся на диализе), показано снижение уровня МК и увеличение СКФ (с 50,3 до 53,3 мл/мин). Изменения СКФ у пациентов, находящихся на гемодиализе, не отмечено. У 5 (9,4%) из 53 пациентов была ХБП IIIA стадии, у 9 (16,9%) — IIIB стадии и еще у 9 (16,9%) — IV стадии (16,9%), гемодиализ получали 30 (56,6%) больных. До начала терапии фебуксостатом средний уровень МК составлял 8,6 мг/дл, на фоне лечения этим препаратом — 5,10 мг/дл ($p=0,001$). Отмечалось также снижение артериального давления (АД) после начала применения фебуксостата у пациентов со всеми стадиями ХБП. Авторы полагают, что улучшение функции почек во всех случаях додиализной ХБП может свидетельствовать об эндотелиальной дисфункции, связанной с ГУ [20].

Сердечно-сосудистая система

Есть мнение, что не только уровень МК, но и КСО имеет значение в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), синтезируя свободные радикалы кислорода, подавляющие синтез оксида азота и приводящие к повреждению эндотелия [21]. L.E. Scheepers и соавт. [22] в 2016 г. провели проспективное исследование (2500 европейцев), в котором оценивали генные варианты КСО и связь вариантов гена КОР с изменениями пульсового давления и среднего АД во времени, а также частоту возникновения артериальной гипертензии (АГ). Было определено три минорных аллели, связанных с повышенным риском АГ. По сравнению с минорными носителями аллелей пульсовое давление увеличилось в среднем на 2 мм рт. ст. у носителей аллелей rs11904439 ($p=0,01$), в то время как среднее АД — на 1 мм рт. ст.

В 2017 г. та же группа авторов провела другое исследование, в котором предположили, что при увеличении синтеза МК с участием КОР повышается АД и развивается АГ вследствие окислительного стресса, снижения доступности оксида азота и эндотелиальной дисфункции. Активность КСО оценивалась по отношению к уровню МК. У 2769 добровольцев (48,3% мужчин; средний возраст 40,7 года), случайно набранных из европейских популяций, было проведено генотипирование SNPs (однонуклеотидные полиморфизмы) КОР, а также измерение АД (медиана наблюде-

ния 8,8 года). Результаты этой работы свидетельствуют о том, что вариации уровня МК, отраженные генетическими мутациями КОР, могут быть предиктором повышения АД и риска развития АГ и показывают достоверную связь КСО с АГ [22–23].

В метаанализе Р. Higgins и соавт. [21] показано, что ингибирование КСО уменьшает оксидативное поражение сосудов. Кроме того, иКСО снижают уровень МК, также являющийся фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, ингибирование КСО оказывает двойной эффект в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Однако необходимо тщательно оценивать сердечно-сосудистую безопасность применяемых препаратов [7, 24–25]. Основным требованием должна быть максимальная осторожность при назначении фебуксостата пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском, что обозначено в инструкции по его применению: использование препарата не рекомендуется у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. До проведения плацебо-контролируемых исследований влияния фебуксостата на больший риск сердечно-сосудистой и общей смертности нет оснований считать, что препарат может быть опасным [26], так как имеющиеся данные показывают возможность уменьшения смертности при снижении уровня МК ниже целевого [27].

Вероятно, КСО участвует в прогрессировании атеросклероза посредством генерации АФК. Выявлено повышение уровня КСО и МК в атеросклеротических бляшках по сравнению с их содержанием в неатеросклеротических сонных артериях, что указывает на возможное влияние иКСО на течение атеросклероза. По данным J. Nomura и соавт. [28], фебуксостат уменьшал признаки экспериментального атерогенеза у мышей *in vivo*. В этом исследовании было установлено, что развитие атеромы в аорте сопровождается инфильтрацией макрофагов и локализуется в зонах повышенной активности КСО. Снижение продукции КСО при использовании фебуксостата ослабляло не только гистологические проявления атеросклероза, но и выработку провоспалительных медиаторов в аорте. Кристаллы МК активируют NLRP3-воспаление через АФК-зависимые механизмы. В макрофагах, подвергшихся воздействию кристаллов холестерина, была выявлено повышение активности КСО, а также внутриклеточной концентрации МК и АФК, а фебуксостат ингибировал продукцию ИЛ1 β . Было обнаружено, что КСО является основным источником АФК в макрофагах, и его генерация приводит не только к высвобождению ИЛ1 β , но и к секреции ИЛ1 α , ИЛ6 и моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP1). Эти результаты были воспроизведены *in vivo*: в атероматозных бляшках выявлено повышение уровня КСО, АФК и воспалительных цитокинов. Наблюдалось ослабление проявлений и атеросклероза, и воспаления у мышей, находившихся на диете с высоким содержанием холестерина и получавших фебуксостат по 2,5 мг/кг в день в течение 12 нед с питьевой водой; отмечено также значительное снижение активности КСО в плазме через 12 нед по сравнению с таковой у мышей, получавших только диету с высоким содержанием холестерина. Гистологически как в целом в аорте, так и в поперечном сечении аортального синуса были обнаружены участки с О-положительным повреждением масляного красного, ко-

торые были значительно меньше у мышей, получавших фебуксостат, по сравнению с группой плацебо. Эти результаты показывают, что ингибирование КСО фебуксостатом ослабляло образование бляшек, но не инфильтрацию макрофагов у мышей. При этом фебуксостат не влиял на уровень сывороточных липидов у мышей, и это подтверждает, что эффекты препарата были связаны с ингибированием КСО. Можно сделать заключение, что КСО играет фундаментальную роль в развитии воспаления, связанного с атеросклерозом, посредством накопления внутриклеточных АФК в макрофагах, но, вероятно, не влияет на липидный обмен. Как *in vivo*, так и *in vitro* ингибирование КСО подавляет каспазо-1-зависимое и каспазо-1-независимое высвобождение провоспалительных цитокинов. *In vitro* кристаллы холестерина индуцировали высвобождение MCP1, ИЛ1 α и ИЛ6 из макрофагов. Секретция ИЛ6 не зависела от каспазы 1, тогда как индукция ИЛ1 α и MCP1 частично была с ней связана. *In vivo* уровень MCP1 снижался, когда животные получали фебуксостат. Вероятно, фебуксостат, а также акцепторы АФК действуют как на каспазо-1-зависимые, так и на каспазо-1-независимые пути высвобождения цитокинов. Для выявления основных механизмов вовлечения КСО в каспазо-1-зависимые и каспазо-1-независимые пути необходимы дальнейшие исследования [28].

Показаны важная роль активных форм кислорода (АФК) также в стимуляции фиброза предсердной ткани и возможная роль иКСО в подавлении ремоделирования предсердий. Так, при фибрилляции предсердий (ФП) интерстициальный фиброз предсердий способствует возникновению аритмогенного субстрата посредством разрушения электрических связей между миоцитами предсердий. В результате скорость проводимости стимуляции предсердий уменьшается, что вызывает появление множественного случайного повторного входа волн из-за укорочения длины волны возвратного контура. На модели быстрой стимуляции предсердий при ФП у собак продемонстрировано увеличение продукции АФК наряду с электрическим и структурным ремоделированием. Т. Yoshizawa и соавт. [29] выясняли, могут ли антиоксиданты подавлять предсердное ремоделирование при ФП у собак. Было оценено влияние фебуксостата и чистого антиоксиданта на ремоделирование предсердий. ФП воспроизводили путем 3-недельной быстрой предсердной стимуляции (400 ударов в минуту) у 13 собак, разделенных на три группы: группа стимуляции + фебуксостат (n=5); кардиостимуляция без введения лекарств (контрольная группа; n=5) и группа без кардиостимуляции (n=3). Электрофизиологические исследования проводили в первых двух группах каждую неделю. Для оценки фиброза тканей предсердий использовали иммунофлюоресцентное окрашивание фибронектина азаном. Укорочение рефрактерного периода и увеличение индуцируемой ФП наблюдались в контрольной группе, но эти изменения были подавлены в группе стимуляции + фебуксостат (p=0,05). В контрольной группе выявлено увеличение фиброза, проявления которого достоверно уменьшились в группе фебуксостата. При окрашивании азаном в контрольной группе отмечено увеличение окислительного стресса, который был нивелирован в группе, получавшей фебуксостат. В контрольной группе наблюдалась также экспрессия фибронектина, которая была снижена в группе стимуляции + фебуксостат. Таким образом, высказано предположение, что антиоксидантный эффект, связан-

ный с ингибированием КСО, может способствовать торможению новых проявлений ФП у собак.

М. Kondo и соавт. [30] установили, что ингибирование КСО в макрофагах мышей при использовании фебуксостата приводит к подавлению индуцированного ангиотензином II (АТII) аортального фиброза. Для стимулирования процесса ремоделирования сосудов мышам в течение 2 нед вводили подкожно АТII. Одна группа мышей получала фебуксостат ежедневно во время инфузии АТ. Фиброз аорты оценивали по окраске Elastica по Ван-Гизону. Иммуноокрашивание показало, что АТII-индуцированная инфильтрация макрофагов в аорте, как правило, уменьшалась под влиянием фебуксостата. Причем этот процесс наблюдался именно в макрофагах, а не в фибробластах, так как КСО в основном была локализована в макрофагах. Экспрессия мРНК трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) отмечена в аорте только в группе АТII и не выявлена в группе фебуксостата. Активность КСО наблюдалась только при стимуляции АТII, но не обнаружена в группе фебуксостата. Препарат уменьшал степень аортального фиброза, вызванного АТII, путем подавления синтеза TGF $\beta 1$ макрофагами.

Сможет ли ингибирование КСО снижать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким или даже нормальным уровнем МК, покажут дальнейшие исследования, часть из которых уже начата [31–32].

Неалкогольная жировая болезнь печени

Метаболический синдром (МС), в том числе неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), включающая в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени, может быть связана с ГУ и спровоцированным ею окислительным стрессом с участием КСО. Накопление продуктов окислительного стресса и воспалительных цитокинов приводит к развитию фиброза и повышению уровня липидов. Недавние исследования показали терапевтическое или профилактическое влияние иКСО на течение атеросклероза и НАЖБП, которые ранее не считались связанными с ГУ [33]. Однако пока неясно, является повышенный уровень МК причиной или следствием развития НАЖБП [34–37]. Исследование, проведенное в Японии Y. Nakatsu и соавт. [38], демонстрирует, что фебуксостат предотвращает развитие НАЖБП независимо от нормализации нарушенного углеводного обмена или массы тела. Мыши, у которых был искусственно вызван стеатогепатоз, были разделены на две группы в зависимости от уровня МК: у мышей с ГУ, получавших фебуксостат, отмечалось снижение окислительного стресса и апоптоза, что приводило к замедлению развития фиброза печени.

Профилактика синдрома лизиса опухоли у детей с гематологическими злокачественными новообразованиями

Применение химиотерапии способствует быстрому разрыву неоплазированных клеток, однако нередко сопровождается крайне опасным осложнением — синдромом лизиса опухоли (СЛО). СЛО характеризуется рядом метаболических расстройств, вызванных массивным высвобождением в кровотоке клеточных компонентов (нуклеиновые кислоты, белки, фосфор и калий) вследствие быстрого лизиса, что может привести к ГУ, гиперкалиемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии и уремии. Кристаллизация МК или фосфата кальция в почечных канальцах может нарушить функцию

почек и вызвать острую почечную недостаточность и даже смерть [39]. Назначение иКСО включено в клинические рекомендации по профилактике и лечению СЛО и позволяет значительно уменьшить число пациентов с этим грозным осложнением. Фебуксостат заметно уменьшал сывороточный уровень МК у детей с гематологическими злокачественными новообразованиями. По данным ретроспективного анализа, у 45 таких пациентов, получавших фебуксостат (10 мг/сут; $n=20$) или аллопуринол (300 мг/м²/сут; $n=25$) для профилактики СЛО, уже в первые 2 дня лечения фебуксостатом наблюдалось достоверное снижение уровня МК в сыроворотке (с $6,6\pm 3,8$ до $4,5\pm 2,8$ мг/дл) и креатинина (с $0,98\pm 0,85$ до $0,51\pm 0,26$ ммоль/л; $p=0,010$) [40].

Сепсис

При сепсисе происходит активация КСО, что приводит к образованию МК и АФК. М. Ramos и соавт. [41] изучали действие иКСО у крыс, стимулированных липополисахаридом (10 мг/кг внутривенно), который вводили сразу после аллопуринола (2 мг/кг) или фебуксостата (1 мг/кг) каждые 24 ч в течение 3 дней. Липополисахарид вызывал эндотоксемию и синдром системного воспалительного ответа. Введение липосахарида сразу после аллопуринола усиливало септический шок и сопровождалось повышенной смертностью, нарушением функции почек, а также более высокими значениями АФК и провоспалительных ИЛ. Напротив, у животных, получавших фебуксостат, повреждения системы, регулирующей сепсис, не наблюдалось, вероятно, в отличие от аллопуринола, этот препарат не стимулировал метаболические события. Фебуксостат, выделяющийся из организма печенью и почками, не усугублял септический шок и почечную недостаточность. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли как КСО, так и иКСО в патогенезе септического шока с почечной недостаточностью.

Повреждение легких, индуцированное паракватом (быстро действующий гербицид)

Индукцированное паракватом (1,1'-диметил-4,4'-бипиридиinium дихлорид; быстро действующий гербицид) повреждение легких характеризуется усиленным окислительным стрессом и воспалением, экспрессией гена *HMGB1*, экспрессией белков *PI3K/Akt* и *I-catenin*. Паракват-индуцированное повреждение легких характеризуется альвеолитом, отеком, воспалительной инфильтрацией клеток и отложением коллагена. Интересно, что паракват повышает уровень МК в сыроворотке крови у людей, в то время как подавление активности КСО ослабляет цитотоксичность, индуцированную этим гербицидом, в культивируемых эндотелиальных клетках. В исследовании М. Ahmed и соавт. [42] применение фебуксостата оказывало защитное действие в отношении оксидативного стресса, вызванного паракватом в ткани легких крыс, что продемонстрировало новые эффекты иКСО.

Можно предположить, что подавление активности КСО фебуксостатом в данном исследовании препятствовало накоплению паракват-индуцированного супероксидного радикала и нормализовало уровень супероксиддисмутазы, ингибировало перекисное окисление липидов и повышало общую антиоксидантную способность. Это, в свою очередь, привело к подавлению вызванного окислительным стрессом воспаления и фиброза [43].

Митохондриальная болезнь

«Митохондриальная болезнь» (МБ) — общий термин для обозначения заболеваний, вызванных мутациями генов, связанных с митохондриальными функциями [44]. Клинические симптомы МБ широко распространены и включают поражение ЦНС, скелетных мышц, сердечно-сосудистой системы, потерю слуха и/или сахарный диабет. Большинство этих нарушений являются вторичными по отношению к дефектам синтеза АТФ, хотя могут быть связаны и с другими факторами, такими как АФК. Одновременный прием фебуксостата и инозина (пуриновый нуклеозид) способствует повышению уровня как гипоксантина, так и АТФ в периферической крови. [45].

N. Kamatani и соавт. [46] опубликовали предварительные данные лечения 2 пациентов с МБ: один из них страдал митохондриальной кардиомиопатией, а другой — митохондриальным сахарным диабетом. Пациенты принимали од-

новременно фебуксостат и инозин. Наблюдался благоприятный результат лечения: у первого пациента на 31% уменьшился уровень мозгового натрийуретического пептида (специфический маркер сердечной недостаточности), а у второго в 3,1 раза улучшился инсулиногенный индекс. Эти данные позволяют предположить, что одновременное применение фебуксостата и инозина или препарата, содержащего оба соединения, эффективно и безопасно при МБ.

Заключение

КСО изучается более 100 лет, но мы только начинаем понимать сложность взаимодействия между важнейшими микробиологическими факторами и генерацией активных продуктов с участием этого фермента. Постепенно появляются новые данные о роли КСО в адаптивных реакциях, оценка которых требует проведения дальнейших исследований [47].

ЛИТЕРАТУРА

- Kratzer JT, Lanaspas MA, Murphy MN, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Mar 11;111(10):3763-8. doi: 10.1073/pnas.1320393111. Epub 2014 Feb 18.
- Dhiman R, Sharma S, Singh G, et al. Design and synthesis of aza-flavones as a new class of xanthine oxidase inhibitors. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2013 Jan;346(1):7-16. doi: 10.1002/ardp.201200296. Epub 2012 Oct 18.
- Nepali K, Agarwal A, Sapra S, et al. N-(1,3-Diaryl-3-oxopropyl)-amides as a new template for xanthine oxidase inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2011 Sep 15;19(18):5569-76. doi: 10.1016/j.bmc.2011.07.039. Epub 2011 Jul 26.
- Lin S, Zhang G, Pan J, Gong D. Deciphering the inhibitory mechanism of genistein on xanthine oxidase in vitro. *J Photochem Photobiol B*. 2015 Dec;153:463-72. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2015.10.022. Epub 2015 Nov 11.
- Radi R, Rubbo H, Bush K, et al. Xanthine oxidase binding to glycosaminoglycans: kinetics and superoxide dismutase interactions of immobilized xanthine oxidase-heparin complexes. *Arch Biochem Biophys*. 1997 Mar 1;339(1):125-35.
- Ojha R, Singh J, Ojha A, et al. An updated patent review: xanthine oxidase inhibitors for the treatment of hyperuricemia and gout (2011-2015). *Expert Opin Ther Pat*. 2017 Mar;27(3):311-345. doi: 10.1080/13543776.2017.1261111. Epub 2016 Nov 28.
- 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.
- Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Feb;48(2):188-94. doi: 10.1093/rheumatology/ken457.
- Singh JA, Akhras KS, Shiozawa A. Comparative effectiveness of urate lowering with febuxostat versus allopurinol in gout: analyses from large U.S. managed care cohort. *Arthritis Res Ther*. 2015 May 12;17:120. doi: 10.1186/s13075-015-0624-3.
- Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1273-82. doi: 10.3899/jrheum.080814. Epub 2009 Mar 13.
- Kiltz U, Smolen J, Bardin T, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):632-638. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209467. Epub 2016 Sep 22.
- Hao G, Duan W, Sun J, et al. Effects of febuxostat on serum cytokines IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α and COX-2. *Exp Ther Med*. 2019 Jan;17(1):812-816. doi: 10.3892/etm.2018.6972. Epub 2018 Nov 15.
- Gondouin B, Jourde-Chiche N, Sallee M, et al. Plasma Xanthine Oxidase Activity Is Predictive of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease, Independently of Uric Acid Levels. *Nephron*. 2015;131(3):167-74. doi: 10.1159/000441091. Epub 2015 Oct 2.
- Eleftheriadis T, Pissas G, Liakopoulos V, et al. Xanthine oxidase inhibitors may prevent or slow chronic kidney disease even in the absence of hyperuricemia. *Kidney Int*. 2018 Oct;94(4):830-831. doi: 10.1016/j.kint.2018.06.019.
- Vogt L, Waanders F, Boomsma F, et al. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol*. 2008 May;19(5):999-1007. doi: 10.1681/ASN.2007060693. Epub 2008 Feb 13.
- Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2011 Jul 26;343:d4366. doi: 10.1136/bmj.d4366.
- Cheng J, Zhang X, Tian J, et al. Combination therapy an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for IgA nephropathy: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2012 Oct;66(10):917-23. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02970.x.
- Lv J, Xu D, Perkovic V, et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jun;23(6):1108-16. doi: 10.1681/ASN.2011111112. Epub 2012 Apr 26.
- Inoue MK, Yamamotoya T, Nakatsu Y, et al. The Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat Suppresses the Progression of IgA Nephropathy, Possibly via Its Anti-Inflammatory and Anti-Fibrotic Effects in the gddY Mouse Model. *Int J Mol Sci*. 2018 Dec 10;19(12). pii: E3967. doi: 10.3390/ijms19123967.
- Sarvepalli PS, Fatima M, Quadri AK, et al. Study of therapeutic efficacy of febuxostat in chronic kidney disease stage IIIA to stage VD. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018 Sep-Oct;29(5):1050-1056. doi: 10.4103/1319-2442.243953.
- Higgins P, Dawson J, Lees KR, et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2012 Aug;30(4):217-26. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x. Epub 2011 Jun 12.
- Scheepers LE, Wei FF, Stolarz-Skrzypek K, et al. Xanthine oxidase gene variants and their association with blood pressure and incident hypertension: a population study. *J Hypertens*. 2016 Nov;34(11):2147-54. doi: 10.1097/HJH.0000000000001077.

23. Scheepers LE, Boonen A, Pijnenburg W, et al. Associations of plasma uric acid and purine metabolites with blood pressure in children: the KOALA Birth Cohort Study. *J Hypertens*. 2017 May;35(5):982-993. doi: 10.1097/HJH.0000000000001270.
24. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772.
25. Sivera F, Andres M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):328-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325. Epub 2013 Jul 18.
26. Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. Современная ревматология. 2018;12(4):42-6. [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. Analiz issledovaniya CARES. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2018; 12(4):42-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46.
27. Perez-Ruiz F. Failure to Reach Serum Urate Target Is Associated with Elevated Mortality in Gout. *Arthritis Rheum*. 2018; 70(Suppl 9):954-5.
28. Nomura J, Busso N, Ives A, et al. Xanthine Oxidase Inhibition by Febuxostat Attenuates Experimental Atherosclerosis in Mice. *Sci Rep*. 2014 Apr 1;4:4554. doi: 10.1038/srep04554.
29. Yoshizawa T, Niwano S, Niwano H, et al. Antiremodeling Effect of Xanthine Oxidase Inhibition in a Canine Model of Atrial Fibrillation. *Int Heart J*. 2018 Sep 26;59(5): 1077-1085. doi: 10.1536/ihj.17-391. Epub 2018 Aug 29.
30. Kondo M, Imanishi M, Fukushima K, et al. Xanthine Oxidase Inhibition by Febuxostat in Macrophages Suppresses Angiotensin II-Induced Aortic Fibrosis. *Am J Hypertens*. 2019 Feb 12;32(3):249-256. doi: 10.1093/ajh/hpy157.
31. Kojima S, Matsui K, Ogawa H, et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study (FREED) investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of a study to evaluate the effect of febuxostat in preventing cerebral, cardiovascular, and renal events in patients with hyperuricemia. *J Cardiol*. 2017 Jan;69(1):169-175. doi: 10.1016/j.jicc.2016.02.015. Epub 2016 Apr 20.
32. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, 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. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Mar;25(2):210-6. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835d951e.
34. Xu C, Yu C, Xu L, et al. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One*. 2010 Jul 14;5(7):e11578. doi: 10.1371/journal.pone.0011578.
35. Ryu S, Chang Y, Kim SG, et al. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism*. 2011 Jun;60(6):860-6. doi: 10.1016/j.metabol.2010.08.005. Epub 2010 Sep 21.
36. Li Y, Xu C, Yu C, et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *J Hepatol*. 2009 May;50(5):1029-34. doi: 10.1016/j.jhep.2008.11.021. Epub 2009 Jan 9.
37. Afzali A, Weiss NS, Boyko EJ, et al. Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States. *Hepatology*. 2010 Aug;52(2):578-89. doi: 10.1002/hep.23717.
38. Nakatsu Y, Seno Y, Kushiya A, et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Jul 1; 309(1):G42-51. doi: 10.1152/ajpgi.00443.2014. Epub 2015 May 21.
39. Новичкова ГА, Птушкин ВВ, Румянцев АГ. Клинические рекомендации по профилактике и лечению синдрома лизиса опухоли у детей и подростков. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2014;(1):37-50. [Novichkova GA, Ptushkin VV, Rumyantsev AG. Clinical guidelines for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children and adolescents. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii*. 2014;(1):37-50. (In Russ.)]. doi: 10.17650/2311-1267-2014-0-1-37-50.
40. Kishimoto K, Kobayashi R, Hori D, et al. Febuxostat as a Prophylaxis for Tumor Lysis Syndrome in Children with Hematological Malignancies. *Anticancer Res*. 2017 Oct; 37(10):5845-5849. doi: 10.21873/anticancer.12028.
41. Ramos MFP, Monteiro de Barros ADCM, Razvickas CV, et al. Xanthine oxidase inhibitors and sepsis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018 Jan-Dec;32:2058738418772210. doi: 10.1177/2058738418772210.
42. Ahmed MAE, Morsy EM, Ahmed AA. Protective effects of febuxostat against paraquat-induced lung toxicity in rats: Impact on RAGE/PI3K/Akt pathway and downstream inflammatory cascades. *Life Sci*. 2019 Feb 3. pii: S0024-3205(19)30085-2. doi: 10.1016/j.lfs.2019.02.007. [Epub ahead of print].
43. Morbini P, Villa C, Campo I, Zorzetto M, et al. The receptor for advanced glycation end products and its ligands: a new inflammatory pathway in lung disease? *Mod Pathol*. 2006 Nov; 19(11):1437-45. Epub 2006 Aug 25.
44. Chinnery PF. Mitochondrial disease in adults: what's old and what's new? *EMBO Mol Med*. 2015 Dec;7(12):1503-12. doi: 10.15252/emmm.201505079.
45. Kamatani N, Hashimoto M, Sakurai K, et al. Clinical studies on changes in purine compounds in blood and urine by the simultaneous administration of febuxostat and inosine, or by single administration of each. *Gout Nucl Acid Metab*. 2017;41:171-81.
46. Kamatani N, Kushiya A, Toyo-Oka L, Toyo-Oka T. Treatment of two mitochondrial disease patients with a combination of febuxostat and inosine that enhances cellular ATP. *J Hum Genet*. 2019 Apr;64(4):351-353. doi: 10.1038/s10038-018-0558-0. Epub 2019 Jan 10.
47. Cantu-Medellin N, Kelley EE. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reactive species generation: A process in critical need of reevaluation. *Redox Biol*. 2013 Jun 10;1:353-8. doi: 10.1016/j.redox.2013.05.002.

Поступила 3.03.2019

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 боли при ревматоидном артрите. Практическая значимость

Олюнин Ю.А.

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

Ведущей жалобой у пациентов с ревматоидным артритом (РА) является боль. Это один из основных признаков хронического воспаления, который занимает центральное место в клинической картине заболевания. Боль не относится к числу исходных параметров, которые применяются для вычисления суммарных индексов активности. Тем не менее ее наличие оказывает большое влияние на результат определения активности РА по суммарным индексам. Однако такая система оценки позволяет учитывать только интенсивность боли, тогда как клиническая значимость болевого синдрома во многом определяется его характером. Причины боли при РА могут существенно различаться у разных пациентов, а также у одного больного на ранней и поздней стадиях заболевания, в периоды обострения и снижения воспалительной активности.

При РА боль не всегда ассоциируется с активным воспалительным процессом. В то же время наличие интенсивной невоспалительной боли может существенно повлиять на традиционные показатели воспалительной активности, искажая результат количественного определения активности болезни. В свою очередь, ошибочная оценка активности может стать причиной некорректного выбора тактики лечения. Поэтому использование в клинической практике инструментов, позволяющих достоверно определять характер болевых ощущений, может способствовать значительному улучшению качества медицинской помощи больным РА.

В большинстве случаев наличие боли при РА связано с воспалительными изменениями суставов или околосуставных мягких тканей. Поэтому в комплексной терапии РА наряду с базисными противовоспалительными препаратами широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты. Однако их использование во многом ограничивается риском неблагоприятных реакций. К числу высокоэффективных препаратов с хорошим профилем безопасности относится эторикоксиб. На сегодняшний день не разработаны рекомендации по лечению невропатической боли у пациентов с РА. При изучении эффективности трициклических антидепрессантов и каннабиоидов при РА не доказано их преимущества по сравнению с плацебо.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; боль; центральная сенситизация; активность заболевания; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; yuryaolynin@yandex.ru

Для ссылки: Олюнин Ю.А. Оценка боли при ревматоидном артрите. Практическая значимость. Современная ревматология. 2019;13(1):121–128.

Assessment of pain in rheumatoid arthritis. Practical significance

Olyunin Yu.A.

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

The chief complaint of patients with rheumatoid arthritis (RA) is pain. The latter is one of the main signs of chronic inflammation, which holds a central position in the clinical picture of the disease. Pain is not among the baseline parameters that are used to calculate total disease activity indices. Nevertheless, pain greatly influences the result of RA activity determination using the total indices. However, this assessment system can take into account only the intensity of pain, whereas the clinical significance of pain syndrome is largely determined by its nature. The causes of pain in RA can be different in different patients and even in one patient at early and late stages of the disease, during the periods of exacerbation and attenuation of the inflammatory activity.

Pain in RA is not always associated with the active inflammatory process. At the same time, intense non-inflammatory pain can significantly affect the traditional indicators of inflammatory activity, by distorting the result of quantitative determination of disease activity. In turn, an erroneous activity assessment may cause an incorrect choice of treatment policy. Therefore, the clinical use of tools that reliably determine the nature of pain, can contribute to a significant improvement in the quality of care for RA patients.

In most cases pain in RA is associated with inflammatory changes in joints or periarticular soft tissues. Therefore along with disease-modifying anti-rheumatic drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in the combination therapy of RA. However, their use is limited by a risk of adverse reactions. Etoricoxib is one of the highly effective drugs with a good safety profile. Currently, there are no recommendations for the treatment of neuropathic pain in patients with RA. Investigating the efficacy of tricyclic antidepressants and cannabinoids in RA has failed to prove their advantages over placebo.

Keywords: rheumatoid arthritis; pain; central sensitization; disease activity; nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Yuri Aleksandrovich Olyunin; yuryaolynin@yandex.ru

For reference: Olyunin Yu.A. Assessment of pain in rheumatoid arthritis. Practical significance. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(1):121–128.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-121-128

Ревматоидный артрит (РА) — прогрессирующее хроническое воспалительное заболевание суставов с вариабельным течением и прогнозом, которое характеризуется широким спектром клинических проявлений — от сравнительно доброкачественных форм до тяжелых вариантов с быстрой инвалидизацией пациентов [1]. Существующие в настоящее время противоречивые препараты позволяют эффективно подавлять развитие характерного для РА хронического воспалительного процесса [2]. Однако ответ на лечение в каждом случае определяется индивидуальными особенностями больного, и современные рекомендации указывают на необходимость регулярного контроля эффективности проводимой терапии с помощью количественных методов оценки воспалительной активности [3].

Ассоциация ревматологов России рекомендует оценивать активность РА с помощью индекса DAS28 [4]. Эксперты EULAR предлагают использовать для такого контроля один из трех суммарных индексов активности болезни — DAS28, SDAI или CDAI [5]. В качестве исходных параметров для их вычисления применяются показатели, отражающие выраженность хронического воспаления, включая нарушения, которые выявляются при объективном исследовании больного, лабораторные изменения и тот дискомфорт, который испытывает пациент в связи с заболеванием. Ведущей жалобой, с которой больные РА приходят к врачу, является боль [6]. Это один из основных признаков хронического воспаления, который занимает центральное место в клинической картине заболевания. 68% больных РА ставят боль на первое место среди всех параметров, которые им хотелось бы улучшить, и 90% пациентов включают ее в число трех основных параметров [7].

Тем не менее боль не входит в число исходных параметров, которые применяются для вычисления суммарных индексов активности. При разработке индекса DAS было установлено, что показателем, наиболее полно отражающим воздействие болезни на пациента, является не боль, а общая оценка состояния здоровья больным. Для обозначения этого признака позднее также использовались термины «общая оценка активности болезни больным» и «общая оценка больного» (ООБ). Фактически ООБ представляет собой интегральный показатель, который одновременно характеризует все проблемы больного, связанные с хроническим артритом. При определении данного показателя врач просит пациента оценить по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), насколько сильное влияние на него оказывает артрит с учетом всех имеющихся нарушений [8]. Позднее при создании упрощенных индексов SDAI и CDAI в качестве исходного параметра также использовалась ООБ. Она стала и одним из четырех критериев ремиссии РА, рекомендованных экспертами ACR и EULAR [9].

Безусловно, наличие боли оказывает существенное влияние на значение ООБ и на результат определения активности РА по суммарным индексам, которые вычисляются с применением данного показателя [10]. Однако такая система оценки позволяет учитывать только интенсивность боли, тогда как клиническая значимость имеющегося у пациента болевого синдрома во многом определяется его характером. Пациенты с активным артритом часто описывают имеющуюся у них боль как ноющую, острую, пульсирующую, мягкую или стреляющую, а также как утомляющую или изнуряющую [11]. При меньшей активности воспаления встречается

ся грызущая, беспокоящая, мягкая или тупая боль. В ряде случаев у пациентов с РА боль имеет невропатический компонент, что может указывать на ее связь с патологией нервной системы или центральной сенситизацией.

Больные сообщают об изменениях болевых ощущений, которые могут происходить на протяжении суток, нескольких дней или месяцев. Боль является одним из основных проявлений обострения РА наряду с объективными признаками воспаления, психологическими факторами и утомляемостью. Согласно определению OMERACT, *обострение РА представляет собой совокупность симптомов достаточной продолжительности, которые не могут быть самостоятельно купированы пациентом и требуют адекватной коррекции терапии* [12]. Боль может оказывать существенное влияние на качество жизни, значительно ограничивая возможность профессиональной или повседневной деятельности.

Применение синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) обеспечивает значительное уменьшение боли. Однако, несмотря на достигнутые успехи, хроническая боль остается самой серьезной проблемой для многих больных РА. 82% пациентов, считавших, что заболевание у них практически полностью контролируется, продолжали испытывать умеренную или даже сильную боль [13]. Около 12% пациентов, находившихся в ремиссии по DAS28, отмечали клинически значимую боль [14]. Через год после назначения ГИБП более чем у 50% больных РА сохранялась существенная боль [15]. D.F. McWilliams и соавт. [16] при анализе результатов 3-летнего наблюдения трех когорт больных РА (всего 9493 пациента) выявили стойкую боль в 59–79% случаев. Ее наличие ассоциировалось с более выраженными функциональными нарушениями и курением.

Причины боли при РА могут существенно различаться у разных пациентов, а также у одного больного на ранней и поздней стадиях заболевания, в периоды обострения и снижения воспалительной активности. Возникающая при РА боль является результатом сочетанного влияния суставных изменений и процессинга болевых ощущений в периферических, спинальных и супраспинальных болевых путях. Интенсивность, распространение и характер боли зависят от прямой активации периферических ноцицепторов, а также модуляции чувствительности периферических и центральных нейронов ноцицептивных путей.

Типичные для хронического артрита периферические механизмы воспалительной боли включают активацию ноцицепторов и сенситизацию их за счет воспаления суставов [17]. Воспаленная синовиальная оболочка вырабатывает различные медиаторы и цитокины. Под влиянием этих продуктов внутриклеточные сигнальные пути запускают каскад фосфорилирования, который снижает порог выработки потенциалов действия для ноцицепторных нейронов, повышая тем самым болевую чувствительность [18].

Провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ6, ИЛ17, могут оказывать прямое влияние на ответ ноцицепторных нейронов [19]. На сенсорных нейронах были обнаружены рецепторы к ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ17. Кроме того, нейроны ганглий дорзального корешка экспрессируют проводящую сигнал трансмембранную субъединицу, которая связывает комплекс ИЛ6 — рецептор ИЛ6. Введение ФНО α , ИЛ6, ИЛ17 в нормальные коленные суставы крыс приводило к

повышению частоты потенциалов действия С-волокон в ответ на болевые и неболевые стимулы [20]. Воспалительные стимулы, индуцирующие хроническую боль, во многих случаях удается эффективно контролировать с помощью противоревматических препаратов.

Помимо периферических воспалительных стимулов, заметную роль в формировании боли играет ее процессинг в ЦНС, который во многом определяет интенсивность и характер болевых ощущений. Одним из наиболее существенных факторов, способствующих сохранению стойкой боли при РА, являются нарушения центральных регуляторных механизмов, прежде всего центральная сенситизация, которая представляет собой чрезмерную реакцию ноцицептивных нейронов ЦНС на нормальные или подпороговые афферентные стимулы. Как и периферическая сенситизация, изменение центральной регуляции боли может сопровождаться развитием гипералгезии (возникновение чрезмерной боли в ответ на болевой стимул) и аллодинии (возникновение боли под влиянием стимула, который в норме боли не вызывает).

Для изучения центральных механизмов формирования боли используется психофизиологическое исследование, известное как *количественное сенсорное тестирование*. При этом оценка регуляции болевой чувствительности может выполняться с помощью различных средств, включая давление тупым предметом, укол, высокую или низкую температуру, электрическую стимуляцию. Поверхностная чувствительность обычно исследуется с помощью укола тупой иглой. Реакция на сдавление глубоких тканей, включая мышцы, капсулу сустава, периост, оценивается с использованием альгометра. Эти ткани являются источником боли при артрите, и возникающий болевой ответ может иметь такой же механизм, как и болезненность суставов при пальпации, которая учитывается при определении числа болезненных суставов (ЧБС) [21].

Пока недостаточно изучены различия центрального процессинга при использовании разных стимулов. Такие различия могут, в частности, обуславливать несоответствие результатов, наблюдающихся при использовании механических и термальных стимулов. Тестирование с применением механических стимулов при РА, по-видимому, может быть более адекватным, поскольку воспаленный сустав в основном испытывает механическую нагрузку. Кожная иннервация отличается от иннервации глубоких структур, включая синовию и кость. Кожа содержит специализированные чувствительные нервные окончания и медленно проводящие кожные чувствительные С-волокна, среди которых выделяют пептидергические (содержащие субстанцию Р и пептид, связанный с геном кальцитонина) и непептидергические. В то же время синовиальная оболочка и кость не имеют непептидергических немиелинизированных нервных окончаний [22].

Воспаленные суставы характеризуются повышенной болевой чувствительностью за счет периферической сенситизации, индуцированной локальным воспалением. Эта повышенная чувствительность обуславливает усиление ноцицептивной импульсации в ответ на нормальные стимулы. При этом зоны, удаленные от пораженного сустава, также могут иметь повышенную болевую чувствительность, что указывает на усиление восприятия боли за счет центральных механизмов и ослабление нормальной антиноцицептивной модуляции у больных РА [23].

Наиболее часто используются три варианта количественного сенсорного тестирования: оценка порогов болевой чувствительности, временной суммации (ВС) и кондиционной модуляции боли.

Болевой порог представляет собой уровень интенсивности воздействия, при котором соответствующее ощущение становится болезненным. Более высокий порог отражает более низкую чувствительность к боли. Для оценки болевых порогов могут использоваться различные стимулы, включая давление, тепло, холод, ишемию. Одним из наиболее распространенных стимулов для оценки болевого порога при РА является давление. Считается, что оно позволяет более корректно оценить боль, связанную с артритом. С помощью альгометра исследователь в течение короткого времени надавливает на соответствующий участок кожи и затем несколько раз повторяет эту процедуру, наращивая усилие, с постоянной скоростью (обычно 1 кг/с) до появления боли [24].

N. Joharatnam и соавт. [25] оценивали болевые пороги в области коленного сустава, большеберцовой кости и грудины у 50 больных РА, состояние которых оставалось стабильным на фоне лечения БПВП. Повышенная чувствительность к боли отмечалась как в области сустава, так и на других участках. Снижение болевого порога ассоциировалось с увеличением ЧБС, ООБ, более выраженной симптоматикой фибромиалгии и более тяжелой депрессией.

ВС отражает динамику болевой чувствительности при повторяющемся воздействии раздражающего стимула. Это естественный нейрофизиологический феномен, который обусловлен суммацией ответов С-волокон при коротких интервалах между стимулами, когда возникший постсинаптический потенциал не успевает полностью затихнуть до начала действия следующего стимула. При этом повторное действие болезненных стимулов сопровождается увеличением интенсивности болевых ощущений, хотя стимул не меняется [26]. При изучении ВС у больных РА были получены противоречивые результаты. В некоторых работах выявлены более высокие значения ВС при РА, чем в контроле, что может быть следствием центральной сенситизации [27]. Другие авторы наблюдали сопоставимые значения ВС при РА и в контроле [28].

A.W. Christensen и соавт. [29] оценивали ВС и выполняли УЗИ суставов у больных РА до назначения БПВП. При этом более высокий исходный счет по данным энергетического доплера ассоциировался с более значительным снижением воспалительной активности после 4 мес лечения. Однако результаты определения ВС не позволяли прогнозировать ответ на лечение. Поскольку ВС является очень вариабельным показателем и его повышение может быть присуще лишь какой-то определенной подгруппе больных РА, для оценки роли ВС может потребоваться значительно большее число наблюдений.

Кондиционная модуляция боли позволяет оценить состояние нисходящих ингибирующих болевых путей. Тест включает два раздражающих воздействия: кондиционный стимул, который активирует нисходящие ингибирующие пути и тестовый стимул, с помощью которого определяется чувствительность к боли до и после действия кондиционного стимула. У здоровых людей при нормальном состоянии нисходящих ингибирующих болевых путей посткондиционный тестовый стимул воспринимается как менее болез-

ненный, чем прекодиционный, поскольку кондиционный стимул активирует нисходящие ингибирующие пути, снижая болевую чувствительность. При хронических заболеваниях, сопровождающихся болью, функция нисходящих ингибирующих болевых путей может быть нарушена, поэтому и снижение болевой чувствительности в ответ на кондиционный стимул может быть нарушено.

Y.C. Lee и соавт. [30] провели количественное сенсорное тестирование у 139 больных РА. Определяли болевой порог при надавливании (БПН), кондиционную модуляцию боли и ВС. Низкий БПН (высокая болевая сенситизация) на всех исследованных участках ассоциировался с высокими значениями индекса CDAI, ООБ и ЧБС. Высокая ВС, которая также отражает повышенную болевую сенситизацию, достоверно ассоциировалась с высокими значениями CDAI, ООБ, общей оценки врача (ООВ) и ЧБС. Кондиционная модуляция боли была связана только с ЧБС. Эти данные показывают, что болевая сенситизация, которая оценивалась по БПН и ВС, может индуцировать завышенные значения ООБ, ЧБС и ООВ и стать причиной значительного увеличения суммарных индексов и некорректного определения уровня воспалительной активности. Между тем повышение центральной сенситизации, ведущее к уменьшению кондиционной модуляции боли, может быть связано, в частности, с нарушением сна [31].

Помимо количественного сенсорного тестирования для изучения механизмов формирования боли при РА применялась также *инструментальная нейровизуализация*. Обычно использовалась магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет оценить как структурные особенности, так и функцию ЦНС. В ходе структурного исследования изучались размеры различных отделов мозга у испытуемых, имевших и не имевших хроническую боль. С помощью функциональной МРТ (фМРТ) оценивались изменения кровотока, которые могут отражать активность нервной системы. Эти исследования дали возможность идентифицировать несколько регионов мозга и нервных путей, которые активируются у пациентов с хронической болью.

По сравнению с контролем у больных РА отмечалось увеличение объема нескольких субкортикальных структур, включая хвостатое ядро, прилежащее ядро и наружную часть чечевицевого ядра. Эти регионы участвуют в аффективном, когнитивном и сенсорно-дискриминантном процессинге боли [32]. Выявленные изменения могут быть обусловлены реакцией соответствующих структур мозга на длительное болевое раздражение. Нельзя также исключить, что их возникновение может быть отчасти связано с действием и других факторов, включая воспалительные изменения, медикаментозную терапию, изменение физической активности.

В отличие от структурных нарушений, функциональные параметры более динамичны и могут отражать имеющиеся у пациента особенности клинической симптоматики. Так, при использовании фМРТ было показано, что депрессивные симптомы отчетливо ассоциируются с признаками активации медиальных отделов префронтальной коры (МОПК) [33]. Авторы считают, что эта зона может быть важным центром эмоционального процессинга боли при РА. Данное предположение согласуется с другими сообщениями об участии МОПК в процессинге боли при хронических болевых синдромах [34].

Помимо центральной сенситизации, причиной возникновения невропатической боли (НБ) у больных РА может стать патология ЦНС или периферической нервной системы. Поражение ЦНС при РА обычно представлено шейной миелопатией [35]. Ее клинические проявления определяются характером имеющихся у пациента структурных нарушений, которые во многих случаях остаются бессимптомными, но у некоторых пациентов представляют угрозу для жизни. Характерное для РА поражение шейного отдела позвоночника обусловлено хроническим воспалением расположенных здесь синовиальных суставов, которое сопровождается поражением связочного аппарата и развитием подвывихов.

Наиболее часто встречается атлантоаксиальный подвывих (ААП), который при использовании компьютерной томографии (КТ) и МРТ может быть обнаружен у 45% больных РА. ААП нередко остается бессимптомным. Характерным клиническим признаком является боль в области шеи. Сдавление нервных корешков, выходящих из C_6 , может стать причиной тяжелой боли в области затылка. В некоторых случаях ААП сопровождается компрессией спинного мозга с появлением слабости и нарушения чувствительности верхних и нижних конечностей, а также дисфункции сфинктеров. Субаксиальные подвывихи также могут вызывать компрессию спинного мозга и нервных корешков. При этом появляются онемение и боль в зоне иннервации соответствующих структур.

Основными вариантами поражения периферической нервной системы у больных РА являются компрессионные синдромы, полиневропатия, множественный мононеврит. V. Agarwal и соавт. [36] при электрофизиологическом исследовании обнаружили признаки невропатии у 62 (57,4%) из 108 больных РА; у 53 (85,5%) из этих пациентов выявлена аксональная дегенерация и у 9 — демиелинизация. В 38 случаях отмечалась невропатия нижних, в 9 — верхних, в 15 — нижних и верхних конечностей. У 28 больных диагностирована чисто сенсорная, у 25 — сенсомоторная невропатия, у 8 — множественный мононеврит и еще у 1 — хроническая воспалительная демиелинизирующая невропатия. У 12 больных обнаружен синдром карпального канала.

Некомпрессионные невропатии при РА могут протекать бессимптомно или приводят к возникновению боли, парестезий, мышечной слабости. Эти симптомы зачастую трактуются как проявление суставной патологии и могут существенно ухудшать состояние больных. Первично сенсорная невропатия обычно связана с аксональной дегенерацией и демиелинизацией. Она чаще протекает с поражением нижних конечностей, сопровождается парестезиями, онемением, жгучей болью и в ряде случаев сочетается с моторным дефицитом. Диагноз может быть подтвержден с помощью электронейромиографии. Множественный мононеврит — это болезненная асимметричная асинхронно развивающаяся сенсорная и моторная периферическая невропатия с изолированным поражением нервов как минимум двух разных регионов. К числу типичных проявлений относится свисающая стопа и свисающая кисть. Эти изменения обусловлены некротизирующим или окклюзивным васкулитом *vasa nervorum*, ведущим к аксональной дегенерации. Множественный мононеврит считается диагностическим признаком ревматоидного васкулита [37]. Компрессионные невропатии нередко возникают уже на ранней стадии РА на

фоне активного артрита и наиболее часто представлены синдромом карпального канала (у 23–69% больных) [35].

Таким образом, боль, которая возникает у больных РА, далеко не всегда ассоциируется с активным воспалительным процессом. В то же время наличие достаточно интенсивной невоспалительной боли может существенно повлиять на такие традиционные показатели воспалительной активности, как ООБ, ООВ, ЧБС, искажая результат количественного определения активности болезни. В свою очередь, ошибочная оценка активности может стать причиной некорректного выбора тактики лечения. Поэтому использование в клинической практике инструментов, позволяющих достоверно определять характер имеющихся у пациента болевых ощущений, может способствовать значительному улучшению качества медицинской помощи больным РА.

D.F. McWilliams и соавт. [38], наблюдавшие 1189 больных РА, показали, что в значительной части случаев повышение DAS28, связанное с величиной ОАБ и ЧПС, ассоциировалось с низкой вероятностью уменьшения боли. Авторы предположили, что у части больных увеличение этих показателей может быть вызвано не воспалением, а центральной сенситизацией. В настоящее время одним из наиболее популярных инструментов для выявления НБ является опросник PainDETECT (PD). При обследовании больных РА отмечены его приемлемые психометрические свойства [39]. PD позволяет классифицировать НБ как вероятную ($PD > 18$) или возможную ($13 \leq PD \leq 18$). $PD < 13$ показывает, что боль не является невропатической. При этом у значительной части пациентов, имеющих признаки НБ, выявляется клиническая симптоматика невропатии [40].

S. Ahmed и соавт. [41] у больных РА использовали ВАШ для оценки интенсивности боли и PD для уточнения ее характера. Более чем у 50% пациентов интенсивность боли превышала 54 мм по ВАШ, хотя они получали стабильную терапию БПВП, которая позволяла эффективно контролировать активность заболевания (среднее значение DAS28 $2,07 \pm 0,9$). В то же время у значительной части пациентов при использовании PD были обнаружены признаки НБ. Авторы считают, что у многих больных РА сохранение боли при эффективном подавлении воспалительной активности может быть обусловлено процессами сенситизации. S. Ito и соавт. [42] с помощью PD обследовали 300 больных РА. В 9 (3%) случаях у них была обнаружена вероятная и в 33 (11%) — возможная НБ. После исключения больных с сахарным диабетом, патологией позвоночника, опоясывающим лишаем и неврологическими заболеваниями остались 5 (1,7%) и 23 (7,7%) пациента, имевших соответственно вероятную и возможную НБ при отсутствии заболеваний, которые могли бы ее индуцировать. Индекс массы тела (ИМТ), DAS28, СРБ, интенсивность боли по ВАШ и общий счет PD были достоверно выше у пациентов с вероятной или возможной НБ, чем у пациентов, у которых такой боли не было. ИМТ ≥ 22 кг/м² и отсутствие клинической ремиссии ассоциировались с наличием НБ.

S. Riefbjerg-Madsen и соавт. [43] анализировали материалы обследования больных РА, включенных в датский регистр DANBIO. 7054 пациента заполнили PD (у 3826 был РА, у 1180 — псориатический артрит, у 1093 — спондилоартриты). В 63% случаев интенсивность боли по ВАШ превы-

шала 30 мм. В 20% случаев счет PD соответствовал вероятной (> 18) и в 24% — возможной ($13–18$) НБ. $PD > 18$ достоверно ассоциировался с более высокими значениями DAS28, ООБ и ЧБС, но не был связан с числом припухших суставов (ЧПС) и уровнем СРБ. S.M. Коор и соавт. [44] обследовали 159 больных, включенных в датский регистр мониторинга PADREAM. У 27 (17%) из них, согласно PD, имелась вероятная и у 34 (21,4%) — возможная НБ. Ее наличие ассоциировалось с большей интенсивностью боли по ВАШ, более частым использованием анальгетиков, большим ЧБС и более низкими показателями качества жизни по SF-36. Эти больные также чаще соответствовали критериям фибромиалгии.

Е.С. Филатова и Ш.Ф. Эрдес [45] обследовали 183 больных РА, наблюдавшихся в НИИР им. В.А. Насоновой. Для выявления невропатического компонента боли (НКБ) авторы использовали опросник DN4. 73 (43%) больных имели НКБ ($DN \geq 4$). Наличие НКБ ассоциировалось с более старшим возрастом, большей продолжительностью заболевания и более выраженными функциональными нарушениями. В то же время активность заболевания по DAS28 и СОЭ не влияли на интенсивность боли. При исследовании неврологического статуса у 96% больных с НКБ выявлено поражение нервной системы, которое в 55% случаев было представлено дистальной сенсомоторной полиневропатией, в 14% — туннельными синдромами, в 19% — мононевропатией, в 4% — шейной миелопатией и в 4% — сочетанием полиневропатии с туннельными синдромами.

Наличие у больных РА различных механизмов возникновения боли диктует необходимость дифференцированного подхода к выбору анальгетической терапии. Безусловно, центральное место в лечении заболевания занимает применение синтетических БПВП и ГИБП, которые в комбинации с глюкокортикоидами или без них позволяют у многих больных эффективно подавлять болевой синдром. Однако в ряде случаев, несмотря на применение этих средств, у пациентов сохраняется клинически значимая боль, для подавления которой в комплексном лечении РА широко применяются анальгетики. В большинстве наблюдений наличие боли при РА связано с воспалительными изменениями суставов или околосуставных мягких тканей. Поэтому в качестве обезболивающего средства наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые позволяют существенно повысить эффективность противоревматической терапии, но характеризуются риском возникновения неблагоприятных реакций (НР), в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Поэтому НПВП следует с особой осторожностью применять при наличии в анамнезе заболеваний ЖКТ и СССР.

Риск НР со стороны ЖКТ значительно снижается при использовании селективных ингибиторов циклооксигеназы 2. К их числу относится эторикоксиб¹. В ЖКТ препарат быстро и полностью адсорбируется, достигая максимальной концентрации в крови через 1 ч после приема внутрь [46]. После приема пищи адсорбция замедляется, но не уменьшается. Период полувыведения препарата составляет 22 ч, что позволяет принимать его 1 раз в сутки. По данным клинических испытаний, при РА эторикоксиб не уступал по эффективности

¹Костарокс.

ОБЗОРЫ

другим НПВП или превосходил их [47]. В дозе 90 мг/сут эторикоксиб был сопоставим с диклофенаком 150 мг/сут.

К. Bickham и соавт. [48] у 1404 больных РА сравнивали эффективность эторикоксиба в дозах 90 и 60 мг/сут. Обе дозы обеспечивали достоверное уменьшение активности РА по DAS28. Однако при назначении эторикоксиба по 90 мг/сут динамика ООБ была достоверно более благоприятной, а частота НР — сопоставимой. В то же время увеличение дозы >90 мг/сут не сопровождалось соответствующим повышением эффективности. Поэтому при РА эторикоксиб обычно назначается по 90 мг/сут. В этой дозе он превосходил по эффективности напроксен 500 мг 3 раза в день [47].

Интересно, что, судя по недавним публикациям, эторикоксиб способен эффективно воздействовать и на НБ. Так, Р. Moss и соавт. [49] назначали его по 60 мг/сут 80 больным остеоартритом (ОА) коленного сустава. Наличие невропатической боли у этих пациентов оценивалось по опросникам PD и PQAS (Pain quality assessment scale). Через 14 дней после начала лечения у пациентов, получавших эторикоксиб, зафиксировано улучшение на 23,6% по общему счету PD, тогда как в группе плацебо наблюдалось ухудшение на 14%. В 22,5% случаев на фоне лечения эторикоксибом отмечалось исчезновение признаков невропатической боли. За этот же период в группе плацебо у 12,5% пациентов появились отсутствовавшие ранее симптомы НБ. PQAS у пациентов, получавших эторикоксиб, показал достоверное улучшение по пароксизмальной и поверхностной шкалам, отражающим наличие НБ: соответственно на 36,9% и на 29,4%. Отмечалось также достоверное уменьшение локальной холодовой гипералгезии и распространенной механической гипералгезии. Существенное уменьшение НБ при назначении эторикоксиба больным ОА наблюдали также L. Arendt-Nielsen и соавт. [50]. Этот эффект может быть связан с его действием на центральную сенситизацию за счет способности проникать через гематоэнцефалический барьер.

[51] В метаанализе X. Feng и соавт. оценивалась безопасность применения эторикоксиба по сравнению с другими НПВП. Было показано, что риск возникновения НР со

стороны ЖКТ при назначении эторикоксиба был не выше, чем при использовании плацебо, и значительно ниже, чем при применении диклофенака или напроксена. Метаанализ R. de Vecchis и соавт. [52] был посвящен кардиоваскулярной безопасности различных НПВП. Авторы пришли к заключению, что риск развития НР со стороны ССС при назначении эторикоксиба и плацебо был сопоставим.

Пока мы не имеем рекомендаций по лечению НБ у больных РА. При изучении эффективности трициклических антидепрессантов и каннабиноидов при РА не выявлено их преимущества по сравнению с плацебо [53–55]. Определенный интерес могут представлять результаты небольшого исследования, в котором оценивалась эффективность милнаципра, ингибитора обратного захвата серотонина и норадренина [56]. При назначении его по 50 мг дважды в день динамика боли в целом была сопоставима с таковой при использовании плацебо. Но в подгруппе больных с хорошо контролируемой воспалительной активностью (суставной счет ≤ 1) милнаципран достоверно превосходил по эффективности плацебо.

Таким образом, в настоящее время в клинической практике для оценки статуса больных РА широко применяются количественные методы определения воспалительной активности. Их использование дало возможность разработать стандартизированный подход к определению тактики ведения пациентов. Данный подход лежит в основе российских и международных рекомендаций по лечению РА и предусматривает регулярную коррекцию противоревматической терапии до тех пор, пока не будет достигнут целевой уровень активности (ремиссия или низкая активность заболевания). Между тем значения ключевых параметров, используемых для вычисления суммарных индексов активности, включая ООБ, ООВ и ЧБС, могут во многом зависеть от имеющейся у пациента невоспалительной боли. Внедрение в клиническую практику инструментов, позволяющих уточнять характер болевых ощущений, может способствовать существенному повышению надежности оценки воспалительной активности и уменьшению числа ошибок при определении тактики ведения больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зинчук ИЮ, Амирджанова ВН. Социальное бремя ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(3):331–5. [Zinchuk IYu, Amirdzhanova VN. Social burden of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(3):331–5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-331-335
2. Кусевич ДА, Авдеева АС. Эффективность и безопасность применения ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):420–8. [Kusevich DA, Avdeeva AS. The efficacy and safety of rituximab in rheumatoid arthritis: new evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):420–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-420-428
3. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557–71. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: russian and international guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557–71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
4. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;46(1): 5–16. [Karateev DE, Olyunin YuA. About classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008; 46(1):5–16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-848
5. Smolen JS, Landewé O, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960–977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
6. Филатова ЕС, Алексеев ВВ, Эрдеcs ШФ. Болевой синдром при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(6):32–5. [Filatova ES, Alekseev VV, Erdes ShF. Pain syndrome in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(6):32–5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-517
7. Heiberg T, Finset A, Uhlig T, Kvien TK. Seven year changes in health status and priorities for improvement of health in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):191–5.
8. Radner H, Chatzidionysiou K, Nikiphorou E, et al. 2017 EULAR recommendations for a core data set to support

- observational research and clinical care in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr; 77(4):476-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212256.
9. Олюнин ЮА. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):9-13. [Olyunin YuA. Assessment of the status of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):9-13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-497
10. Furu M, Hashimoto M, Ito H, et al. Discordance and accordance between patient's and physician's assessments in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(4):291-5. doi: 10.3109/03009742.2013.869831.
11. Walsh DA, McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Oct; 10(10):581-92. doi: 10.1038/nrrheum.2014.64
12. Bingham CO^{3rd}, Pohl C, Woodworth TG, et al. Developing a standardized definition for disease «flare» in rheumatoid arthritis (OMERACT 9 Special Interest Group). *J Rheumatol*. 2009 Oct;36(10):2335-41. doi: 10.3899/jrheum.090369
13. Taylor P, Manger B, Alvaro-Gracia J, et al. Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Int Med Res*. 2010 Jul-Aug;38(4): 1213-24.
14. Lee YC, Cui J, Lu B, et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 8;13(3):R83. doi: 10.1186/ar3353.
15. McWilliams DF, Walsh DA. Factors predicting pain and early discontinuation of tumour necrosis factor- α -inhibitors in people with rheumatoid arthritis: results from the British society for rheumatology biologics register. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Aug 12;17:337. doi: 10.1186/s12891-016-1192-7.
16. McWilliams DF, Dawson O, Young A, et al. Discrete trajectories of resolving and persistent pain in people with rheumatoid arthritis despite undergoing treatment for inflammation: Results from three UK cohorts. *J Pain*. 2019 Jan 15. pii: S1526-5900(18)30478-4. doi: 10.1016/j.jpain.2019.01.001.
17. Boyden SD, Hossain IN, Wohlfahrt A, Lee YC. Non-inflammatory Causes of Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Jun;18(6):30. doi: 10.1007/s11926-016-0581-0
18. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA Jr, Chiu IM. Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends Immunol*. 2017 Jan;38(1):5-19. doi: 10.1016/j.it.2016.10.001
19. Schaible HG. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(5):470.
20. Brenn D, Richter F, Schaible HG. Sensitization of unmyelinated sensory fibers of the joint nerve to mechanical stimuli by interleukin-6 in the rat: an inflammatory mechanism of joint pain. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):351-9
21. Pollard LC, Ibrahim F, Choy EH, Scott DL. Pain thresholds in rheumatoid arthritis: the effect of tender point counts and disease duration. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39(1):28-31. doi: 10.3899/jrheum.110668
22. Chartier SR, Thompson ML, Longo G, et al. Exuberant sprouting of sensory and sympathetic nerve fibers in nonhealed bone fractures and the generation and maintenance of chronic skeletal pain. *Pain*. 2014 Nov;155(11): 2323-36. doi: 10.1016/j.pain.2014.08.026.
23. Suokas AK, Walsh DA, McWilliams DF, et al. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Oct; 20(10):1075-85. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.009.
24. Bird HA, Dixon JS. The measurement of pain. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1987 Apr;1(1): 71-89.
25. Joharatnam N, McWilliams DF, Wilson D, et al. A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jan 20;17:11. doi: 10.1186/s13075-015-0525-5
26. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Oct;6(10):599-606. doi: 10.1038/nrrheum.2010.107.
27. Vladimirova N, Jespersen A, Bartels EM, et al. Pain Sensitisation in Women with Active Rheumatoid Arthritis: A Comparative Cross-Sectional Study. *Arthritis*. 2015;2015:434109. doi: 10.1155/2015/434109.
28. Meeus M, Ickmans K, Struyf F, et al. Does acetaminophen activate endogenous pain inhibition in chronic fatigue syndrome/fibromyalgia and rheumatoid arthritis? A double-blind randomized controlled cross-over trial. *Pain Physician*. 2013 Mar-Apr; 16(2):E61-70
29. Christensen AW, Riefbjerg-Madsen S, Christensen R, et al. Ultrasound Doppler but not temporal summation of pain predicts DAS28 response in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jun;55(6):1091-8. doi: 10.1093/rheumatology/kew034.
30. Lee YC, Bingham CO^{3rd}, Edwards RR, et al. Association Between Pain Sensitization and Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Feb; 70(2):197-204. doi: 10.1002/acr.23266
31. Lee YC, Lu B, Edwards RR, et al. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):59-68. doi: 10.1002/art.37733.
32. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*. 1995 Jan;60(1):3-38
33. Schweinhardt P, Kalk N, Wartolowska K, et al. Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain. *Neuroimage*. 2008 Apr 1;40(2):759-766. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.12.016.
34. Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*. 2004 Oct 15;306(5695):443-7.
35. Олюнин ЮА. Неврологические нарушения у больных ревматоидным артритом. Современная медицина. 2018;(1): 35-8. [Olyunin YuA. Neurological disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya meditsina*. 2018;(1):35-8. (In Russ.)].
36. Agarwal V, Singh R, Wiclaf, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 Jul;27(7):841-4. Epub 2007 Dec 15.
37. Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Oct;36(2):88-98.
38. McWilliams DF, Zhang W, Mansell JS, et al. Predictors of change in bodily pain in early rheumatoid arthritis: an inception cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1505-13. doi: 10.1002/acr.21723
39. Riefbjerg-Madsen S, Whithers EE, Danneskiold-Samsøe B, Amris K. Psychometric properties of the painDETECT questionnaire in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondyloarthritis: Rasch analysis and test-retest reliability. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 May 22;15(1):110. doi: 10.1186/s12955-017-0681-1.
40. Филатова ЕС, Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ и др. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6): 631-5. [Filatova ES, Turovskaya EF, Alekseeva LI, et al. Analysis of the pathogenetic mechanisms of chronic joint pain in patients with rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):631-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-631-635
41. Ahmed S, Magan T, Vargas M, et al. Use of the painDETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting. *J Pain Res*. 2014 Oct 14;7:579-88. doi: 10.2147/JPR.S69011. eCollection 2014
42. Ito S, Kobayashi D, Murasawa A, et al. An Analysis of the Neuropathic Pain Components in Rheumatoid Arthritis Patients. *Intern Med*. 2018 Feb 15;57(4):479-485. doi: 10.2169/internalmedicine.9235-17.
43. Riefbjerg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO

- registry survey. *PLoS One*. 2017 Jul 7;12(7): e0180014. doi: 10.1371/journal.pone.0180014. eCollection 2017.
44. Koop SM, Klooster PM, Vonkeman HE, et al. Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Sep 3;17:237. doi: 10.1186/s13075-015-0761-8
45. Филатова ЕС, Эрдес ШФ. Этиопатогенетические факторы периферической нейропатической боли при ревматоидном артрите. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;(8):67-71. [Filatova ES, Erdes ShF. Etiopathogenetic factors of peripheral neuropathic pain in rheumatoid arthritis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;(8):67-71. (In Russ.)].
46. Agrawal NG, Porras AG, Matthews CZ, et al. Single- and multipledose pharmacokinetics of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man. *J Clin Pharmacol*. 2003 Mar;43(3):268-76.
47. Brooks P, Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management. *Ther Clin Risk Manag*. 2006 Mar;2(1):45-57.
48. Bickham K, Kivitz AJ, Mehta A, et al. Evaluation of two doses of etoricoxib, a COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), in the treatment of Rheumatoid Arthritis in a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Aug 8;17:331. doi: 10.1186/s12891-016-1170-0
49. Moss P, Benson HA, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Nov;25(11):1781-1791. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009
50. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2016 Aug;157(8):1634-44. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000562
51. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jan 10;13(1):e0190798. doi: 10.1371/journal.pone.0190798
52. De Vecchis R, Baldi C, Di Biase G, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol*. 2014 Dec;62(6):437-48.
53. Van den Driest JJ, Bierma-Zeinstra SM, Bindels PJE, Schiphof D. Amitriptyline for musculoskeletal complaints: a systematic review. *Fam Pract*. 2017 Apr 1;34(2):138-146. doi: 10.1093/fampra/cmz134
54. Richards BL, Whittle SL, van der Heijde DM, Buchbinder R. The efficacy and safety of antidepressants in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Sep;90:21-7. doi: 10.3899/jrheum.120338.
55. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz*. 2016 Feb;30(1):47-61. doi: 10.1007/s00482-015-0084-3.
56. Lee YC, Massarotti E, Edwards RR, et al. Effect of Milnacipran on Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis with Widespread Pain: A Randomized Blinded Crossover Trial. *J Rheumatol*. 2016 Jan;43(1):38-45. doi: 10.3899/jrheum.150550

Поступила 15.01.2019

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

Хемореактомный анализ анти тромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов

Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.¹, Лиля А.М.², Наумов А.В.³, Рудаков К.В.¹

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

¹119333, Москва, Вавилова, 44, корп. 2; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одним из самых эффективных средств современной фармакотерапии. В то же время установлено, что они могут вызвать развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Глюкозамина сульфат (ГС) используется для терапии остеоартрита и, судя по данным экспериментальных исследований, может оказывать анти тромботическое действие. В настоящей работе проведена оценка анти тромботических эффектов ГС и ряда НПВП (ацетилсалициловой кислоты – АСК, декскетопрофена, диклофенака, мелоксикама) посредством хемореактомного анализа. Установлено, что анти тромботические эффекты ГС могут быть в среднем всего в 1,5–3 раза слабее, чем эффекты исследованных НПВП. Полученные результаты позволяют предположить, что ГС может усиливать анти тромботическое действие АСК, в частности при наличии кардиоваскулярной патологии у больных остеоартритом.

Ключевые слова: глюкозамина сульфат (Сустагард Артро); ацетилсалициловая кислота; декскетопрофен; диклофенак; мелоксикам; хемореактомный анализ.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Лилля АМ и др. Хемореактомный анализ анти тромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2019;13(1):129–134.

Chemoreactome analysis of the antithrombotic effects of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Gromova O.A.¹, Torshin I.Yu.¹, Lila A.M.², Naumov A.V.³, Rudakov K.V.¹

¹Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³Russian Gerontology Research and Clinical Center, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³16, First Leonov St., Moscow 129226

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most effective medications in modern pharmacotherapy. At the same time, it has been established that NSAIDs can cause cardiovascular diseases. Glucosamine sulfate (GS) is used in the therapy of osteoarthritis and, according to experimental data; it can exert an antithrombotic effect. This paper evaluates the antithrombotic effects of GS and a number of NSAIDs (such as, acetylsalicylic acid (ASA), dextketoprofen, diclofenac, and meloxicam) through chemoreactome analysis. It has been found that the antithrombotic effects of GS can be on average only 1.5–3 times weaker than those of the NSAIDs studied. The findings may suggest that GS can enhance the antithrombotic effect of ASA, in particular in the presence of cardiovascular disease in patients with osteoarthritis.

Keywords: glucosamine sulfate (Sustagard Arthro); acetylsalicylic acid; dextketoprofen; diclofenac; meloxicam; chemoreactome analysis.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Chemoreactome analysis of the antithrombotic effects of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):129–134.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-129-134

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в современной медицине как высокоэффективные противовоспалительные, анальгетические и антипиретические средства. В ряде клинических исследований показано, что они могут повышать риск сердечно-сосудистых событий [1]. Например, в ко-

горте пациентов со спондилоартритом (n=8140) без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе при наблюдении в течение нескольких лет выявлено 115 случаев ИМ (1,9%). Прием диклофенака был ассоциирован с 3-кратным повышением риска ИМ (отношение шансов 3,32; 95% доверительный интервал 1,57–7,03) [2]. Риск возникновения такой

патологии увеличивается при наличии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Пациенты с коморбидными состояниями требуют особого подхода к лечению, минимизирующего полипрагмазию. В частности, перспективным направлением фармакотерапии является сочетание использования НПВП с хондропротектором глюкозамин, который применяется в виде глюкозамина сульфата (ГС).

Глюкозамин необходим для биосинтеза биополимерных гликозаминогликанов соединительной ткани. Он также обладает противовоспалительными свойствами. ГС взаимодействует с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов, ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB, фактор некроза опухоли α, цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT, регулирует синтез IgA в кишечнике, миграцию лейкоцитов, активность рецепторов гемопоезина и интерферонов [3]. Такие НПВП, как декскетопрофен (и в меньшей степени кеторолак), наиболее эффективно дополняют противовоспалительные свойства ГС [4].

ГС способствует снижению не только активности белков протеома, осуществляющих передачу сигнала на разных уровнях каскада NF-κB (CD44, NF-κB, JAK/STAT и др.), но и транскрипции генов, вовлеченных в провоспалительный сигнальный каскад NF-κB (*NFKB2*, *TNFRSF1B*, *PYCARD*, *TRAF2*, *TNFSF12* и др.). Такое воздействие одновременно на протеом и транскриптом важно для лечения остеоартрита (ОА) и коморбидных ему заболеваний, сопровождающихся хроническим воспалением.

Глюкозамин и ГС также проявляют антикоагулянтные и антиагрегантные свойства [5, 6]. Например, глюкозамин ингибировал агрегацию тромбоцитов человека и кролика, индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ), коллагеном, тромбином, фактором активации тромбоцитов (PAF) или высокими концентрациями арахидоната натрия [7]. Основными молекулярными механизмами антитромботического действия ГС являются, по-видимому, активация рецептора CD44 и инактивация сигнальных каскадов NF-κB тромбоцитов.

Как известно, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК, 50–100 мг/сут) используются для долговременной профилактики тромботических событий [8, 9]. Результаты отдельных экспериментальных исследований позволяют предположить, что действие АСК и других НПВП на агрегацию тромбоцитов может быть отчасти сходным [10]. Так, в клиническом исследовании декскетопрофен снижал агрегацию тромбоцитов в 3,5 раза по сравнению с контролем (17%, контроль 72±6%; $p=0,001$). Декскетопрофен замедлял процесс роста тромба приблизительно в 1,7 раза (237±25 с, контроль 138±21 с; $p=0,02$) [11].

Тем не менее для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний используется только АСК, тогда как остальные НПВП достоверно повышают риск возникновения кардиоваскулярной патологии. Поскольку механизмы антитромботического действия АСК и ГС различны, не исключено, что при их совместном применении данный эффект может суммироваться.

В настоящей работе посредством хемореактомного анализа изучены наиболее перспективные комбинации ГС и НПВП. Хемореактомный анализ антитромботических эффектов исследуемых молекул позволил устано-

вить их действие на различные показатели свертывания крови, связанные с агрегационной активностью тромбоцитов, размером тромботических агрегатов, синтезом тромбосанов.

Проведен дифференциальный хемоинформационный анализ антитромботических эффектов ГС в составе препарата Сустагарт Артро (субстанция Биоиберики, С.А.У. Испания) и ряда НПВП (АСК, декскетопрофен, диклофенак и мелоксикам).

При анализе антитромботических свойств молекул ГС и НПВП использован хемоинформационный подход, т. е. сравнение химической структуры исследуемых молекул со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства известны [12, 13]. Хемоинформационный анализ позволяет найти молекулы, схожие с исследуемыми (рис. 1) и, соответственно, предпо-

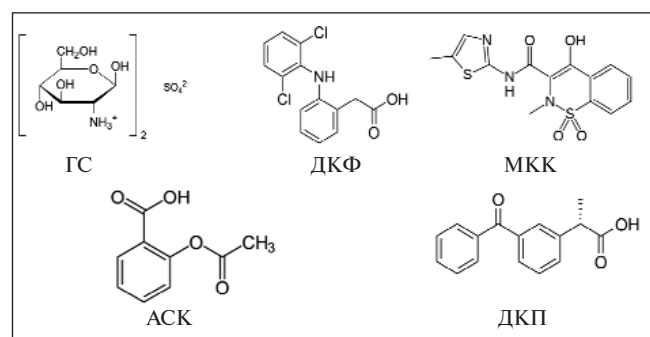


Рис. 1. Химические формулы исследованных молекул.
ДКП – декскетопрофен; ДФК – диклофенак;
МКК – мелоксикам

ложить физиологические, фармакологические и другие свойства изучаемой молекулы на основе имеющейся информации о свойствах молекул, наиболее близких к ней по структуре.

Посредством хемореактомного анализа для изучаемых молекул были получены оценки более 1200 биологических активностей, связанных с их антитромботическими эффектами, на моделях животных и в тромбоцитах человека.

Оценка антитромботических эффектов ГС и НПВП у лабораторных мышей показала, что все исследуемые молекулы могут ингибировать фактор активации тромбоцитов (PAF) и рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFr). Эти эффекты замедляют активацию тромбоцитов и интенсивность роста тромба. При усреднении по всем антитромботическим активностям мы установили, что эффекты молекулы ГС были слабее эффектов АСК на 50%, декскетопрофена – на 55%, мелоксикама – на 40%, а диклофенака – только на 5%.

Хемореактомное моделирование антитромботических эффектов ГС и НПВП у лабораторных крыс показало, что молекулы могут ингибировать 12-липоксигеназу тромбоцитов, снижать синтез тромбосана A_2 и B_2 в цельной крови, повышать активность антитромбина и в целом ингибировать агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном, арахидоновой кислотой или АДФ. При этом антитромботическая активность АСК и мелоксикама была выше в среднем в 2,5–3 раза, чем активность ГС, а декскетопрофена и диклофенака – только на 15–20%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Оценки антитромботических эффектов ГС и различных НПВП у человека

Константа	Ошибка	Единицы	Активность	ГС	АСК	ДКП	ДКФ	МКК
Ингибирование агрегации тромбоцитов								
—	27,1	%	Ингибирование тромбин-индуцированной агрегации тромбоцитов (при 50 мкМ)	16,23	67,9	67,9	67,9	16,23
IC ₅₀	1261	нМ	Ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов	1368	104,5	102,2	102,2	1368
—	11,0	%	Ингибирование АДФ-опосредованной агрегации тромбоцитов, %	9,47	26,28	17,78	17,78	26,28
IC ₅₀	1,0	мкг/мл	Ингибирование <i>in vitro</i> агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном	1,701	0,153	0,303	3,705	0,004
—	68,1	—	Относительное (по сравнению с АСК) ингибирование <i>in vitro</i> агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном	0,182	1,01	0,888	0,182	0,182
IC ₅₀	414	нМ	Ингибирование агрегации, индуцированной арахидоновой кислотой	891	295,5	260,8	260,8	732
IC ₅₀	169	нМ	Концентрация, необходимая для ингибирования набухания тромбоцитов на 50%	974	315,5	134,4	650	373,6
2aPT	5,1	μМ	Концентрация, необходимая для удвоения частичного протромбинового времени	4,408	0,553	0,539	0,545	0,539
—	23,2	%	Ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином при добавлении 0,5 мкМ за 4 мин	6,349	25,78	0	0	67,4
Ингибирование адгезии и рецепторов активации тромбоцитов								
IC ₅₀	329	нМ	Ингибирование интегрин α _v β ₃ тромбоцитов	145,8	247,5	284,3	141	151,9
IC ₅₀	592	нМ	Ингибирование связывания фибриногена с рецептором GPIIb/IIIa тромбоцитов человека	1931	2796	2715	2440	2021
IC ₅₀	992	нМ	Ингибирование пуринаргического рецептора P2Y ₁₂ , снижающее агрегацию тромбоцитов на 50%	658	760	1164	1492	1998
Ki	209	нМ	Ингибирование протеиназа-активированного рецептора 1 (PAR1)	237,3	56,79	62,46	54,86	67,29
IC ₅₀	78	нМ	Ингибирование адгезии тромбоцитов к коллагену I-го типа	105,5	169,5	113,5	159	128,3
IC ₅₀	1080	нМ	Ингибирование связывания фибриногена гликопротеинами IIb/IIIa активированных тромбоцитов	116,5	2862	4452	255,9	0
IC ₅₀	113	нМ	Ингибирование PAF-рецептора мембран тромбоцитов человека	87,29	38,43	40,1	38,86	37,25
Ингибирование синтеза тромбоксанов								
—	12,9	%	Ингибирование тромбоксан-A ₂ -синтазы цельной крови	21,16	38,64	38,7	38,5	38,64
IC ₅₀	417	нМ	Ингибирование тромбоксан-A ₂ -синтазы	432	565	576	1483	627
IC ₅₀	684	нМ	Ингибирование 12-липоксигеназы	858	1220	1214	1235	1428
—	19,1	%	Ингибирование ЦОГ1 цельной крови как снижение синтеза тромбоксана В ₂ , 3 мкМ	10,15	38,24	41,39	41,1	35,89
IC ₅₀	305	нМ	Ингибирование ЦОГ2 цельной крови человека как снижение синтеза тромбоксана В ₂ , индуцированного бактериальными липополисахаридами	1137	428	1340	2776	1110
—	21,8	%	Ингибирование ЦОГ2 в цельной крови человека, 10 мкМ, %	15,16	29,64	16,69	0	16,82

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Константа	Ошибка	Единицы	Активность	ГС	АСК	ДКП	ДКФ	МКК
IC ₅₀	271	нМ	Ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированной U46619 (агонист рецептора тромбоксана)	112	52,6	52,6	18,98	59
Ингибирование коагуляции								
IC ₅₀	245	нМ	Ингибирование активированного тромбином фактора свертывания XIIIa	374	665,7	374	374	718,7
IC ₅₀	425	нМ	Ингибирование фактора свертывания Ха	440,5	281,5	185,4	543	241,3
Ki	391	нМ	Ингибирование фактора свертывания IXa	427,8	678	456	495,8	1473
IC ₅₀	837	нМ	Ингибирование тромбина	993	2952	2846	2844	3029
IC ₅₀	498	нМ	Ингибирование гепараназы тромбоцитов человека, деградирующей антикоагулянта гепарина	927	0	5206	0	1256
—	0,3	нМ	Концентрация, необходимая для снижения генерации тромбина на 50%	0,666	0,42	0,42	0	0,975
IC ₅₀	1286	нМ	Ингибирование роста фибринового сгустка <i>in vitro</i> после добавления тромбина	2249	1427	630,8	356,8	2313

Примечание. PAR1 — протеиназа-активированный рецептор 1.

У кроликов хемореактивное моделирование антитромботических эффектов ГС и НПВП показало, что молекулы способствуют ингибированию агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой, АДФ, РАФ и коллагеном. Это полностью подтверждает результаты упомянутого выше экспериментального исследования: глюкозамин ингибировал агрегацию тромбоцитов кролика, индуцированную АДФ, коллагеном, РАФ или высокими концентрациями арахидоната натрия [7]. Хемореактивный анализ установил, что эффекты ГС были слабее эффектов АСК на 160%, декскетопрофена и диклофенака на 60–70%, мелоксикама на 40%.

Проведена оценка антитромботических эффектов ГС и исследованных НПВП в тромбоцитах и цельной крови человека (табл. 1). Установлены различия этих эффектов по отношению к четырем группам активностей: 1) ингибирование агрегации тромбоцитов; 2) ингибирование адгезии и рецепторов активации тромбоцитов; 3) ингибирование синтеза тромбоксанов; 4) ингибирование коагуляции. Суммарно были рассчитаны значения более чем для 500 активностей в тромбоцитах и цельной крови человека. В среднем антитромботические эффекты ГС оказались слабее эффектов АСК на 110%, декскетопрофена на 150%, диклофенака на 20%, мелоксикама на 60% (рис. 2).

Хемопротеомный анализ белков человека, с которыми могут взаимодействовать исследуемые молекулы (табл. 2), подтвердил, что ГС и НПВП могут взаимодействовать с аденозиновым рецептором (что обуславливает влияние на АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов), с антитромбином и с коагуляционными факторами XII, III, V, IX (что способствует ингибированию каскада коагуляции крови).

Результаты хемореактивного анализа показывают, что антитромботические эффекты ГС и НПВП, тормозящие интенсивность роста тромбоцитарных агрегатов, могут су-

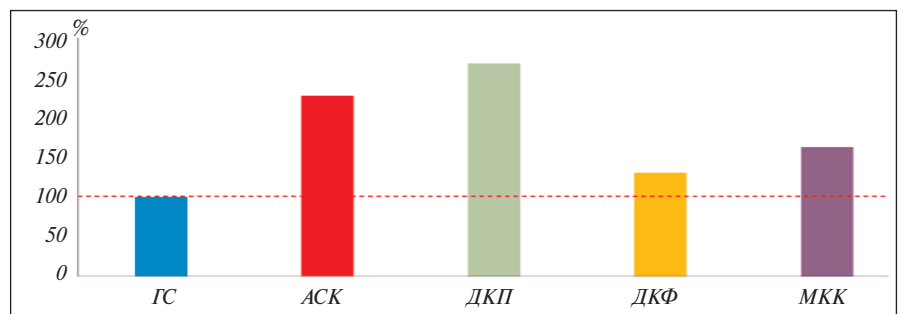


Рис. 2. Усредненные оценки антитромботической активности ГС и НПВП (в % от значений констант в табл. 1) в тромбоцитах и цельной крови человека. ДКП — декскетопрофен; ДКФ — диклофенак; МКК — мелоксикам

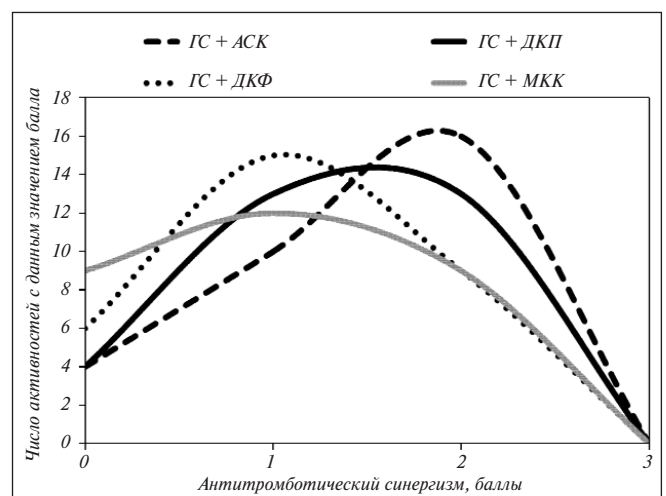


Рис. 3. Распределение балла антитромботического синергизма между ГС и различными НПВП

щественно дополнять друг друга. Для выбора НПВП, который проявляет наибольший синергизм с ГС, мы разработали специальную шкалу, включающую оценку (в баллах) четырех указанных выше активностей. Оценка эффектов ГС и

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Достоверные оценки хемопротеомных эффектов ГС и других исследованных молекул на белки протеома человека, связанные со свертыванием крови

Ошибка	Ген	Белок	ГС	АСК	ДКП	ДКФ	МКК
0,19	<i>ADORA2A</i>	Аденозиновый рецептор A2a	0,24	0,25	0,06	0,11	0
0,05	<i>AT3</i>	Антитромбин III	0,51	0,8	0,8	0,8	0,51
0,12	<i>F12</i>	Коагуляционный фактор XII	0,47	0,25	0,25	0,25	0,25
0,26	<i>F3</i>	Коагуляционный фактор III	0,79	0,57	0,64	0,61	0,57
0,25	<i>F5</i>	Коагуляционный фактор V	0,87	0,69	0,7	0,65	0,67
0,21	<i>F9</i>	Коагуляционный фактор IX	0,88	0,51	0,51	0,51	0,51
0,03	<i>PLCG1</i>	Фосфолипаза C	0,8	0,49	0,56	0,62	0,46
0,26	<i>PPIA</i>	Пептидилпролил-изомераза (циклофилин A)	0,84	0,76	0,71	0,68	0,63
0,16	<i>SELE</i>	Селектин E	0,83	0,39	0,74	0,84	0,69
0,02	<i>SERPINE1</i>	Ингибитор активатора плазминогена 1	0,9	0,41	0,9	0,57	0,29
0,05	<i>SOD1</i>	Cu-Zn-супероксиддисмутаза, активация	0,29	0,58	0	0	0,65

Примечание. Представлены оценки вероятностей ингибирования белков (за исключением SOD1, для которой приведены вероятности активации).

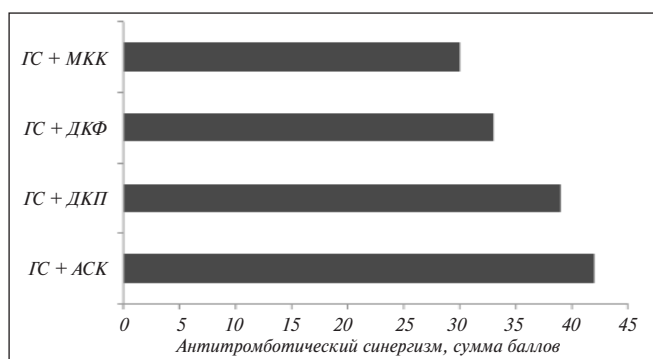


Рис. 4. Суммарный балл антитромботического синергизма между ГС и различными НПВП

НПВП по каждой активности осуществлялась по 3-балльной системе: 0 – ГС проявляет активность, не найденную у НПВП (отличие в 2 раза и более); 1 – эффект ГС сравним с эффектом НПВП; 2 – НПВП существенно дополняет эффекты ГС; 3 – НПВП проявляет активность, не выявлен-

ную у ГС. Вычисление показателя синергизма для каждой из четырех активностей основывалось на статистических различиях в значениях констант, полученных в результате дифференциального хемореактивного анализа ГС и НПВП.

Оценка полученных результатов с использованием балльной шкалы показала, что для воздействия на тромбоциты наиболее подходящими синергистами для ГС являются АСК и декскетопрофен (рис. 3). При анализе распределения показателей синергизма между ГС и различными НПВП установлено, что наиболее типичное значение синергизма для АСК составило 1,8 балла, для декскетопрофена – 1,6 балла, что достаточно близко к оценке в 2 балла, т. е. НПВП и ГС существенно дополняют эффекты друг друга. Для остальных молекул НПВП типичное значение синергизма равнялось 1 баллу: эффект ГС сравним с эффектом НПВП. Суммарный показатель синергизма также был максимальным для АСК и декскетопрофена (рис. 4).

Анализ показателей антитромботического синергизма ГС + НПВП по трем из четырех разделов шкалы (ингибирование агрегации тромбоцитов; ингибирование синтеза тром-

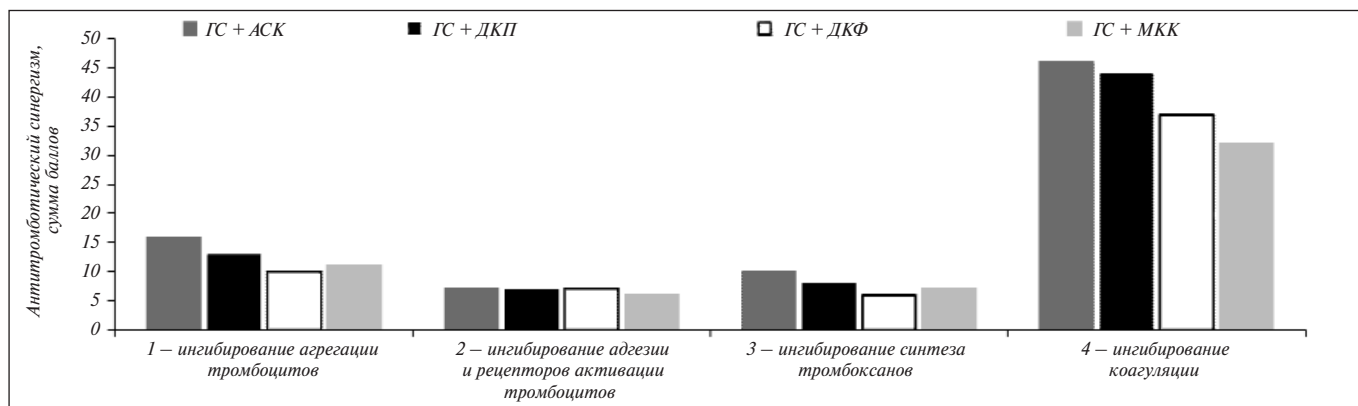


Рис. 5. Сумма баллов антитромботического синергизма между ГС и различными НПВП по четырем разделам шкалы

боксанов, ингибирование коагуляции) выявил, что суммарный балл был максимальным для АСК. По разделу шкалы «ингибирование адгезии и рецепторов активации тромбоцитов» суммарный показатель синергизма с ГС был практически одинаковым для всех исследованных НПВП (рис. 5).

Таким образом, патология суставов часто сопровождается сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемическую болезнь сердца и ИМ. Для профилактики тромбообразования при кардиоваскулярных нарушениях во многих случаях используется АСК. В то же время ГС, назначаемый для лечения ОА, обладает самостоятельной антитромботической активностью, обусловленной, в частности, инактивацией сигнальных путей NF- κ B в тромбоцитах. В данном исследовании представлены результаты количественной оценки антитромботического действия ГС и ряда НПВП (АСК, декскетопрофен, диклофенак, мелоксикам), полученные посредством хемореактивного анализа. Хотя антитромботические эффекты ГС в среднем в 1,5–3 раза слабее, чем эффекты исследованных НПВП, назначение ГС в комбинации с НПВП может способствовать усилению его

антитромботического действия. Подбор минимальной достаточной дозы того или иного НПВП позволяет снизить риск возникновения сердечно-сосудистых событий при длительной фармакотерапии сочетанной патологии.

Следует отметить, что при ОА ГС применяется длительно (годами) и отличается высокой степенью безопасности. В то же время при назначении НПВП достоверно повышается общий сердечно-сосудистый риск. В соответствии с результатами настоящей работы наиболее подходящим синергистом ГС с точки зрения антитромботических эффектов является АСК, которая также применяется длительно. Эти данные позволяют предположить, что комбинация ГС (Сустагард Артро) и АСК, при условии персонализированного подбора доз обоих препаратов, может оказаться весьма перспективной и для лечения ОА, и для профилактики тромбообразования. Однако для подтверждения этого предположения требуются масштабные клинические исследования. Назначение этих препаратов конкретному пациенту должно осуществляться с учетом профиля коморбидных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Martin Arias LH, Martin Gonzalez A, Sanz Fadrique R, Vazquez ES. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies. *J Clin Pharmacol*. 2019 Jan;59(1):55-73. doi: 10.1002/jcph.1302. Epub 2018 Sep 11.
2. Dubreuil M, Louie-Gao Q, Peloquin CE, et al. Risk of myocardial infarction with use of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with spondyloarthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug;77(8):1137-1142. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213089. Epub 2018 Apr 19.
3. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):38–44. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):38–44. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44
4. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Дифференциальный хемореактивный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. *Современная ревматология*. 2018;12(2):36–43. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Differential chemoreactome analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic drug combinations. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):36–43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-36-43
5. Bertram J, Ragatz BH, Baldwin W, Iatrides PG. The effects of glucosamine on platelet aggregation. *Thromb Res*. 1981 Aug 1;23(3):301-7. PubMed ID:7302930
6. Legrand Y, Caen JP, Robert L. Effect of glucosamine on platelet-collagen reaction. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1968 Mar;127(3):941-3.
7. Kinlough-Rathbone RL, Packham MA, Mustard JF. Effect of amino sugars on platelet aggregation and on fibrinogen binding. *Thromb Haemost*. 1984 Aug 31;52(1):75-80.
8. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012 Feb 13;172(3):209-16. doi:10.1001/archinternmed.2011.628. Epub 2012 Jan 9.
9. Bibbins-Domingo K. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 21;164(12):836-45. doi: 10.7326/M16-0577. Epub 2016 Apr 12.
10. Rothschild BM. Comparative antiplatelet activity of COX1 NSAIDS versus aspirin, encompassing regimen simplification and gastroprotection: a call for a controlled study. *Reumatismo*. 2004 Apr-Jun;56(2):89-93.
11. Parkhutik V, Lago A, Tembl JI, et al. Influence of COX-inhibiting analgesics on the platelet function of patients with subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012 Nov;21(8):755-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.04.002. Epub 2011 May 6.
12. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ и др. Хемоинформационный анализ молекулы ороновой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротекторные и кардиопротекторные свойства лиганда магния. *Фарматека*. 2013;13(13):95-104. [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, et al. Chemoinformation analysis of a molecule of orotic acid indicates anti-inflammatory, neuroprotective and cardioprotective properties of the ligand of magnesium. *Farmateka*. 2013;13(13):95-104. (In Russ.)].
13. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Сравнительный хемореактивный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):47–54. [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Comparative chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):47–54. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-47-54

Поступила 16.01.2019

Публикация статьи поддержана ЗАО «ФармФирма «Сотекс». 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.

PP-BA-RU-0027

Барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) компании Лилли зарегистрирован в России для лечения ревматоидного артрита

Компания Лилли сообщает, что решением Минздрава России препарат барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) зарегистрирован в России для лечения активного ревматоидного артрита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами. Барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) может применяться в виде монотерапии или в комбинированной терапии с метотрексатом. Регистрационное удостоверение № ЛС-005270 от 20.12.2018.

Программа клинических исследований препарата барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) включает 8 международных рандомизированных слепых плацебоконтролируемых исследований I, II и III фазы и одно долгосрочное наблюдательное исследование⁶. Барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) продемонстрировал быстрое начало действия и значимое уменьшение боли уже на первой неделе терапии, а также показал устойчивый клинический эффект при длительном применении. Барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) при прямом сравнении с адалимумабом, в комбинации с метотрексатом, продемонстрировал более выраженную эффективность⁵. Эффективность и безопасность препарата барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) продемонстрирована в клинических исследованиях более чем у 3400 пациентов, получавших лечение в течение 5,5 года. Барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) одобрен к применению более чем в 50 странах мира.

О ПРЕПАРАТЕ БАРИЦИТИНИБ

Барицитиниб — пероральный селективный ингибитор Янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2) для лечения активного ревматоидного артрита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами, применяется 1 раз в день.

В исследованиях было показано, что барицитиниб ингибирует активность JAK1, JAK2 и, в меньшей степени, ти-

розинкиназы 2 и JAK3 (концентрация полумаксимального ингибирования: 5,9; 5,7; 53 и >400 нМ соответственно). Янус-киназы (JAK) представляют собой ферменты, которые трансдуцируют внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоэза, воспаления и иммунного ответа. В рамках внутриклеточного сигнального пути Янус-киназы фосфорилируют и активируют STAT (транспортеры сигнала и активаторы транскрипции), которые, в свою очередь, активируют экспрессию гена в клетке¹.

О ЗАБОЛЕВАНИИ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. Несмотря на совершенствование стратегии лечения ревматоидного артрита, применение базисных противовоспалительных препаратов и внедрение в клиническую практику инновационных генно-инженерных биологических препаратов, многие пациенты все еще не достигают ремиссии заболевания. Сохраняется высокая потребность в предоставлении дополнительных вариантов лечения для улучшения общего состояния пациентов²⁻⁴.

О КОМПАНИИ ЛИЛЛИ

Компания Лилли — международная инновационная фармацевтическая компания, основанная в 1876 г. На протяжении более чем 140 лет компания Лилли успешно разрабатывает эффективные методы помощи пациентам в области эндокринологии, онкологии, психиатрии, инфекционных заболеваний, неврологии, кардиологии и урологии. Компания развивает партнерские отношения с крупнейшими научными организациями по всему миру, что позволяет ей находить ответы на наиболее острые вопросы здравоохранения и удовлетворять самые неотложные медицинские нужды людей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Олумиант™, 20.12.2018.
2. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71 [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. *Lancet*. 2016;388:2023-38.
4. Sustained Rheumatoid Arthritis Remission is Uncommon in Clinical Practice, *Arthritis Res Ther*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3446437/>. Accessed April
5. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):652-62.
6. Al-Salama ZT, Scott LJ. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018. *Drugs*. 2018;78:761-72. doi: 10.1007/s40265-018-0908-4