

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.И. Алексеева, д.м.н., Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

Е.А. Галушко, д.м.н., Москва, Россия

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

Т.В. Дубинина, д.м.н., Москва, Россия

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

Е.Г. Зоткин, д.м.н., Москва, Россия

А.Е. Каратеев, д.м.н., Москва, Россия

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

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

Л.В. Лучихина, д.м.н., Москва, Россия

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

Т.В. Попкова, д.м.н., Москва, Россия

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

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

С.О. Салугина, д.м.н., Москва, Россия

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, профессор, Израиль

А. Баланеску, профессор, Румыния

Л.Г. Гроппа, профессор, Кишинев, Молдова

Е. Кухарж, профессор, Польша

Г.А. Тогизбаев, профессор, Казахстан

И. Эртенли, профессор, Турция

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.I. Alekseeva, 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, № 2

Современная
ревматология.

2019;13(2):1–136

Подписано в печать
29.04.2019

Отпечатано

в типографии

«Print-House»

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ПЕРЕДОВАЯ

Лиля А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А.

Современные подходы к фенотипированию остеоартрита	4
--	---

ЛЕКЦИЯ

Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г.

Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение	9
--	---

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Бекетова Т.В.

Обзор рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR), рассмотренных в 2018 г.	22
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Амирджанова В.Н., Погосева Е.Ю., Каратеев А.Е., Самигуллина Р.Р., Несмеянова О.Б., Куликов А.И., Антипова О.В., Крюкова Е.В., Банникова И.Г., Патрикеева И.М., Дубиков А.И., Камалова Р.Г., Виноградова И.Б., Мухина Р.Г., Марусенко И.М.

Ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Результаты проекта «Компьютерные терминалы самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями» («ТЕРМИНАЛ-1»)	25
---	----

Каратеев А.Е., Лиля А.М., Погосева Е.Ю., Филатова Е.С., Амирджанова В.Н.

Факторы, влияющие на эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в нижней части спины. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования «КАРАМБОЛЬ» (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбагии)	31
---	----

Бялик В.Е., Макаров С.А., Алексеева Л.И., Бялик Е.И.

Среднесрочные и отдаленные результаты высокой тибиальной остеотомии у больных первичным и вторичным остеоартритом коленного сустава с варусной деформацией	38
--	----

Четина Е.В., Демидова Н.В., Маркова Г.А.

Метаболические аспекты прогнозирования достижения ремиссии по базальной экспрессии генов в крови у больных ревматоидным артритом при терапии метотрексатом	47
--	----

Крылов М.Ю., Старкова А.С., Самаркина Е.Ю., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.

Ассоциация показателей активности анкилозирующего спондилита в русской популяции пациентов с rs7574865-полиморфизмом гена STAT4	55
---	----

Кричевская О.А., Гандалова З.М., Демина А.Б., Дубинина Т.В.

Течение анкилозирующего спондилита на фоне беременности: промежуточные данные проспективного наблюдения	61
---	----

Черенцова И.А., Оттева Э.Н.

Особенности течения анкилозирующего спондилита на разных стадиях у мужчин и женщин	73
--	----

Меньшикова И.В., Строгонова В.В.

Тофацитиниб — современное решение проблемы резистентного ревматоидного артрита	80
--	----

Алекберова З.С., Лисицына Т.А., Голосова Р.Г., Давыдова Г.А.

Болезнь Бехчета: клинко-гендерные ассоциации	84
--	----

ОБЗОРЫ

Аникин С.Г., Алексеева Л.И., Лиля А.М.

Применение базисных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартрита	90
---	----

Стребкова Е.А., Алексеева Л.И.

Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом	96
--	----

Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н.

Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции	105
--	-----

Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.

Результаты изучения клинической эффективности и безопасности тофацитиниба в лечении псориазического артрита	112
---	-----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Хван Ю.И., Пальшина С.Г., Васильев В.И.

Развитие лимфангиолейомиоматоза у пациентки с болезнью Шёгрена: обзор литературы и описание случая	119
--	-----

ДИСКУССИЯ

Муравьев Ю.В.

Что означает диагноз «синдром Фелти» и как его формулировать?	124
---	-----

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Каратеев А.Е.

Проблема скелетно-мышечной боли: что интересно практикующему доктору? Данные опроса 846 российских врачей	126
---	-----

ИНФОРМАЦИЯ

Резолюция VI Экспертного совета по остеоартриту (19 января 2019 г.)	130
---	-----

C O N T E N T S

EDITORIAL

Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A.

Current approaches to osteoarthritis phenotyping	4
--	---

LECTURES

Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G.

Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment	9
--	---

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Beketova T.V.

Review of the European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines considered in 2018	22
--	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Amirdzhanova V.N., Pogozheva E.Yu., Karateev A.E., Samigullina R.R., Nesmeyanova O.B., Kulikov A.I., Antipova O.V., Kryukova E.V., Bannikova I.G., Patrikeeva I.M., Dubikov A.I., Kamalova R.G., Vinogradova I.B., Mukhina R.G., Marusenko I.M.

Rheumatoid arthritis in real clinical practice. Results of the «Computer Terminals of Self-Assessment for Patients with Rheumatic Diseases» («TERMINAL-I») project	25
--	----

Karateev A.E., Lila A.M., Pogozheva E.Yu., Filatova E.S., Amirdzhanova V.N.

Factors influencing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. The results of the multicenter observational «CARAMBOL» (Clinical Analysis of Results of Analgesia by Meloxicam and its Safety in Acute Lumbodinia) study	31
---	----

Byalik V.E., Makarov S.A., Alekseeva L.I., Byalik E.I.

Medium- and long-term results of high tibial osteotomy in patients with primary and secondary knee osteoarthritis with varus deformity	38
--	----

Chetina E.V., Demidova N.V., Markova G.A.

Metabolic aspects of clinical remission prediction from baseline blood gene expression in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate	47
--	----

Krylov M.Yu., Starkova A.S., Samarkina E.Yu., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

Association of ankylosing spondylitis activity indicators in a Russian population of patients with <i>STAT4</i> rs7574865 gene polymorphism	55
---	----

Krichevskaya O.A., Gandaloeva Z.M., Demina A.B., Dubinina T.V.

The course of ankylosing spondylitis during pregnancy: intermediate data of a prospective follow-up	61
---	----

Cherentsova I.A., Otteva E.N.

Features of ankylosing spondylitis at different stages in men and women	73
---	----

Menshikova I.V., Stroganova V.V.

Tofacitinib is a modern solution to the problem of resistant rheumatoid arthritis	80
---	----

Alekberova Z.S., Lisitsyna T.A., Goloeva R.G., Davydova G.A.

Behcet's disease: clinical and gender associations	84
--	----

REVIEWS

Anikin S.G., Alekseeva L.I., Lila A.M.

Use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in the therapy of osteoarthritis	90
--	----

Strebkova E.A., Alekseeva L.I.

Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis	96
---	----

Portyannikova O.O., Tsvinger S.M., Govorin A.V., Romanova E.N.

Analysis of the prevalence and risk factors of osteoarthritis in a population	105
---	-----

Korotaeva T.V., Loginova E.Yu.

Results of studying the clinical efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of psoriatic arthritis	112
---	-----

CLINICAL OBSERVATIONS

Khvan Yu.I., Palshina S.G., Vasiliev V.I.

Development of lymphangioleiomyomatosis in a female patient with Sjögren's disease: a review of literature and a case report	119
--	-----

DISCUSSION

Muraviev Yu.V.

What does the diagnosis of Felty's syndrome mean and how to formulate it?	124
---	-----

LETTER TO THE EDITOR

Karateev A.E.

The problem of musculoskeletal pain: what is interesting for the practitioner? Data of a survey of 846 Russian physicians	126
---	-----

INFORMATION

Resolution of the Expert Council on Osteoarthritis (January 19, 2019)	130
---	-----

Современные подходы к фенотипированию остеоартрита

Лила А.М., Алексеева Л.И., Телышев К.А.

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

В настоящее время остеоартрит (ОА) рассматривается как гетерогенное заболевание, которое может быть представлено различными субтипами. Именно изучение фенотипов ОА является одним из стратегических направлений развития научных исследований по данной нозологии, которое в дальнейшем позволит персонализированно подходить к терапии пациентов и обеспечит рациональное использование финансовых ресурсов здравоохранения.

В статье подробно описаны актуальные исследования, посвященные данному вопросу. Обсуждаются попытки выделения различных вариантов ОА в зависимости от демографических данных (возраст, раса, пол и др.), коморбидности (в том числе депрессии), характера боли (интенсивности, патофизиологических механизмов ее развития), биохимических маркеров, генетических и биомеханических предикторов, гормонального статуса пациентов, структурных изменений, выявляемых при УЗИ, магнитно-резонансной и компьютерной томографии и т. д.

Ключевые слова: остеоартрит; подходы к фенотипированию; фенотипы; персонализированная терапия.

Контакты: Александр Михайлович Лила; amlila@mail.ru

Для ссылки: Лила АМ, Алексеева ЛИ, Телышев КА. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. Современная ревматология. 2019;13(2):4–8.

Current approaches to osteoarthritis phenotyping

Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A.

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

Osteoarthritis (OA) is currently considered as a heterogeneous disease that can be represented by different subtypes. It is the study of OA phenotypes that is one of the strategic areas for the development of researches on this nosological entity, which will further allow a personified approach to patient therapy and ensure the rational use of financial resources of health care.

The paper describes in detail the current researches on this issue. It discusses attempts to identify different OA types according to demographic data (age, race, gender, etc.), comorbidity (including depression), nature of pain (intensity, pathophysiological mechanisms of its development), biochemical markers, genetic and biomechanical predictors, hormonal status in patients, and structural changes detected by ultrasound, magnetic resonance imaging, and computed tomography, etc.

Keywords: osteoarthritis; approaches to phenotyping; phenotypes; personalized therapy.

Contact: Aleksandr Mikhailovich Lila; amlila@mail.ru

For reference: Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):4–8.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8

Начало изучения остеоартроза относится к 1839 г., когда профессор Colles описал это заболевание как «дегенеративно-пролиферативное». В дальнейшем были изучены морфологические изменения хряща, а в 1908 г. Wolemberg и Hoffe впервые представили рентгенологическую характеристику этой болезни. В 1909 г. появляется термин «дегенеративный артрит» с акцентом на первичное поражение хряща. Такое определение остеоартроза просуществовало довольно долго и явилось своего рода препятствием к прогрессу в его изучении, поскольку заболевание рассматривалось как неизбежный, не воспалительный процесс, связанный со старением («болезнь износа»), и как поражение только суставного хряща. Тем не менее проблема остеоартроза всегда вызвала большой интерес как у практикующих врачей, так и у исследователей, прежде всего из-за его широкого распро-

странения, постоянного увеличения числа больных и многогранности патогенеза. Уже в 1995 г. группа ученых под руководством профессора К.Е. Keuttner [1], созданная для изучения проблемы остеоартроза, подчеркивала патогенетическую гетерогенность болезни, а также видение ее как органной патологии, т. е. болезни всего сустава, включая хрящ, подлежащую субхондральную кость, синовиальную оболочку, капсулу, мышцы и связки [1].

Клинические проявления остеоартроза весьма типичны: боль в суставах и ограничение функциональной способности, однако исследователи всегда указывали, что причины развития заболевания в каждом конкретном случае весьма многообразны: предшествующая травма, нарушение оси конечности, избыточная масса тела и др. Представления о патогенезе также претерпели значительную эволюцию — от

ПЕРЕДОВАЯ

понимания остеоартроза как дегенеративного процесса, часто связанного с возрастом, до рассмотрения его как воспалительной болезни (остеоартрит, ОА). Более того, стали известны некоторые иммунологические и генетические аспекты заболевания. Было показано, что полиморфизм многих генов также может влиять на развитие, прогрессирование, а возможно, и на формирование некоторых фенотипических вариантов ОА [2].

Таким образом, по современным представлениям, ОА — результат взаимодействия возрастных, гормональных, воспалительных, иммунологических, генетических и средовых факторов, в связи с чем Международным обществом по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) в 2015 г. было предложено новое определение ОА как *заболевания суставов, характеризующегося клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, развивающимися при макро- и микроповреждении, которые активируют аномальный адаптивный восстановительный ответ, включая провоспалительные иммунные механизмы*. Изменения, которые изначально развиваются на молекулярном уровне (аномальный метаболизм в тканях сустава), в последующем приводят к анатомическим и физиологическим нарушениям (деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов, индукция субклинического воспаления и утрата нормальной функции сустава) и формированию клинических симптомов заболевания (рис. 1).

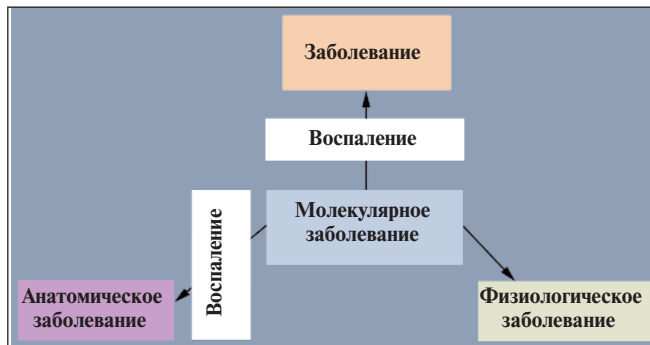


Рис. 1. Патогенез ОА

Многообразие патогенетических путей развития ОА неизбежно вызывает вопрос: ОА — это одна болезнь или несколько болезней, которые сегодня не удастся дифференцировать, прежде всего из-за отсутствия «маркеров», указывающих на такое разделение? Данный вопрос в настоящее время широко обсуждается медицинским и научным сообществом, однако однозначного решения пока нет. Расшифровка фенотипов заболевания может быть использована для индивидуализации терапии, определения лучшего или худшего прогноза болезни и др. (рис. 2).

Значительный прогресс в понимании разнообразных патогенетических механизмов ОА привел к необходимости создания классификации, основанной на фенотипировании пациен-

тов в зависимости от преобладающих патофизиологических изменений, не только для индивидуального подбора терапии, но и для перехода от недостаточно эффективного симптоматического лечения к более эффективному «болезнь-модифицирующему», а также разработки профилактических методов с учетом фенотипически детерминированных факторов риска.

Фенотип представляет собой совокупность различных характеристик объекта, формирующихся в результате взаимодействия его генотипа с факторами окружающей среды. Применительно к ОА, выделенные фенотипы должны быть узнаваемыми в широкой клинической практике и помогать практикующему врачу в профилактике ОА или назначении персонализированной терапии. При эпидемиологических, научных исследованиях установленные фенотипы должны служить основой для формирования однородной когорты пациентов с целью изучения взаимоотношений тех или иных параметров болезни, оценки эффективности терапии, построения прогностических моделей прогрессирования ОА и т. д.

Существует несколько подходов к выделению определенных фенотипов, особенно при ОА коленных суставов. В частности, F.R.T. Nelson [3] предлагает изучать фенотипы ОА в зависимости от типа прогрессирования или характера исследуемой терапии и популяции. Другие авторы попытались определить значимые клинические фенотипы заболевания на основании факторов риска или этиологических факторов (например, ожирение, депрессия) для идентификации групп больных, у которых выявляются основные гипотетические механизмы развития ОА в результате воздействия этих факторов (например, сенсibilизация боли, чрезмерная нагрузка, метаболические изменения). В недавно опубликованном систематическом обзоре эти исследования были обобщены и выделены шесть фенотипов ОА [4]:

- 1) фенотип минимального заболевания суставов с незначительными симптомами и дискомфортом в течение длительного периода (MJD);
- 2) фенотип хронической боли (CP);
- 3) фенотип биомеханических нарушений (MB);
- 4) воспалительный фенотип (I);
- 5) метаболический фенотип (MD);
- 6) фенотип измененного метаболизма кости и хряща (BCM).



Рис. 2. Фенотипы ОА [6]

ПЕРЕДОВАЯ

Критерии классификации фенотипов ОА [5]

Фенотип	Порог специфичности	Порог чувствительности
Минимально выраженное суставное заболевание (MJD)	Боль* ≤ 3 и K&L ≤ 2 через 24 мес и боль ≤ 3 и K&L ≤ 2 через 48 мес	—
Воспалительный (I)	MOAKS счет синовита/выпота = 3	MOAKS счет синовита/выпота = 2
Метаболические нарушения (MD)	Наличие СД и ИМТ ≥ 30	Наличие СД или ИМТ ≥ 30 и САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.
Хроническая боль (CP)	CES-D ≥ 16 или болезненные точки ≥ 6 , расположенные: выше и ниже талии, на обеих сторонах тела и аксиально	CES-D ≥ 16 или болезненные точки ≥ 3 , расположенные выше или ниже талии
Биомеханический (MB)	Valgus $\geq 2^\circ$ и MOAKS латеральный тибиа́льный мыщелок $\geq 2,0$ и MOAKS медиальный тибиа́льный мыщелок $\leq 1,0$ или Varus $\geq 2^\circ$ и MOAKS латеральный тибиа́льный мыщелок $\leq 1,0$ и MOAKS медиальный тибиа́льный мыщелок $\geq 2,0$	Valgus $\geq 2^\circ$ и MOAKS латеральный тибиа́льный мыщелок $>$ MOAKS счет медиальный тибиа́льный мыщелок или Varus $\geq 2^\circ$ и MOAKS латеральный тибиа́льный мыщелок $<$ MOAKS счет медиальный тибиа́льный мыщелок
Метаболизм кости и хряща (BCM)	uNTXI, uCTXII, uCTX-1 β , uCTX-1 α >75 процентиля или sComp, sHA >75 процентиля	uNTXI, uCTXII, uCTX-1 β , uCTX-1 α >65 процентиля или sComp, sHA >65 процентиля

Примечание. СД — сахарный диабет; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; K&L: рентгенологическая стадия по Kellgren—Lawrence; MOAKS — магнитно-резонансный счет коленного сустава (счет синовита/выпота); CES-D — шкала депрессии Центра по эпидемиологии депрессии; uNTXI — N-терминальный телопептид I типа в моче; uCTXII — C-терминальный телопептид II типа; uCTX-1 β — C-терминальный телопептид 1 β типа; uCTX-1 α — C-терминальный телопептид 1 α типа; sComp — сывороточный олигомерный матричный протеин хряща; sHA — сывороточная гиалуроновая кислота; Valgus — вальгусная деформация коленного сустава; Varus — варусная деформация коленного сустава. * — ухудшение показателя боли в последние 7 дней от 0 до 10.

Следующим важным этапом в разработке фенотипической классификации ОА коленных суставов является установление возможности отнесения того или иного больного к выделенным фенотипам. Правильное определение фенотипа должно способствовать назначению оптимальной стратегии лечения. Вместе с тем необходимо учитывать, что ключевые характеристики разных фенотипов могут присутствовать у одного и того же пациента.

В 2018 г. A. Dell'Isola и M. Steultjens [5] опубликовали результаты исследования, в котором проводилась верификация описанных ранее фенотипов. В начале исследования и через 24 мес были изучены клинические, рентгенологические характеристики, данные магнитно-резонансной томографии, образцы сывороток и мочи 600 пациентов из базы данных (the Osteoarthritis Initiative, OAI) с последующим распределением их по фенотипам (см. таблицу). Помимо шести выделенных ранее фенотипов ОА, в исследовании был приведен еще один — так называемый комплексный фенотип [5]. В результате у 84% больных был определен конкретный фенотип ОА (включая комплексный) с использованием характеристик, которые могут быть измерены в клинических условиях, перекрест фенотипов наблюдался в 20% случаев.

В первой группе (MJD) продолжительность заболевания была меньше, чем у пациентов с другими фенотипами (разница варьировалась от 0,6 до 1,4 года). У пациентов с фенотипом CP (хроническая боль) наблюдались самый высокий уровень боли, инвалидности и самая низкая мышечная сила. Сосуществование когнитивных механизмов и нейрофизиологических изменений при этом фенотипе предполагает более сложный патогенез заболевания, в котором центральная нервная система играет первостепенную

роль и поэтому может являться целью для конкретных методов лечения.

Фенотип MB (биомеханические нарушения) определялся у активных пациентов с высоким уровнем мышечной силы, нарушением оси конечности, более низким индексом массы тела (ИМТ) и редкими сопутствующими заболеваниями. Кроме того, несмотря на выраженные рентгенологические изменения (60% больных имели III или IV стадию ОА по Kellgren—Lawrence), у пациентов отмечался низкий уровень боли и инвалидизации. Больные с воспалительным и метаболическим (I и MD) фенотипами имели близкие признаки, что может быть связано с наличием субклинического воспаления (low-grade inflammation) при фенотипе MD и синовита при фенотипе I как проявления локализованного, более тяжелого воспалительного процесса в коленном суставе. Можно предположить, что участие иммунных механизмов в патогенезе этих фенотипов ОА определяет похожие исходы болезней.

Пациенты с фенотипом BCM также характеризовались чертами, напоминающими таковые фенотипов I и MD. Отнесение пациентов к этому фенотипу проводилось исключительно на основе высоких уровней биомаркеров костно-хрящевого обмена по сравнению с другими пациентами в исследуемой выборке, вместе с тем определение роли специфических путей метаболизма в костно-хрящевой ткани в процессе заболевания требует дальнейших исследований.

Комплексный фенотип ОА коленных суставов включал всех пациентов с признаками более одного фенотипа и отличался наличием более интенсивной боли. Не классифицированные по фенотипам пациенты, возможно, имели другие, еще не установленные механизмы заболевания.

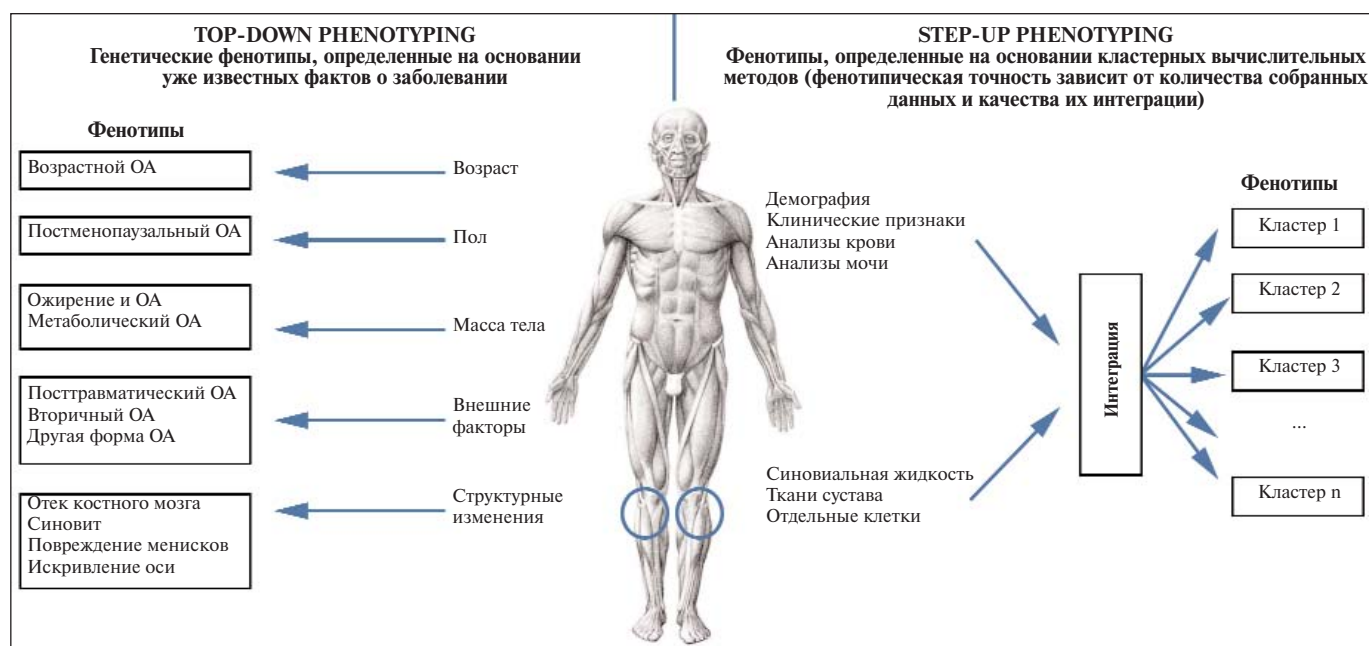


Рис. 3. Подходы к фенотипированию ОА [6]

Описанный подход к фенотипированию носит преимущественно исследовательский характер. В представленной работе авторы классифицировали определенные группы пациентов с конкретными клиническими характеристиками, которые могут быть связаны с различными механизмами заболевания и, следовательно, отражают различные клинические фенотипы. Вместе с тем для более глубокого изучения данного вопроса требуются дальнейшие исследования.

Существуют и другие точки зрения в отношении фенотипирования. Так, профессор F. Berenbaum [6] предлагает два концептуальных подхода: консервативный, или движение «сверху-вниз» («top-down»), который основан на уже известных фактах о заболевании, например фенотипы ОА можно дифференцировать соответственно различным установленным факторам риска развития заболевания (ожирение, травма, пол, возраст и др.) — метаболический, посттравматический, постменопаузальный, возрастной (рис. 3). Успешное применение этого подхода позволило подтвердить гипотезу о связи адипокинов, низкоинтенсивного воспаления и метаболического синдрома с ОА, основанную на выявлении более высокой распространенности ОА суставов кистей у пациентов, страдающих ожирением. Выделение воспалительного фенотипа (с наличием синовита) способствовало проверке терапевтической стратегии по применению в клинических исследованиях генно-инженерных биологических препаратов (антитела к ФНОα и др.), а остеопоротического фенотипа — антиостеопоротической терапии (бисфосфонаты, кальцитонин, стронция ранелат).

Другой подход определяется автором как движение «снизу-вверх» («step-up») и заключается в поиске фенотипа не исходя из априорного знания, а на основе сложных статистических методов — кластерного распределения крупных массивов данных с целью их упорядочивания, идентификации и группировки новых методик, проверки сформулиро-

ванных гипотез. Такой подход к фенотипированию использован в работе Q. Ji и соавт. [7], проанализировавших последовательности РНК в 1464 хондроцитах у 10 пациентов с ОА, которым проводилось тотальное эндопротезирование суставов с последующим гистологическим исследованием эксплантов хряща в сочетании с математическим анализом [7]. Ранее хондроциты подразделяли на пролиферативные, которые находятся в пролиферативной зоне ростковых пластин, предгипертрофические, модулирующие их гипертрофию, гипертрофические, регулирующие минерализацию, и хондроциты волокнистого хряща. Исследователи выделили три принципиально новых субтипа хондроцитов: эффекторные хондроциты, содержащие множество генов, регулирующих метаболизм; регуляторные хондроциты, включающие гены, задействованные в сигнальных путях, и гомеостатические хондроциты, содержащие гены циркадного ритма. Выделенные субтипы хондроцитов были стратифицированы в две группы, в зависимости от интенсивности экспрессии 19 566 генов. По данным этого распределения, было определено 336 генов-предикторов, 199 из которых обуславливали благоприятные исходы, а 137 способствовали более тяжелому развитию заболевания. При этом «благоприятные» гены в основном экспрессировались хондроцитами трех впервые выделенных субтипов, «неблагоприятные» же гены были присущи пролиферативным, предгипертрофическим хондроцитам, а также хондроцитам волокнистого хряща.

Безусловно, эта работа имеет некоторые ограничения: небольшое количество больных, отсутствие возможности применения такого фенотипического подхода в реальной клинической практике из-за необходимости получения образцов хряща.

Тем не менее новые технологии в молекулярной биологии в сочетании с биоинформатикой, вероятно, будут способствовать проведению анализа большого количества клинических, биологических, генетических и других данных,

П Е Р Е Д О В А Я

которые в недалеком будущем позволят лучше понять патофизиологические механизмы ОА, определить его фенотипы для прогнозирования исходов и разработки персонализированного лечения.

Представленные в настоящей статье актуальные исследования, посвященные фенотипированию ОА, свидетельствуют о том, что эта проблема активно обсуждается

и изучается и уже достигнуты определенные, хотя еще и недостаточные, результаты. Вместе с тем количество накопленных на сегодняшний день фундаментальных данных по этой проблеме, безусловно, в ближайшие годы должно перейти в качественные результаты, обеспечив специалистов глубоким пониманием стратегии ведения больных ОА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Keuttner KE, Golderg VM, editors. Osteoarthritis disorders. American Academy of Orthopedic Surgeons: Rosemont; 1995. P. 95-101.
2. Valdes AM, Spector TD. The contribution of genes to osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008 Aug;34(3):581-603. doi: 10.1016/j.rdc.2008.04.008.
3. Nelson FRT. The Value of Phenotypes in Knee Osteoarthritis Research. *Open Orthop J*. 2018 Mar 16;12:105-114. doi: 10.2174/1874325001812010105. eCollection 2018.
4. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Oct 12; 17(1):425. doi: 10.1186/s12891-016-1286-2
5. Dell'Isola A, Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One*. 2018 Jan 12;13(1):e0191045. doi: 10.1371/journal.pone.0191045. eCollection 2018.
6. Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213864. Epub 2018 Aug 28.
7. Ji Q, Zheng Y, Zhang G, et al. Single-cell RNAseq analysis reveals the progression of human osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):100-110. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212863. Epub 2018 Jul 19.

Поступила 10.04. 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.

Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение

Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г.

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

В статье впервые подробно представлена распространенность остеоартрита (ОА), рассмотрены предикторы развития и прогрессирования заболевания. Описаны клиническая классификация ОА и его место в МКБ-10. Детально охарактеризована клиническая картина заболевания в зависимости от локализации процесса. Отмечено изменение представлений об ОА как о классической модели ноцицептивной боли. Приведены клинические и лабораторно-инструментальные методы диагностики заболевания и классификационные и диагностические критерии, большое внимание уделено современным принципам терапии ОА, согласно российским клиническим рекомендациям, рекомендациям Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) и Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR).

Ключевые слова: остеоартрит; эпидемиология; классификация; факторы риска; клиника; диагностика; лечение.

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева; dr.alekseeva@gmail.com

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9–21.

Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment

Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G.

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

34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522

For the first time, the paper presents in detail the prevalence of osteoarthritis (OA) and considers the predictors of disease development and progression. The clinical classification of OA and its place in the ICD-10 are described. The clinical presentation of the disease is characterized in detail according to the localization of the process. It is noted that there is a change in the understanding of OA as a classic model of nociceptive pain. The paper depicts clinical, laboratory, and instrumental methods for diagnosing the disease, as well as classification and diagnostic criteria; much attention is paid to the current principles of OA therapy according to the Russian clinical recommendations and the guidelines of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the European League Against Rheumatism (EULAR).

Keywords: osteoarthritis; epidemiology; classification; risk factors; clinical presentation; diagnosis; treatment.

Contact: Ludmila Ivanovna Alekseeva; dr.alekseeva@gmail.com

For reference: Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9–21.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21

Понимание остеоартрита (ОА) как болезни, прежде всего, суставного хряща ушло в прошлое. Согласно современным представлениям, ОА — это заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микрповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Изменения, происходящие первоначально на молекулярном уровне, приводят затем к анатомическим и физиологическим нарушениям (деградация хряща, костное ремоделирование, образова-

ние остеофитов, воспаление и т. д.) и развитию заболевания. В связи с этим становится понятным, почему ОА рассматривается как органное поражение, т. е. заболевание всего сустава, при котором в процесс вовлекаются хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула, мышцы.

Эпидемиология

ОА — самое частое заболевание суставов, которым страдает более 10% населения земного шара [1–3]; 81 млн больных ОА зарегистрирован в пяти развитых странах (Германия,

ЛЕКЦИЯ

Таблица 1. Распространенность ОА коленных суставов

Исследование	Год	Возраст, годы	n	ОА	Мужчины, %	Женщины, %	ОА, %
Роттердамское исследование (Нидерланды) [7]	1990–1993	≥55	2895	Симптоматический Рентгенологический Комбинация критериев	12,6 16,3 4,2	22,3 29,1 9,9	
Норт-Йоркшир (Англия) [8]	1993	≥55	1277	Симптоматический	1,4	2,5	2,0
ESORDIG (Греция) [9]	1996–1999	≥19	10 647	Комбинация критериев	3,2	8,6	6,3
Спенсхульт (Швеция) [10]	1997	35–54	2000	Симптоматический Комбинация критериев			15,0 1,5
EPISER (Испания) [11]	2001	≥20	2998	Симптоматический	5,7	14,0	10,2
EPOSA (6 европейских стран) [12]	2011–2012	65–85	2455	Симптоматический			19,0
Бискайя (Испания) [13]	2002–2003	60–89	7577	Комбинация критериев	8,7	14,9	12,2
Норвегия [14]	2004	≥24	3266	Комбинация критериев			7,1
Мальмо (Швеция) [15]	2007–2008	56–84	10 000	Симптоматический Рентгенологический	13,6 24,3	16,5 26,4	15,4 25,6
EpiReumaPt (Португалия) [2]	2011–2013	≥18	3877	Симптоматический/ комбинация критериев			12,4
Фремингемское исследование (США) [16]	1983–1985	63–94	1805	Рентгенологический Комбинация критериев	30,9 6,8	34,4 11,4	33,0 9,5
Округ Джонсон (США) [17]	1991–1997	≥45	5138	Симптоматический Рентгенологический Комбинация критериев	36,7 22,9 13,3	46,8 29,8 18,0	42,4 26,8 15,9
WHO–ILAR COPCORD (Эквадор) [18]	2014	≥19	4877	Симптоматический/ комбинация критериев	4,5	9,3	7,4

Италия, Франция, Великобритания, Испания) и более 380 млн – в России, Бразилии, Индии и Китае [4]. По данным официальной статистики, с 2000 по 2010 г. в Российской Федерации число больных ОА увеличилось почти 2,5 раза [5]. Каждый год диагноз впервые устанавливается более чем у 600 тыс. пациентов, но и эти данные не отражают истинной распространенности заболевания, поскольку не все пациенты обращаются за помощью в лечебные учреждения. В недавно проведенном эпидемиологическом исследовании было показано, что в России ОА коленных и (или) тазобедренных суставов страдает 13% населения старше 18 лет [6].

Распространенность ОА коленных суставов, как и другой локализации, различается в зависимости от изучаемой популяции и эпидемиологического метода. Так, заболеваемость ОА коленных суставов, по данным ряда эпидемиологических исследований, колеблется от 2,0 до 42,4% при использовании для диагностики только клинических критериев, от 16,3 до 33,0% – рентгенологических критериев и от 1,5 до 15,9% – комбинации клинических и рентгенологических критериев (табл. 1). Кроме того, частота ОА коленных суставов нарастает с увеличением возраста больных (данная тенденция характерна для пациентов до 80 лет) и выше у лиц женского пола [7].

ОА тазобедренных суставов диагностируется значительно реже, чем

ОА коленных суставов и суставов кистей (табл. 2). Причем многие исследователи не находят значимых гендерных различий в частоте ОА, однако в некоторых работах продемонстрировано, что распространенность рентгенологического ОА тазобедренных суставов выше у мужчин, чем у женщин ($p < 0,0001$) [8] (рис. 1).

По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность ОА суставов кистей варьируется от 2,0 до 16,3% (табл. 3). При использовании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) ОА чаще выявляется у женщин и имеет возрастную зависимость. Отмечается явное несоответствие между рентгенологическими и симптоматическими признаками ОА. Так, по данным Фремингемского исследования [9], у пациентов старше 70 лет рентгенологический ОА наблюдается более чем в 90% случаев, а симптоматический – значительно реже.

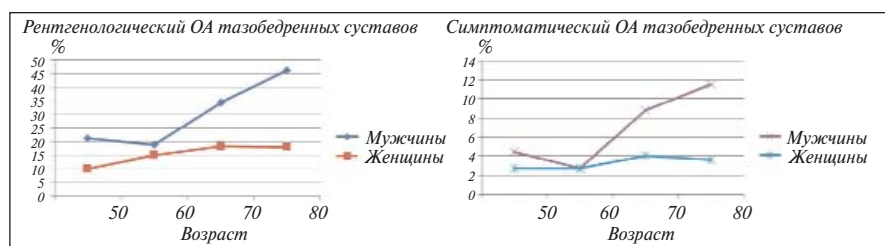


Рис. 1. Распространенность рентгенологического и симптоматического ОА (Фремингемское исследование)

Л Е К Ц И Я

Таблица 2. Распространенность ОА тазобедренных суставов

Исследование	Год	Возраст, годы	n	ОА	Мужчины, %	Женщины, %	ОА, %
Роттердамское исследование (Нидерланды) [7]	1990–1993	≥55	2895	Симптоматический Рентгенологический >II стадии Комбинация критериев	8,3 14,4 2,2	16,6 15,9 5,3	
NHANES I [20]	1971–1975	55–74	2490	Симптоматический Рентгенологический			0,7 3,1
Дания [21]	1981–2006	40–75	27 632	Комбинация критериев	0,9–3,9	0,7–5,1	
Пекин (Китай) [22]	1986–1988	60–89	1506	Рентгенологический	1,1	0,9	
ESORDIG (Греция) [9]	1996–1999	≥19	10 647	Комбинация критериев			0,9
EPOSA (6 европейских стран) [12]	2001	65–85	2445	Симптоматический			5,9
Бискайя (Испания) [13]	2002–2003	60–89	7577	Комбинация критериев	6,7	8,0	7,4
Норвегия [14]	2004	≥24	3266	Комбинация критериев			5,5
EpiReumaPt (Португалия) [2]	2011–2013	≥18	3877	Симптоматический/ комбинация критериев			2,9
Фреммингем (США) [19]	2002–2005	≥50	978	Рентгенологический Симптоматический	27,4 5,2	13,6 3,0	19,6 4,2
Округ Джонсон (США) [23]	1991–1997	≥45	3068	Симптоматический Рентгенологический	8,3 25,4	11,1 29,5	9,7 27,6

Таблица 3. Распространенность ОА суставов кистей

Исследование	Год	Возраст, годы	n	ОА	Мужчины, %	Женщины, %	ОА, %
Роттердамское исследование (Нидерланды) [24]	1990–1993	≥55	3906	Рентгенологический >II стадии	54,8	67	61,7
NHANES III [25]	1991–1994	55–74		Комбинация критериев			8,0
ESORDIG (Греция) [9]	1996–1999	≥19	10 647	Комбинация критериев			2,0
EPISER (Испания) [11]	2001	≥20	2998	Симптоматический	2,3	9,5	6,2
EPOSA (6 европейских стран) [12]	2001	65–85	2445	Симптоматический/ комбинация критериев			16,3
Норвегия [14]	2004	≥24	3266	Комбинация критериев			4,3
EpiReumaPt (Португалия) [2]	2011–2013	≥18	3877	Симптоматический/ комбинация критериев			8,7
Фреммингемское исследование (США) [26]	1992–1993	≥70	5209	Рентгенологический Симптоматический Комбинация критериев	88,6 13,3 8,9	94,4 26,2 17,0	
WHO-ILAR COPCORD (Эквадор) [18]	2014	≥19	4877	Симптоматический/ комбинация критериев	4,5	9,3	7,4

Клиническая классификация ОА

Выделяют две основные формы ОА: *первичный* (идиопатический) и *вторичный*, возникающий на фоне различных заболеваний. Первичный ОА имеет две формы: *локальную* и *генерализованную*. Локальная форма характеризуется поражением одной-двух групп суставов, генерализованная – поражением не менее трех групп суставов.

1. Первичный ОА.

- Коленные суставы.

- Тазобедренные суставы.

- Суставы кистей.

- Суставы стоп.

- Позвоночник.

- Другие суставы.

2. Вторичный ОА.

- Метаболические и эндокринные заболевания:
 - акромегалия;
 - гиперпаратиреоз;
 - охроноз;

ЛЕКЦИЯ

Таблица 4. Факторы риска развития ОА

ОА коленных суставов	ОА тазобедренных суставов	ОА суставов кистей
1. Возраст 2. Этническая принадлежность 3. ИМТ 4. Интенсивные спортивные нагрузки 5. Женский пол 6. Физическая активность 7. Травмы в анамнезе 8. МПК 9. Деформации 10. Слабость четырехглавой мышцы 11. Узелки Гебердена 12. Отягощенный семейный анамнез по ОА 13. Гипермобильность коленного сустава	1. Возраст 2. Этническая принадлежность 3. ИМТ 4. Интенсивные спортивные нагрузки 5. Физическая активность 6. Профессиональная деятельность 7. Травмы в анамнезе	1. Возраст 2. Этническая принадлежность 3. ИМТ 4. Интенсивные спортивные нагрузки 5. Женский пол 6. Профессиональная деятельность 7. Травмы в анамнезе 8. Сила сжатия кисти 9. Гипермобильность суставов 10. Отягощенный семейный анамнез по ОА мелких суставов кистей

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 5. Факторы прогрессирования ОА

ОА коленных суставов	ОА тазобедренных суставов	ОА суставов кистей
1. Возраст 2. МПК 3. Синозит 4. Интенсивные спортивные нагрузки 5. Субхондральный отек кости по данным МРТ 6. Деформации 7. Интенсивная боль в коленных суставах	1. Возраст 2. Пол 3. Интенсивные спортивные нагрузки 4. Симптоматическая активность заболевания	Неизвестно

- гемахроматоз;
- болезнь Вильсона;
- болезнь Гоше;
- кристалл-ассоциированные заболевания (подагра, пирофосфатная артропатия, гидроксиапатитная артропатия);
- сахарный диабет;
- болезнь Шарко.
- Врожденные, приобретенные, эндемические заболевания:
 - болезнь Блаунта;
 - болезнь Педжета;
 - болезнь Легга—Калве—Пертеса;
 - гемофилии;
 - синдром гипермобильности суставов (синдром Марфана, Элерса—Данло и др.);
 - соскальзывающий эпифиз головки бедренной кости;
 - врожденный вывих бедра;
 - врожденное утолщение вертлужной впадины;
 - эпифизарная дисплазия и другие дисплазии опорно-двигательного аппарата;
 - нарушение механики суставов: неодинаковая длина ног, варусные/вальгусные деформации, сколиоз.
- Посттравматический ОА:
 - травмы суставов;
 - переломы или остеонекрозы;
 - хирургические вмешательства на суставе (например, менискэктомия);
 - профессиональное заболевание суставов.
- Другие заболевания костей и суставов (ревматоидный артрит, инфекционные артриты, спондилоартриты и др.).

Место ОА в МКБ-10

M15—M19 — ОА.

M15 — Первичный генерализованный полиостеоартроз.

M15.1 — Узлы Гебердена.

M15.2 — Узлы Бушара.

M16 — Коксартроз.

M17 — Гонартроз.

M18 — Артроз I запястно-пястного сустава.

M19 — Другие остеоартрозы.

Факторы риска развития и прогрессирования ОА

В настоящее время ОА рассматривается как гетерогенное заболевание, на развитие которого влияет множество факторов [10]. Выделяют: системные (пол, раса, гормональный статус, генетические причины, минеральная плотность костей, МПК), локальные (травмы, слабость мышц, нарушение оси сустава, аномалии развития костно-мышечной системы, в частности, гипермобильность, дисплазия суставов) и внешние (ожирение, специфическая спортивная нагрузка, профессиональные) факторы.

Известно, что в развитии/прогрессировании ОА любых локализаций принимают участие как общие, так и специфические факторы [10] (табл. 4, 5). В 5-летнем проспективном исследовании, проведенном на базе НИИР им. В.А. Нащоковой, посвященном факторам риска прогрессирования ОА коленных суставов, продемонстрировано, что избыточная масса тела, интенсивная боль, наличие синовита и отека костного мозга в субхондральных отделах большеберцовой кости по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) являются основными предикторами прогрессирования ОА коленных суставов [11]. В более поздней многоцентровой проспективной 5-летней работе «ОА: оценка про-

ЛЕКЦИЯ

грессирования в реальной клинической практике», включавшей 344 пациента с ОА коленных суставов, были подтверждены ранее выделенные факторы риска и их вклад в прогрессирование заболевания [12].

Многообразие предикторов развития/прогрессирования ОА, а также неоднозначные данные об этих факторах, полученные в разных работах, свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в этой области. Возможно, эти противоречия объясняются полиморфизмом ОА. И действительно, во всех метаанализах и обзорах отмечена высокая гетерогенность популяции больных, включенных в исследования.

Клиническая картина

Клиническая картина ОА описывается несколькими симптомами: боль, утренняя скованность в суставе менее 30 мин и нарушение функции, постепенное начало боли, крепитация, тугоподвижность, атрофия окружающих мышц, деформация и увеличение объема сустава. Ведущий клинический признак ОА — боль в суставах на протяжении большинства дней предыдущего месяца. Причины суставной боли многочисленны. Они не связаны с поражением собственно хряща, а определяются изменениями в субхондральной кости (развитие остеосклероза, образование остеофитов, микропереломов, очагов отека костного мозга и повышение интрамедуллярного давления); синовиальной оболочке (воспаление); околоуставных тканях (повреждение связок, мышечный спазм, бурсит, растяжение капсулы сустава). Кроме того, на выраженность боли влияют и факторы, связанные с самим пациентом: возраст, пол, этническая принадлежность, семейное положение, социоэкономический статус, психологические особенности, коморбидность и др. В последнее время изменилось представление о патофизиологических механизмах боли при данном заболевании. Если ранее ОА считался классической моделью ноцицептивной боли (причиной которой являются структурные и биохимические изменения в кости, синовии, мышцах, периапартулярных тканях), то исследования последних лет дают основание полагать, что при ОА боль может носить различный характер (невропатическая, дисфункциональная). По данным последнего метаанализа, 24% пациентов имеют дескрипторы невропатической боли, что необходимо учитывать при назначении терапии [13].

Боль при ОА, как правило, бывает «механической», т. е. усиливается при физической активности и ослабевает в покое. О наличии воспалительного компонента в происхождении боли могут свидетельствовать внезапное, без видимых причин, ее усиление, появление в ночное время, наличие утренней скованности и припухлости сустава (признак синовита). Также для ОА типична «стартовая» боль, возникающая после периода покоя и стихающая на фоне двигательной активности.

Увеличение объема сустава чаще происходит в результате пролиферативных изменений, но может быть и следствием синовита, бурсита или отека околоуставных тканей. В то же время ОА не свойственны выраженная припухлость и гипертермия сустава.

Часто у пациентов с ОА выявляется крепитация (хруст, треск или скрип) в суставах при активном движении как следствие нарушения конгруэнтности суставных поверхностей, ограничения подвижности в суставе или блокады «суставной мышью».

Для ОА наиболее типично медленно прогрессирующее течение с постепенным нарастанием клинической и рентгенологической симптоматики, ухудшением функциональной способности суставов. При быстро прогрессирующем варианте заболевания наблюдаются ранняя генерализация процесса, выраженная отрицательная динамика рентгенологической картины в суставе, снижение или полная утрата трудоспособности.

ОА крупных суставов имеет клинические особенности. Так, для поражения коленного сустава характерна «стартовая» боль, возникающая при ходьбе (особенно при спуске по лестнице), локализующаяся по передней и внутренней поверхностям коленного сустава (иногда с иррадиацией в бедро и/или голень) и усиливающаяся при сгибании. Достаточно часто при ОА коленного сустава отмечаются слабость и атрофия четырехглавой мышцы, болезненность при пальпации в проекции суставной щели и/или периапартулярных областей (чаще всего «гусиной лапки»). У 30–50% больных развиваются деформация коленного сустава с отклонением его кнаружи (*genu varum*), нестабильность сустава.

При ОА тазобедренных суставов боль в начале заболевания часто локализуется не в области пораженного сустава, а в коленном суставе, по наружной поверхности бедра, ягодице, поясничной области, что затрудняет диагностику. У таких больных определяются ограничение движений в суставе, боль при внутренней ротации в согнутом положении, болезненность при пальпации паховой области латеральнее места пульсации бедренной артерии. При длительном течении заболевания появляется атрофия мышц бедра и ягодичных мышц. Конечность принимает вынужденное положение — небольшое сгибание в тазобедренном суставе с нарушением ротации и отведения, возникают компенсаторный поясничный лордоз, наклон таза в сторону пораженного сустава и сколиоз. Все это может обуславливать появление боли в спине. Поражение тазобедренных суставов способно приводить к изменению походки — вначале прихрамывание, затем укорочение конечности и хромота. При двустороннем поражении суставов формируется «утинная походка».

Лабораторная диагностика

Лабораторные тесты, патогномоничные для ОА, отсутствуют. Тем не менее лабораторные исследования проводят в следующих ситуациях:

- для дифференциальной диагностики (при ОА отсутствуют воспалительные изменения в клиническом анализе крови, не выявляются антитела к циклическому цитруллин-ированному пептиду, концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови преимущественно соответствует норме);
- перед началом лечения (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови: креатинин, глюкоза, общий билирубин, трансаминазы) с целью выявления возможных противопоказаний для назначения лекарственных средств;
- для исключения воспаления (необходимо исследовать СОЭ и СРБ). Умеренное повышение этих показателей может наблюдаться при синовите, а выраженное повышение свидетельствует о другом заболевании;
- при наличии синовита (исследование синовиальной жидкости при подозрении на воспалительное заболевание суставов, или инфекционный артрит, или микрокристаллические артриты). Для ОА характерна невоспалительная синовиальная жидкость: стерильная, прозрачная или слегка

ЛЕКЦИЯ

мутная, вязкая, с концентрацией лейкоцитов $<2000/\text{мм}^3$. Более высокие показатели характерны для воспалительных заболеваний суставов. Цитоз $>100\,000$ клеток/ мм^3 позволяет заподозрить инфекционный артрит. При ОА кристаллы в синовиальной жидкости не обнаруживаются.

Инструментальная диагностика

Рентгенологическое исследование — наиболее распространенный и изученный метод диагностики ОА, который позволяет выявить сужение суставной щели, остеофиты, субхондральный склероз и др. Одним из самых важных рентгенологических симптомов, позволяющих косвенно судить о состоянии суставного хряща, является ширина суставной щели. Согласно рекомендациям WHO/ILAR (World Health Organisation/International League of Associations for Rheumatology), ширину суставной щели необходимо измерять в наиболее суженном участке. Ниже приведены нормы рентгенологической суставной щели у взрослых (по Шинцу—Фридлеру):

- грудино-ключичный сустав — 3,0–5,0 мм;
- плечевой сустав — 2,0–4,0 мм;
- локтевой сустав — 4,0 мм;
- пястно-фаланговые и межфаланговые суставы — 1,5 мм;
- тазобедренный сустав — 4,0–5,0 мм;
- коленный сустав — 6,0–8,0 мм;
- голеностопный сустав — 3,0 мм;
- плюснефаланговые суставы — 2,0–2,5 мм.

В зависимости от степени выраженности сужения суставной щели, субхондрального остеосклероза и размеров краевых костных разрастаний определяется стадия ОА. Чаще всего используется классификация J.H. Kellgren и J.S. Lawrence (1957) [14], в соответствии с которой выделяют четыре стадии ОА:

I стадия — сомнительные рентгенологические признаки: сужения рентгенологической суставной щели нет или определяется незначительное сужение; заострения или мелкие остеофиты на краях суставных поверхностей;

II стадия — минимальные изменения: небольшое сужение суставной щели, единичные остеофиты на краях суставных поверхностей;

III стадия — умеренные проявления: умеренное сужение суставной щели; множественные небольшие или умеренно выраженные остеофиты на краях суставных поверхностей; незначительный субхондральный остеосклероз; небольшие деформации суставных поверхностей;

IV стадия — выраженные изменения: резко выраженное сужение суставной щели; множественные крупные остеофиты на краях суставных поверхностей; выраженный субхондральный остеосклероз; разной степени выраженности деформации эпифизов костей, образующих сустав.

При подозрении на ОА тазобедренных суставов всем пациентам необходимо проводить прямую заднюю обзорную рентгенографию таза с внутренней ротацией стоп под углом 20° с захватом обоих тазобедренных суставов и проксимальных отделов бедренных костей, что в большинстве случаев достаточно для установления диагноза. Прицельную рентгенографию тазобедренных суставов в положении стоя или лежа выполнять нецелесообразно. Она используется только как дополнительная, для уточнения диагноза или перед планируемым хирургическим вмешательством на данном суставе [15]. Рентгенографию коленных суставов

необходимо проводить по стандартной методике — в прямой задней проекции с пассивным сгибанием, при этом оба коленных сустава контактируют с кассетой и находятся в одной плоскости с тазобедренными суставами, надколенником и кончиками больших пальцев. Рентгеновский пучок наклоняют под углом $10\text{--}20^\circ$ для выравнивания с плато большеберцовой кости. Для достижения единообразия рентгенологических укладок целесообразно использовать рамку (SynaFlexer Plexiglass, Synarc Inc., США) [16] (рис. 2).

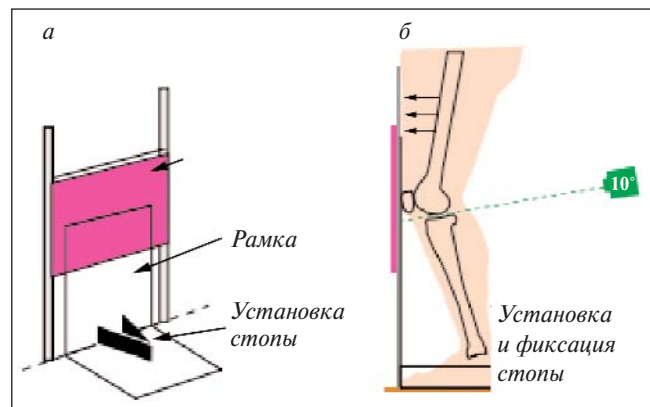


Рис. 2. Рентгенологическая установка коленных суставов

Критериальный диагноз ОА суставов кистей не предполагает рентгенологического обследования. Однако для диагностики эрозивной формы ОА проводят обзорную рентгенографию обеих кистей в прямой проекции на одной пленке. Характерными рентгенологическими симптомами первичного ОА суставов кистей являются [17]:

- неравномерное сужение суставной щели без кальцификации хряща и окружающих мягких тканей;
- деформации костей в виде узлов Бушара или Гебердена в межфаланговых суставах кистей;
- отсутствие нарушений минерализации (у пожилых людей может выявляться распространенный остеопороз);
- отсутствие классических эрозий. При эрозивном варианте ОА в межфаланговых суставах кистей определяется симптом «летающей чайки», или «перевернутого Т»;

Повторное рентгенологическое исследование суставов при ОА проводится в клинических/научных целях, а также при подозрении на присоединение новой патологии или планируемом хирургическом вмешательстве на суставе (перед консультацией ортопеда).

Другие инструментальные методы обследования, включая МРТ, компьютерную томографию, УЗИ, рентгеновскую денситометрию, редко используются для диагностики ОА.

Диагностические и классификационные критерии ОА

Диагностика ОА базируется на классификационных критериях ACR и оценке клинических симптомов, рентгенологических и лабораторных признаков поражения суставов в зависимости от локализации процесса.

Диагностика ОА коленных суставов

Как видно из данных табл. 6, для диагностики ОА коленных суставов применяют только клинические критерии; комбинацию клинических и лабораторных, а также комбинацию клинических и рентгенологических критериев. При-

ЛЕКЦИЯ

Таблица 6. Классификационные критерии ОА коленных суставов (ACR) [17]

Клинические и лабораторные критерии	Клинические и рентгенологические критерии	Клинические критерии
Боль + ≤ 5 критериев из 9: – возраст >50 лет – скованность <30 мин – крепитация – боль при пальпации – костные разрастания – отсутствие гипертермии – СОЭ <40 мм/ч – РФ $<1:40$ – синовиальная жидкость, характерная для ОА Чувствительность – 92% Специфичность – 75%	Боль + ≤ 1 критерий из 3: – возраст >50 лет – скованность <30 мин – крепитация – остеофиты Чувствительность – 91% Специфичность – 86%	Боль + ≥ 3 критерия из 6: – возраст >50 лет – скованность <30 мин – крепитация – боль при пальпации – костные разрастания – отсутствие гипертермии Чувствительность – 95% Специфичность – 69%

Примечание. РФ – ревматоидный фактор.

чем сочетание клинических и рентгенологических признаков обладает большей специфичностью (89%) и сопоставимой чувствительностью (91%) по сравнению с другими комбинациями [18].

На сегодняшний день классификационные критерии играют центральную роль в диагностике ОА, в отличие от многих других нозологий, при которых в основном используются диагностические критерии [19].

Диагностические критерии ОА коленных суставов, рекомендованные EULAR в 2010 г. [20]:

– ОА коленного сустава характеризуется появлением боли при движении и/или функциональной недостаточностью. Это общий комплекс суставных нарушений, сопровождающихся потерей хряща, деформацией костей (формирование новой костной ткани) и вовлечением всех тканей сустава. Структурные изменения определяются на стандартных рентгенограммах суставов. *Уровень доказательности – Ib, сила рекомендации – 88% (95% доверительный интервал, ДИ 83–92%);*

– у каждого пациента следует определять факторы риска развития ОА, такие как: возраст старше 50 лет, женский пол, высокий ИМТ, травма колена или смещение оси сустава в анамнезе, гипермобильность коленного сустава, профессиональные нагрузки, отягощенный семейный анамнез по ОА, а также наличие узлов Гебердена. *Уровень доказательности – Ia–Ib, сила рекомендации – 89% (95% ДИ 83–95%);*

– необходимо выделять подгруппы пациентов с различными факторами риска и исходами в зависимости от вовлечения разных отделов сустава (пателлофemorальный, медиальный тибioфemorальный и латеральный тибioфemorальный); реакции кости (атрофический, гипертрофический ОА); формы ОА (генерализованный, локальный); наличия кристаллов (пирофосфаты, основные фосфаты кальция) и степени воспаления. Тем не менее в рутинной практике разделения на подгруппы достаточно условно. *Уровень доказательности – Ib–Ib, сила рекомендации – 75% (95% ДИ 63–87%);*

– типичными симптомами ОА коленных суставов являются: боль при нагрузке, нарастание боли к концу дня, ее уменьшение после отдыха, «стартовая» боль, незначительные утренние скованность и тугоподвижность, ограничение функции сустава. Боль, которая не стихает после отдыха, и ночная боль также может встречаться при более выраженных стадиях ОА. Симптомы ОА чаще носят эпизодический характер, зависят от тяжести заболевания и медленно меняются.

Уровень доказательности – Ib–Ib, сила рекомендации – 76% (95% ДИ 64–87%);

– у пациентов старше 40 лет с болью в коленном суставе, возникающей при нагрузке, с непродолжительной утренней скованностью, функциональными нарушениями и одним или несколькими типичными признаками ОА, выявляемыми при осмотре (крепитация, ограничение движений, костные разрастания), диагноз может быть установлен без рентгенологического исследования. Это применимо даже при отсутствии видимых изменений на рентгенограммах коленных суставов. *Уровень доказательности – Ib, сила рекомендации – 80% (95% ДИ 67–92%);*

– всех пациентов с болью в коленном суставе необходимо обследовать. Крепитация, болезненность и/или ограничение движений, костные разрастания, наличие или отсутствие синовита – основные симптомы, указывающие на ОА коленного сустава. Дополнительно нужно выявлять деформацию (фиксированное сгибание и/или варусную, реже вальгусную деформацию), нестабильность, отек периапартулярных тканей или синовит, боль при пальпации надколенника. *Уровень доказательности – Ia–III, сила рекомендации – 90% (95% ДИ 85–95%);*

– следует исключить «красные флаги» (выраженная гипертермия, эритема, прогрессирующая боль, не связанная с движением), которые могут свидетельствовать о сепсисе, микрористаллических артритах или другой серьезной костной патологии. Вовлечение других суставов может быть связано с рядом альтернативных заболеваний. Боль бывает вызвана повреждением связок, менисков, бурситом. *Уровень доказательности – IV, сила рекомендации – 87% (95% ДИ 80–94%);*

– обзорная рентгенография коленных суставов в прямой проекции (с захватом обоих коленных суставов, в положении стоя с полусогнутыми коленными суставами) и дополнительно в боковой проекции является «золотым стандартом» диагностики гонартроза. Классическими рентгенологическими признаками считаются сужение суставной щели, остеофиты, субхондральный склероз кости и субхондральные кисты. При наличии указанных признаков дальнейшего инструментального обследования (МРТ, УЗИ, сцинтиграфия) для диагностики ОА не требуется. *Уровень доказательности – Ib–Ib, сила рекомендации – 83% (95% ДИ 71–95%);*

– лабораторные исследования крови, мочи или синовиальной жидкости не используются для диагностики ОА коленных суставов, но могут применяться для подтверждения

ЛЕКЦИЯ

или исключения сопутствующих воспалительных заболеваний у пациентов с предположительными симптомами или признаками (пирофосфатная артропатия, подагра, ревматоидный артрит и др.). *Уровень доказательности — Ib, сила рекомендации — 86% (95% ДИ 78–94%);*

— при наличии синовита коленного сустава необходимо проведение пункции сустава с эвакуацией синовиальной жидкости и ее последующим исследованием для исключения воспалительных, кристалл-ассоциированных заболеваний (кристаллы моноурата натрия и пирофосфата кальция). Синовиальная жидкость при ОА имеет невоспалительный характер (<2000 лейкоцитов/ мм^3), в ней могут присутствовать кристаллы основного фосфата кальция. *Уровень доказательности — Ib, сила рекомендации — 73% (95% ДИ 56–89 %).*

Диагностика ОА суставов кистей

Диагноз ОА мелких суставов кистей, согласно классификационным критериям ACR, основывается только на оценке клинических проявлений (табл. 7).

Согласно рекомендациям EULAR (2010) при диагностике ОА суставов кистей рекомендуется учитывать следующие данные [22]:

— факторами риска ОА суставов кистей являются женский пол, возраст старше 40 лет, менопауза, семейный анамнез, избыточная масса тела, высокая МПК, увеличение мышечной силы предплечья, гипермобильность суставов, предшествующее повреждение кисти, повышенная профессиональная нагрузка на суставы кистей. *Уровень доказательности — Ib–Ib, сила рекомендации — 69% (95% ДИ 54–84%);*

— типичными симптомами ОА суставов кистей являются боль при движении и незначительная утренняя скованность или тугоподвижность в одном или нескольких суставах в любое время суток; симптомы обычно имеют интермиттирующее течение и возникают в дистальных межфаланговых суставах (ДМФ), проксимальных межфаланговых суставах (ПМФ), пястно-фаланговых суставах (ПЯФ) I, II и III пальцев. При наличии этих классических признаков у лиц старше 40 лет с уверенностью может быть установлен клинический диагноз ОА кистей. *Уровень доказательности — Ib, сила рекомендации — 85% (95% ДИ 77–92%);*

— типичные клинические признаки ОА суставов кистей — узлы Гебердена и Бушара или костные разрастания с деформацией, т. е. с латеральной девиацией межфаланговых суставов, подвывихом и аддукцией (приведение) основания I пальца кисти или без деформации с вовлечением характерных суставов — ДМФ, ПМФ, основания I пальца кисти и ПЯФ I, II и III пальцев. *Уровень доказательности — Ib–IV, сила рекомендации — 80% (95% ДИ 69–90%);*

— функциональная недостаточность суставов при ОА кистей может быть такой же тяжелой, как и при ревматоидном артрите. Функция суставов должна тщательно оцениваться и контролироваться с помощью валидированных критериев или методик. *Уровень доказательности — Ib, сила рекомендации — 57% (95% ДИ 42–73%);*

— у больных с вовлечением многих суставов кистей повышается риск

развития ОА коленных, тазобедренных и других суставов (генерализованный ОА), в связи с чем этих больных необходимо осматривать и обследовать соответствующим образом. *Уровень доказательности — Па–II b, сила рекомендации — 77% (95% ДИ 62–92%);*

— определены подгруппы пациентов с разными факторами риска, ассоциациями и исходами (требующими различных подходов и ведения), в том числе с ОА межфаланговых суставов (с узелками и без них), ОА основания I пальца кисти и эрозивный ОА. В каждой подгруппе симптомы могут быть или отсутствовать. *Уровень доказательности — Па–Ib, сила рекомендации — 68% (95% ДИ 56–79%);*

— эрозивное поражение развивается в межфаланговых суставах и характеризуется следующими рентгенологическими изменениями: субхондральные эрозии, подвывихи и костные анкилозы. Начало заболевания, как правило, острое, сопровождается выраженной болью и функциональной недостаточностью суставов, симптомами воспаления (скованность, отек мягких тканей, покраснение, парестезии), небольшим повышением уровня СРБ и неблагоприятным прогнозом по сравнению с неэрозивным ОА. *Уровень доказательности — Па–Ib, сила рекомендации — 87% (95% ДИ 81–93%);*

— дифференциальная диагностика ОА кистей обычно проводится с псориатическим артритом (при котором могут поражаться ДМФ или отмечается осевое поражение суставов), с ревматоидным артритом (преимущественное вовлечение в процесс ПЯФ, ПМФ и лучезапястных суставов), с подагрой (которая может присоединяться к существующему ОА) и гемохроматозом (особенно при поражении ПЯФ и лучезапястных суставов). *Уровень доказательности — Ib–Ib, сила рекомендации — 81% (95% ДИ 73–89%);*

— обзорная рентгенография обеих кистей в прямой проекции на одной пленке является «золотым стандартом» диагностики ОА. Типичные признаки: сужение суставной щели, образование остеофитов, субхондральный склероз кости и субхондральные кисты. Эрозивный ОА характеризуется также субхондральными эрозиями. Дополнительные инструментальные исследования показаны редко. *Уровень доказательности — Ib–Ib, сила рекомендации — 87% (95% ДИ 81–93%);*

— лабораторных исследований крови для диагностики ОА кистей не требуется, но они могут использоваться для подтверждения или исключения сопутствующих заболеваний. При наличии выраженных воспалительных симптомов и признаков, особенно, при поражении нетипичных для ОА суставов, необходимо исследование крови для исключения воспалительных артритов. *Уровень доказательности — Ib–Ib, сила рекомендации — 78% (95% ДИ 63–92%).*

Таблица 7. Классификационные критерии ОА мелких суставов кистей (ACR) [21]

Клинические критерии	
1. Боль или скованность	1, 2, 3 и 4а или
2. Костные разрастания ≥ 2 сустава из 10 оцениваемых*	1, 2, 3 и 4б
3. <3 припухших ПЯФ	Чувствительность — 92%
4а. Костные разрастания, включающие ≥ 2 ДМФ	Специфичность — 98%
4б. Деформация ≥ 1 сустава из 10 оцениваемых*	

*I и III ДМФ; II и III ПМФ; I запястно-пястный сустав обеих кистей.

ЛЕКЦИЯ

Диагностика ОА тазобедренных суставов

Классификационные критерии ОА тазобедренных суставов базируются на комбинации клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью [23] (табл. 8).

Лечение

Современное лечение пациентов с ОА включает комбинацию фармакологических и нефармакологических методов и направлено не только на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов, но и на предотвращение/ограничение прогрессирования заболевания, что, в конечном счете, способствует улучшению качества жизни больных.

Нефармакологические методы

Образовательные программы для пациентов являются обязательным компонентом всех терапевтических схем лечения ОА и проводятся с учетом индивидуальных особенностей больного. Программы должны содержать информацию о природе заболевания и разных методах лечения. Обучение может осуществляться как индивидуально, так и в группах, его цель — изменение образа жизни больного, разъяснение целесообразности снижения избыточной массы тела (не менее 10% от первоначальной), занятий лечебной физкультурой (ЛФК) и правильной разгрузки суставов.

Пациента надо убедить регулярно заниматься ЛФК, поскольку получены данные, что упражнения в воде, силовые тренировки для нижних конечностей, тренировка квадрицепса, аэробные упражнения и др. обладают симптоматическим эффектом, т. е. снижают выраженность боли в суставах. Для разгрузки суставов при продвинутых стадиях ОА рекомендуется хождение с тростью в руке, противоположной пораженной конечности, использование костылей или других вспомогательных приспособлений (например, ходунков).

При нарушении биомеханики суставов необходима коррекция с помощью супинаторов, ортезов, наколенников. Так, при поражении медиального отдела коленного сустава, наличии варусной деформации могут применяться коленные ортезы, разгружающие медиальные отделы сустава, и клиновидные ортопедические стельки. При ОА I запястно-пястного сустава или I плюсне-фалангового сустава (развитии его вальгусной деформации) применяются специальные шины и ортезы.

Всем пациентам с ОА при отсутствии противопоказаний рекомендованы физиотерапевтические методы лечения: криотерапия (особенно при наличии признаков воспаления в коленных суставах), тепловые процедуры, чрескожная электронейростимуляция, ультразвук, лазеротерапия и

др. для уменьшения болевого синдрома. Используют также иглорефлексотерапию, массаж, бальнеотерапию (сульфидные, грязевые, радоновые ванны и т. д.).

Если немедикаментозных методов недостаточно для купирования боли и улучшения функционального статуса, добавляют фармакологические методы лечения ОА.

Фармакологические методы

В первую очередь это применение симптоматических препаратов замедленного действия (СПЗД), которые являются «базисной терапией» ОА. Данная группа лекарственных средств довольно обширна, к ним относятся: хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат/гидрохлорид, их комбинации, диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои, алфлутоп, румалон, хондрогард. Препараты обладают не только обезболивающим и противовоспалительным эффектом, но и способны замедлять прогрессирование заболевания. Принимать СПЗД, в отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), нужно длительно (не менее 6 мес в год), так как эффект терапии развивается в среднем через 6–12 нед, и после прекращения лечения действие сохраняется в течение 4–8 нед, а иногда и более. Кроме того, еще одним преимуществом данных препаратов является возможность снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне их приема, что приводит к уменьшению частоты неблагоприятных явлений (НЯ), связанных с использованием НПВП.

Для повышения биодоступности и достижения более быстрого обезболивающего эффекта СПЗД могут назначаться парентерально — в виде внутримышечных (в/м) инъекций. К таким препаратам относится хондрогард — раствор как для в/м, так и для внутрисуставных (в/с) введений, содержащий хондроитина сульфат натрия 100 мг/мл. Эффективность и безопасность хондрогарда при в/м введении продемонстрированы в ряде многоцентровых рандомизированных исследований у пациентов с ОА различной локализации, в том числе с отягощенным коморбидным фоном [24, 25]. Для достижения более выраженного анальгетического эффекта хондрогард также может применяться комбинированно (в/с введение + последующее в/м введение) [26]. В 2017 г. под эгидой НИИР им. В.А. Насоновой было проведено открытое рандомизированное многоцентровое (6 центров в Российской Федерации) исследование, в котором оценивали эффективность и безопасность этого препарата у пациентов с ОА коленных суставов при различных способах введения. В исследовании приняли участие 150 больных (средний возраст $59,16 \pm 8,31$ года). Пациенты были рандомизированы на две группы, сопоставимые по всем клинико-демографическим показателям. Больным 1-й группы хондрогард назначался в виде в/м введений (№25, через день): первые 3 инъекции — по 1 мл (100 мг/мл), начиная с 4-й инъекции — по 2 мл. Пациенты 2-й группы получали 5 в/с инъекции в целевой сустав по 200 мг с 3-дневным перерывом между введениями, далее — 16 в/м инъекций по 200 мг через день. В качестве сопутствующей терапии пациенты могли принимать мелоксикам до 15 мг/сут. К моменту окончания лечения (50 ± 1 день) более значимое снижение выраженности болевого синдрома от-

Таблица 8. Классификационные критерии ОА тазобедренных суставов (ACR) [23]

Комбинация клинических и рентгенологических критериев	
1. Боль в тазобедренном суставе	1 + 2 других критерия из 3 (2, 3, 4) Чувствительность — 89% Специфичность — 91%
2. Остеофиты в области бедренной головки и/или в вертлужной впадине	
3. СОЭ ≤ 20 мм/ч (по Вестергрену)	
4. Сужение суставной щели	

ЛЕКЦИЯ

мечено в группе комбинированного лечения (в/с введение + последующее в/м введение). Также установлено, что при любом способе введения препарат быстро и эффективно уменьшает боль и скованность, улучшает функциональное состояние суставов и при этом является безопасным. Успешное применение хондропротекторов подтверждено также снижением потребности в использовании НПВП, что является положительным моментом при лечении ОА, поскольку способствует уменьшению риска развития НЯ, характерных для этого класса препаратов [26].

При невыраженном болевом синдроме в суставах, а также при наличии противопоказаний к применению НПВП рекомендуется начинать терапию с приема парацетамола не более 3,0 г/сут. При отсутствии НЯ препарат можно применять длительно.

В случае неэффективности данной терапии, выявлении НЯ, усилении боли, синовите или изначально умеренном/выраженном болевом синдроме в суставах рекомендован прием НПВП.

В 2018 г. представлена обновленная версия рекомендаций по применению НПВП в реальной клинической практике, созданная на основе метаанализов большого числа клинических и эпидемиологических исследований с учетом клинического опыта и мнения ведущих мировых экспертов [27]:

- все НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах при длительном применении имеют равный обезболивающий потенциал (*уровень доказательности 1a*);
- эффективность НПВП зависит от дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие (*уровень доказательности 1b*);
- применение инъекционных форм НПВП, а также быстрорастворимых препаратов для приема внутрь может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта по сравнению с пероральным приемом (*уровень доказательности 1b*). Однако оценка эффективности приема данных форм при лечении более 1 дня показала спорные результаты (*уровень доказательности 1b*);
- НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах более эффективны, чем максимальная терапевтическая доза парацетамола 4 г/сут (*уровень доказательности 1a*);
- НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах при лечении хронической боли не уступают по эффективности трамадолу (*уровень доказательности 1a*);
- при ОА длительное непрерывное использование НПВП обеспечивает лучший контроль симптомов, чем прием НПВП в режиме «по требованию» (*уровень доказательности 1b*);
- длительный прием НПВП при ОА в ряде случаев способен уменьшить частоту рецидивов (*уровень доказательности 1b*);

– локальные формы НПВП обладают доказанной обезболивающей и противовоспалительной эффективностью при лечении ОА (*уровень доказательности 1a*).

Учитывая, что все НПВП могут вызывать НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС), оказывать негативное влияние на функцию почек и печени, провоцировать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции, гематологические осложнения, кожные и другие аллергические реакции, экспертами были выделены *основные положения, характеризующие безо-*

пасность отдельных препаратов. Риск развития НЯ со стороны ЖКТ и ССС существенно различается при использовании разных НПВП (*уровень доказательности 1a*). Целекоксиб имеет наименьший риск развития осложнений со стороны ЖКТ (*уровень доказательности 1a*). Эторикоксиб реже вызывает диспепсию и бессимптомные язвы, но не желудочно-кишечные кровотечения, в том числе из дистальных отделов ЖКТ, по сравнению с неселективными НПВП (*уровень доказательности 1a*). Прием ацеклофенака, мелоксикама и нимесулида реже сопровождается диспепсией (*уровень доказательности 1a*) и возникновением бессимптомных язв, чем использование неселективных НПВП (*уровень доказательности 2c*). Риск развития желудочно-кишечных кровотечений при применении ацеклофенака, мелоксикама и нимесулида может быть ниже, чем при приеме других неселективных НПВП (*уровень доказательности 2a*). При терапии любым НПВП возможны осложнения со стороны ССС, риск развития которых зависит от индивидуальных особенностей и дозы препарата, но не от селективности в отношении циклооксигеназы 2 (*уровень доказательности 1a*). Напроксен и целекоксиб в меньшей степени способствуют дестабилизации артериальной гипертензии и сердечной недостаточности (*уровень доказательности 1a*). Прием напроксена не ассоциируется со значимым повышением риска сердечно-сосудистой смертности (*уровень доказательности 2a*).

Для снижения риска развития НЯ, связанного с приемом НПВП, были сформулированы *основные положения, касающиеся профилактики осложнений:* учет факторов риска, их коррекция, назначение НПВП с более благоприятным профилем желудочно-кишечной (*градация рекомендации А*) и сердечно-сосудистой (*градация рекомендации В*) безопасности, использование ингибиторов протонного насоса для профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (*градация рекомендации А*) и ребамипида для профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки (*градация рекомендации В*). Не следует назначать пациентам без особых показаний аспирин или другие антитромботические/антикоагулянтные средства для профилактики осложнений со стороны ССС, связанных с приемом НПВП (*градация рекомендации В*). Не существует эффективных медикаментозных методов нефро- и гепатопротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных осложнений.

При лечении ОА, особенно при изолированном процессе, активно используются местные средства: мази, гели, кремы, эмульсии и др. В их состав могут входить: НПВП, СПЗД, местнораздражающие вещества (например, капсаицин) или их комбинации. Наиболее часто назначаются локальные средства, содержащие НПВП, так как их эффективность установлена во многих исследованиях. По данным Кокрановского обзора 2016 г. (39 исследований, 10 631 участников), при наружном применении НПВП для лечения хронической скелетно-мышечной боли, преимущественно у пациентов с ОА коленных суставов, продемонстрирована большая эффективность локальных форм диклофенака и кетопрофена по сравнению с плацебо. Так, значительное уменьшение боли отметили около 60% пациентов. Индекс NNT (number needed to treat — число пациентов, которых надо пролечить для получения одного эпизода улучшения >50% от исходного уровня) при длительности терапии от 6 до 12 нед составил 9,8 (от 7,1 до 16) для диклофенака и 6,9 (от 5,4

ЛЕКЦИЯ

до 9,3) для кетопрофена. Для других локальных средств, содержащих НПВП, пока недостаточно информации.

В немногочисленных исследованиях проводилась сравнительная оценка локальных и пероральных НПВП, показана в целом одинаковая их эффективность [28]. В 2017 г. опубликован обзор, включающий 13 Кокрановских обзоров (206 исследований с участием около 30 700 участников), посвященный оценке эффективности и безопасности ряда местных анальгетиков. При хронической скелетно-мышечной боли (главным образом при ОА суставов кистей и коленных суставов) более актуальны были следующие виды лечения: терапия диклофенаком менее 6 нед: NNT 5,0 (3,7–7,4); кетопрофеном в течение 6–12 нед: NNT 6,9 (5,4–9,3) и диклофенаком в течение 6–12 нед: NNT 9,8 (7,1–16). Локальные формы НПВП практически не вызывают НЯ со стороны ЖКТ, ССС и почек, что дает возможность назначать их пациентам с отягощенным коморбидным фоном. Эти препараты обладают лучшей безопасностью и не уступают по силе эффекта пероральным формам, но чаще могут вызывать кожные НЯ [29]. Следует применять данные средства не менее 2 нед до 4 раз в день. При этом необходимо выдавливать одномоментно до 10 см мази/геля на крупные суставы (плечевые, коленные), до 5 см на средние суставы (голеностопные, локтевые, лучезапястные) и до 2–3 см на мелкие суставы кистей и стоп.

При продолжающейся боли или при наличии противопоказаний для приема НПВП следует рассматривать вопрос о применении в/с лечения. При наличии воспаления в суставе рекомендовано в/с введение глюкокортикоидов (ГК) не более 1–2 раз в год в один сустав, однако их действие может быть кратковременным и не принести желаемого результата. В Кокрановском обзоре 2015 г. (27 исследований, 1767 участников) при сравнении в/с инъекций ГК с плацебо было показано, что улучшение после однократного введения ГК сохранялось не более 4 нед. Так, через 1–2 нед после инъекции размер эффекта в среднем составлял 0,48 (0,70–0,27), через 4–6 нед – 0,41 (0,61–0,21), через 13 нед – 0,22 (0,44–0,00), а через 26 нед – 0,07 (0,25–0,11), т. е. эффект отсутствовал [30].

Если нет воспаления в суставах, целесообразны в/с инъекции препаратов гиалуроновой кислоты (ГНК). При сопоставлении эффективности ГК и ГНК отмечено, что ГК позволяют получить эффект в более короткие сроки, но инъекции ГНК обеспечивают гораздо более продолжительное улучшение (до 6–12 мес). В ряде исследований сравнивалось лечебное действие в/с инъекций ГНК и ГК. В метаанализе 2017 г. оценивались эффективность и безопасность данных препаратов у пациентов с ОА коленных суставов (12 исследований, 1794 участника). Значимое уменьшение боли по ВАШ через 1 мес наблюдалось у пациентов, лечившихся ГК, по сравнению с получавшими ГНК ($p=0,03$): через 3 мес эффективность препаратов не различалась ($p=0,29$), а через 6 мес более благоприятные результаты наблюдались после использования ГНК ($p=0,006$). При оценке индекса WOMAC через 3 мес существенных различий между группами не выявлено ($p=0,29$), а через 6 мес отмечен более выраженный эффект ГНК, чем ГК ($p=0,005$). Таким образом, результаты исследования показали, что в/с введение ГК более эффективно для облегчения боли, чем ГНК, в краткосрочной перспективе (до 1 мес), тогда как значимый положительный эффект ГНК отмечается при длительном наблюдении (до 6 мес) [31].

В последние 15 лет в клиническую практику внедрены биологические подходы к лечению ОА, такие как плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), и мезенхимальные стволовые клетки, которые являются одними из наиболее перспективных [32]. Широкий спектр биологических веществ в настоящее время применяется с помощью в/с инъекцией с целью восстановления гомеостаза суставов и обеспечения клинического улучшения и, возможно, болезнью-модифицирующего эффекта на ранних стадиях ОА. Действие этих препаратов нацелено на очаговые дефекты хряща. Они также способствуют уменьшению боли и воспаления в суставах у пациентов с более поздним ОА. Конечной целью терапии являлось замедление прогрессирования заболевания и устранение необходимости замены сустава. Однако, несмотря на ряд удовлетворительных исследований *in vitro* и доклинических испытаний, данные об их клинической эффективности все еще ограничены [33].

При сохранении выраженного болевого синдрома на фоне указанного лечения или при невозможности назначения НПВП к терапии присоединяют опиоидные анальгетики или антидепрессанты. Трамадол назначают пациентам коротким курсом при выраженном болевом синдроме или при неэффективности предшествующей терапии в оптимальных дозах. В первые дни приема рекомендована доза 50 мг/сут с последующим ее увеличением при необходимости до 200–300 мг/сут. Однако эффект незначительный, и часто отмечаются НЯ. Антидепрессанты (дулоксетин) используют при неэффективности описанной терапии. Дулоксетин относится к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, а также слабо подавляет захват дофамина. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании японских ученых оценивались эффективность и безопасность дулоксетина у пациентов с ОА коленных суставов в течение 14 нед. Показано значимое уменьшение боли, скованности, функциональной недостаточности и улучшение качества жизни в группе дулоксетина [34].

При наличии хронической боли при ОА, особенно при выявлении дескрипторов невропатической боли, могут назначаться антиконвульсанты. В рандомизированном сравнительном исследовании, проведенном в НИИР им. В.А. Насоновой, при изучении эффективности и безопасности прегабалина у 60 пациентов с ОА коленных суставов был установлен более значимый положительный эффект в отношении невропатического компонента боли, функциональной активности (индекс WOMAC) и выраженности боли (по визуальной аналоговой шкале) по сравнению с группой контроля [35].

В случае неэффективности предшествующей терапии, выраженном болевом синдроме, наличии деформаций, приводящих к выраженному нарушению функции сустава и ухудшению качества жизни, показана консультация травматолога-ортопеда для решения вопроса о проведении хирургического лечения суставов.

Из последних событий в области лечения ОА нужно отметить появление летом 2018 г. *обновленных рекомендаций по терапии ОА суставов кистей*. Эти рекомендации созданы группой экспертов из десяти европейских стран на основе систематического обзора литературы и включают десять основных положений:

1. Необходимы образовательные программы, направленные на обучение эргономическим методикам и исполь-

ЛЕКЦИЯ

зованию вспомогательных приспособлений, а также на увеличение физической активности. *Уровень доказательности — Ib, уровень убедительности рекомендаций — А, уровень согласованности — 9,3 (1.1).*

2. Каждому пациенту следует назначать упражнения для улучшения функциональной способности и увеличения мышечной силы в кистях, которые способствуют уменьшению боли в них. *1a; А; 9,1 (1.6).*

3. Для облегчения боли в запястно-пястном суставе при ОА показано длительное ношение ортезов. *1b; А; 9,3 (1.0).*

4. Локальная терапия предпочтительнее системной в связи с меньшим риском развития НЯ. НПВП для местного использования являются препаратами выбора среди медикаментов для локальной фармакотерапии. *1b; А; 8,6 (1,8).*

5. Симптоматические препараты быстрого действия, особенно НПВП, следует назначать для облегчения симптомов заболевания в течение ограниченного времени («по требованию»). *1a; А; 9,4 (0,9).*

6. Хондроитина сульфат может использоваться у пациентов с ОА суставов кистей для облегчения боли и улучшения функции. *1b; А; 7,3 (2,7).*

7. В/с инъекции ГК не рекомендованы при ОА суставов кистей, однако допустимо их введение в межфаланговые суставы при наличии синовита. *1a—1b; А; 7,9 (2,4).*

8. Пациентам с ОА суставов кистей не показаны генно-инженерные биологические препараты или базисные противовоспалительные препараты. *1a; А; 8,8 (1,8).*

9. Хирургические методы лечения у пациентов с деформациями суставов кистей следует применять при неэффективности консервативной терапии. Трапезэктомия рекомендована при ОА I запястно-пястного сустава, а артродез/артропластика — при ОА межфаланговых суставов. *5; D; 9,4 (1,4).*

10. Пациенты с ОА суставов кистей подлежат длительному наблюдению с учетом их индивидуальных особенностей. *5; D; 9,5 (1,7).*

Таким образом, ОА — многогранное, гетерогенное заболевание. Учеными разных стран постоянно ведутся исследования патогенеза, механизмов дегенерации, фенотипов этой болезни, что будет способствовать персонализированному выбору уже доступных методов лечения и разработке новых технологий, особенно при ранних стадиях ОА.

ЛИТЕРАТУРА

- Cunningham LS, Kelsey JL. Epidemiology of musculoskeletal impairments and associated disability. *Am J Public Health.* 1984 Jun; 74(6):574-9.
- Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt — a national health survey. *RMD Open.* 2016 Jan 19;2(1):e000166. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000166.
- Grotle M, Hagen KB, Natvig B, et al. Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. *J Rheumatol.* 2008 Apr;35(4):677-84. Epub 2008 Feb 15.
- Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Aug 29;114(35):9332-9336. doi: 10.1073/pnas.1703856114. Epub 2017 Aug 14.
- Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(3):10-2. [Balabanova RM, Erdes ShF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000-2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(3):10-2. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2012-702
- Галушко ЕА, Большакова ТВ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология.* 2009;47(1):11-7. [Galushko EA, Bol'shakova TV, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(1):11-7. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2009-136
- Comas M, Sala M, Roman R, et al. Impact of the distinct diagnostic criteria used in population-based studies on estimation of the prevalence of knee osteoarthritis. *Gac Sanit.* 2010 Jan-Feb;24(1):28-32. doi: 10.1016/j.gaceta.2009.06.002. Epub 2009 Sep 11.
- Kim C, Linsenmeyer KD, Vlad SC, et al. Prevalence of radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in an urban United States community: the Framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov; 66(11):3013-7. doi: 10.1002/art.38795.
- Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, Chaisson CE, et al. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among elderly: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 2002 Dec 1;156(11):1021-7.
- Bijlsma J, Berenbaum F, Lafeber P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011;377(9783):2115-26. doi:10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
- Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ, Аникин СГ и др. Остеоартроз коленных суставов: факторы риска прогрессирования заболевания суставов при пятилетнем проспективном заболевании. *Материалы III Евразийского конгресса ревматологов, (Минск, Республика Беларусь, 26-27 мая 2016 г.). Вопросы организации и информатизации здравоохранения.* 2016; Прил:144-9. [Kashevarova NG, Alekseeva LI, Anikin SG, et al. Osteoarthritis of the knee: risk factors for the progression of joint disease in a five-year prospective disease. Proceedings of the III Eurasian Congress of rheumatologists, (Minsk, Republic of Belarus, 26-27 may 2016). *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdoravookhraneniya.* 2016;Suppl:144-9. (In Russ.).]
- Alekseeva LI, Anikin SG, Kashevarova NG, et al. Risk factors predicting radiological progression of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(Suppl):A797. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2089
- French HP, Smart KM, Doyle F. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Aug; 47(1):1-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.008.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957 Dec;16(4):494-502.
- Смирнов АВ. Рентгенологическая диагностика изменений в тазобедренном суставе при ревматических заболеваниях. *Consilium Medicum.* 2003;5(8):442-6. [Smirnov AV. X-ray diagnosis of changes in the hip joint in rheumatic diseases. *Consilium Medicum.* 2003;5(8):442-6. (In Russ.).]
- Charles HC, Kraus VB, Ainslie M, Hellio Le Graverand-Gastineau MP. Editorial Optimization of the fixed-flexion knee radiograph. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Nov;15(11):1221-4. Epub 2007 Oct 31.
- Смирнов АВ. Атлас рентгенологической диагностики первичного остеоартроза. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2010. 21 с. [Smirnov AV. *Atlas rentgenologicheskoi diagnostiki pervichnogo osteoartrroza* [Atlas of x-ray

ЛЕКЦИЯ

- diagnosis of primary osteoarthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2010. 21 p.].
18. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986 Aug;29(8):1039-49.
 19. Муравьев ЮВ. Диагностические и классификационные критерии в ревматологии: когда их применять и чем они различаются? Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):8-11. [Murav'ev YuV. Diagnostic and classification criteria in rheumatology: when should the criteria be used and how do they differ? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(1):8-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-8-11
 20. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Mar;69(3):483-9. doi: 10.1136/ard.2009.113100.
 21. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 1990 Nov;33(11):1601-10.
 22. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):8-17. doi: 10.1136/ard.2007.084772. Epub 2008 Feb 4.
 23. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1991 May;34(5):505-14.
 24. Алексеева ЛИ, Аникин СГ, Шарапова ЕП и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом. Русский медицинский журнал. 2013;(32):1624-7. [Alekseeva LI, Anikin SG, Sharapova EP, et al. Study of the efficacy, tolerance and safety of Chondrogard in patients with osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;(32):1624-7. (In Russ.)].
 25. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ и др. Оценка эффективности, переносимости и безопасности хондрогарда у больных остеоартрозом коленных суставов и коморбидностью. Научно-практическая ревматология. 2017;55(Прил 1):138. [Sharapova EP, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. Evaluation of efficacy, tolerability and chondrogard safety in patients with osteoarthritis of the knee and comorbidity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(1S):138. (In Russ.)].
 26. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутрисуставное и внутримышечное) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2018;12(2):44-49. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Comparative study of the efficacy and safety of Chondrogard® during its combined (intra-articular and intramuscular) and intramuscular injection in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2):44-49. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-44-49
 27. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(S1):1-29. (In Russ.)]. doi: doi.org/10.14412/rjtao20180
 28. Derry S, Conaghan P, Da Silva J, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 22;4:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
 29. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 12;5:CD008609. doi: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.
 30. Jü ni P, Hari R, Rutjes AW, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 22;(10):CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
 31. He WW, Kuang MJ, Zhao J, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2017 Mar;39:95-103. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.01.087.
 32. De Girolamo L, Kon E, Filardo G, et al. Regenerative approaches for the treatment of early OA. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 Jun;24(6):1826-35. doi: 10.1007/s00167-016-4125-y. Epub 2016 Apr 27.
 33. Filardo G, Kon E, Longo UG, et al. Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 Jun;24(6):1775-85. doi: 10.1007/s00167-016-4089-y. Epub 2016 Apr 4.
 34. Uchio Y, Enomoto H, Alev L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial of duloxetine in Japanese patients with knee pain due to osteoarthritis. *J Pain Res.* 2018 Apr 18;11:809-821. doi: 10.2147/JPR.S164128. eCollection 2018.
 35. Филатова ЕС, Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ. Комплексная терапия хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Эффективная фармакотерапия. 2018;(19):18-25. [Filatova ES, Turovskaya EF, Alekseeva LI. Complex therapy of chronic pain syndrome in patients with knee osteoarthritis. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2018;(19):18-25. (In Russ.)].

Поступила 25.03.2019

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.

Обзор рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR), рассмотренных в 2018 г.

Бекетова Т.В.

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

Представлен обзор новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), затрагивающих широкий круг вопросов ревматологии, которые обсуждались на конгрессе EULAR в 2018 г.

Ключевые слова: Европейская лига против ревматизма; рекомендации 2018 г.

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна; tvbek@rambler.ru

Для ссылки: Бекетова Т.В. Обзор рекомендаций Европейской лиги против ревматизма (EULAR), рассмотренных в 2018 г. Современная ревматология. 2019;13(2):22–24.

Review of the European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines considered in 2018 *Beketova T.V.*

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

The paper reviews the new European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines covering a wide range of rheumatology issues discussed at the 2018 EULAR Congress.

Keywords: European League Against Rheumatism; the 2018 guidelines.

Contact: Tatiana Valentinovna Beketova; tvbek@rambler.ru

For reference: Beketova TV. Review of the European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines considered in 2018. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):22–24.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-22-24

Ежегодный конгресс Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) – одно из ключевых событий мировой ревматологии, инновационное и информативное мероприятие, объединяющее клинических исследователей и практикующих врачей разных стран. На конгрессах рассматриваются новые рекомендации EULAR, которые затрагивают широкий круг вопросов и становятся важным этапом в изучении различных ревматических заболеваний (РЗ). Такие рекомендации являются результатом большой предварительной работы с участием признанных экспертов в соответствующей области, основаны на систематизированном обобщении современных научных достижений и клинического опыта, данных последних рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), систематических, в том числе междисциплинарных, обзоров литературы и экспертном мнении.

В настоящей публикации представлен обзор рекомендаций EULAR-2018, которые обсуждались на конгрессе, прошедшем в июне 2018 г. в Амстердаме, и касались синдрома/болезни Шёгрена (СШ), болезни Бехчета (ББ), остеоартрита (ОА) суставов кистей, недавних переломов костей, применения глюкокортикоидов (ГК) и вакцинации у пациентов с РЗ.

Целевая группа EULAR по СШ, созданная в 2010 г., впервые **подготовила проект рекомендаций, направленных на стандартизацию терапии пациентов с СШ**. Открывает рекомендации положение о необходимости проводить лечение СШ в тесном сотрудничестве с центрами, обладающими

опытом ведения таких пациентов, на основе мультидисциплинарного подхода [1]. Профессор S. Retamozo (Испания), представившая этот проект, подчеркнула, что рекомендации особенно важны для заболеваний, требующих сотрудничества врачей различных специальностей. При СШ, характеризующемся широким спектром клинических проявлений, необходим персонализированный выбор схемы лечения; по мнению экспертов EULAR, высокой степенью доказательности у таких пациентов обладает анти-В-клеточная стратегия. В двух имеющихся РКИ [2, 3], в которых изучалось применение ритуксимаба (РТМ) при СШ, в группы РТМ было включено небольшое число пациентов (20 и 67) и получены отчасти противоречивые данные. В то же время результаты РКИ, посвященных использованию РТМ при других РЗ, ассоциированных с СШ, позволяют с высоким уровнем доказательности рекомендовать его назначение при СШ. Работа целевой группы EULAR по созданию рациональных терапевтических подходов при СШ будет продолжена.

В 2018 г. целевой междисциплинарной группой экспертов EULAR, возглавляемой G. Hatemi (Турция), предложены **обновленные рекомендации по лечению ББ** [4], поскольку с момента публикации в 2008 г. предыдущих рекомендаций [5] появились новые данные об эффективности различных подходов к терапии этого заболевания. Созданию новых рекомендаций предшествовал большой подготовительный этап. Были пересмотрены рекомендации по лечению поражения слизистых оболочек, суставов, глаз, крупных

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

сосудов, желудочно-кишечного тракта и нервной системы, а также освещены вопросы хирургического лечения сосудистой патологии. Подчеркнута необходимость проведения дальнейших РКИ у пациентов с ББ, так как рекомендации, касающиеся поражения сосудов, нервной системы и желудочно-кишечного тракта при ББ основаны на данных неконтролируемых исследованиях и экспертном мнении, а из девяти предложенных рекомендаций лишь три имеют степень доказательности категории IB.

От имени целевой группы EULAR по вакцинации профессор О. Elkayam (Израиль) представил рабочий вариант обновленных рекомендаций EULAR по вакцинации пациентов с иммуновоспалительными РЗ [6]. Прежние рекомендации, опубликованные в 2011 г. [7], дополнены новыми данными о влиянии на вакцинацию инновационной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и малыми молекулами. На основании трех систематических обзоров литературы, предложено шесть общих принципов и девять новых рекомендаций. Помимо сроков вакцинации, которую следует проводить неживыми вакцинами в стабильный период течения болезни, до запланированного курса иммуносупрессивного лечения, даны рекомендации по вакцинации членов семьи пациентов с РЗ и новорожденных, матери которых получали ГИБП во второй половине беременности: у таких младенцев следует избегать применения живых аттенуированных вакцин. Ряд рекомендаций посвящен использованию конкретных вакцин (против гриппа, пневмококка). Эксперты EULAR надеются, что обновленные рекомендации, предназначенные для широкого использования как ревматологами, так и врачами общей практики, привлекут внимание к проблеме вакцинации и это будет способствовать увеличению числа вакцинированных пациентов с РЗ и предотвращению соответствующих инфекций.

Несмотря на бурное развитие в последние годы стратегий лечения с применением ГИБП и малых молекул, ГК по-прежнему сохраняют важное значение в терапии многих РЗ, но способны вызывать серьезные побочные эффекты, особенно при использовании в высоких дозах в течение длительного времени. За последние годы целевой группой EULAR по ГК было создано несколько рекомендаций по применению ГК у больных с РЗ [8–10]. Представленные F. Buttgereit (Германия) рекомендации [11] касаются условий, при которых длительное лечение ГК сопряжено с приемлемо низким риском осложнений. Эксперты EULAR пришли к выводу, что в большинстве случаев длительный прием ГК в дозе, эквивалентной ≤ 5 мг/сут преднизолона, сопровождается низким риском, в то время как при длительном применении >10 мг/сут риск для здоровья пациентов повышен. При назначении дозы от 5 до 10 мг/сут риск осложнений определяется особенностями пациентов, в частности присутствием коморбидной патологии. Подчеркнуто, что при использовании ГК у больных с РЗ самое главное — это достижение оптимального

соотношение пользы и риска, поэтому следует назначать как можно меньшую необходимую дозу ГК и применять по возможности наименее продолжительные курсы.

Рекомендации EULAR по ОА суставов кистей впервые были сформулированы в 2006 г. [12]. В разработке представленных профессором М. Kloppenburg (Нидерланды) обновленных рекомендаций участвовали наряду с ревматологами хирурги-ортопеды и пациенты [13]. На основе систематического обзора литературы были сформулированы пять общих принципов, касающихся целей лечения, предоставления информации, персонализации терапии, совместного принятия решений, необходимости междисциплинарных и мультимодальных подходов. Кроме того, создано десять рекомендаций, посвященных немедикаментозным, фармакологическим и хирургическим методам лечения ОА суставов кистей и реабилитации пациентов. Подчеркнуто, что в настоящее время эффективность большинства применяемых методов лечения невелика и ограничена симптоматическим действием, поскольку отсутствуют стратегии, модифицирующие болезнь. Систематический обзор литературы и рекомендации сконцентрировали внимание на существующих пробелах в представлениях о заболевании и на перспективах дальнейших исследований. Обновленные рекомендации предназначены как для ревматологов, так и для других специалистов, включая врачей общей практики, хирургов-ортопедов, физиотерапевтов, специалистов в области реабилитации, а также пациентов и представителей фармацевтических компаний, медицинского страхования.

EULAR и Европейская федерация национальных ассоциаций ортопедии и травматологии (European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology, EFORT) отмечают важность оптимальной неотложной помощи пациентам старше 50 лет с недавним переломом костей и предотвращения последующих переломов, что может быть достигнуто при тесном сотрудничестве хирургов-ортопедов, ревматологов и других экспертов в области остеопороза. В результате масштабной работы были созданы совместные предварительные рекомендации EULAR и EFORT по ведению пациентов старше 50 лет с недавним переломом костей и профилактике последующих переломов [14]. Предложенные десять рекомендаций посвящены терапевтическому, хирургическому и ортопедическому лечению, что требует междисциплинарного подхода, особенно у пожилых пациентов. Необходима систематическая оценка риска повторного перелома у всех пожилых пациентов, недавно перенесших перелом; при высоком риске следует проводить соответствующее фармакологическое и немедикаментозное лечение для снижения вероятности повторного перелома.

Таким образом, интенсивное сотрудничество экспертов целевых групп EULAR в 2017–2018 гг. способствовало дальнейшему совершенствованию рекомендаций по ведению пациентов с РЗ в клинической практике, некоторые из которых были представлены впервые.

ЛИТЕРАТУРА

1. Retamozo S. SP0159 EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77 (Suppl 2):42.
2. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of Rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. A Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr;62(4):960-8. doi: 10.1002/art.27314.
3. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 2017 Jul;69(7):1440-1450. doi: 10.1002/art.40093.
4. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al.

- 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):808-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225. Epub 2018 Apr 6.
5. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec;67(12):1656-62. doi: 10.1136/ard.2007.080432. Epub 2008 Jan 31.
6. Elkayam O. SP0158 Update of eular recommendations for vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(Suppl 2):41.
7. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):414-22. doi: 10.1136/ard.2010.137216. Epub 2010 Dec 3.
8. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec;66(12):1560-7. Epub 2007 Jul 27.
9. Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al. Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1015-21. doi: 10.1136/ard.2009.114579.
10. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):1905-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203249. Epub 2013 Jul 19.
11. Buttgerit F. SP0160 2018 EULAR recommendations for the use of glucocorticoid therapy. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(Suppl 2):42.
12. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar;66(3):377-88. Epub 2006 Oct 17.
13. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. Epub 2018 Aug 28.
14. Lems WF, Dreinhöfer KE, Bischoff-Ferrari H, et al. EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures. *Ann Rheum Dis*. 2017 May;76(5):802-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210289. Epub 2016 Dec 22.

Поступила 26.03.2019

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

Ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Результаты проекта «Компьютерные терминалы самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями» («ТЕРМИНАЛ-1»)

Амирджанова В.Н.¹, Погожева Е.Ю.¹, Каратеев А.Е.¹, Самигуллина Р.Р.², Несмеянова О.Б.³, Куликов А.И.⁴, Антипова О.В.⁵, Крюкова Е.В.⁶, Банникова И.Г.⁷, Патрикеева И.М.⁸, Дубиков А.И.⁹, Камалова Р.Г.¹⁰, Виноградова И.Б.¹¹, Мухина Р.Г.¹², Марусенко И.М.¹³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ⁴ГБУ Ростовской области «Областная клиническая больница №2», Ростов-на-Дону, Россия; ⁵ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», Ревматологический центр и ревматологическое отделение, Иркутск, Россия; ⁶БУЗ Вологодской области «Вологодская областная клиническая больница», Вологда, Россия; ⁷БУ Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия; ⁸ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия; ⁹ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Владивосток, Россия; ¹⁰Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия; ¹¹ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия; ¹²ГБУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия; ¹³ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская клиническая больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск, Россия; ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³454076, Челябинск, ул. Воровского, 70; ⁴344029, Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33; ⁵664075, Иркутск, Байкальская ул., 118; ⁶160002, Вологда, Лечебная ул., 17; ⁷628408, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Сургут, ул. Энергетиков, 14; ⁸625023, Тюмень, ул. Котовского, 55; ⁹690105, Владивосток, ул. Русская, 55; ¹⁰450059, Уфа, ул. Шафиева, 2; ¹¹432063, Ульяновск, ул. 3 Интернационала, 7; ¹²420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54; ¹³185019, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3

Цель исследования — описание «портрета» пациента с ревматоидным артритом (РА) в реальной клинической практике, оценка активности заболевания с точки зрения врача и пациента, функционального состояния, качества жизни (КЖ) и эффективности проводимой терапии.

Пациенты и методы. В исследование включено 976 пациентов с РА из когорты больных, входящих в многоцентровое исследование «ТЕРМИНАЛ-1», которые при обращении к ревматологу самостоятельно оценивали активность заболевания и КЖ с помощью компьютерной системы (проект «Компьютерные терминалы самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями»). Средний возраст пациентов составил 52,30±13,3 года, 85% — женщины, медиана длительности заболевания — 8,0 [4,0; 14,0] лет. Проводилась оценка базовых клинических параметров и фармакотерапии в течение 6 мес. Активность заболевания определялась по индексам DAS28 и RAPID-3, функциональный статус — по индексу HAQ, качество жизни — по EQ-5D.

Результаты. 83% больных РА были позитивными по ревматоидному фактору и 60% — по антителам к циклическому цитруллин-ированному пептиду. Преобладали пациенты с высокой (40,5%) и умеренной (46,8%) активностью РА, у 6,9% отмечалась низкая активность, у 5,8% — клиническая ремиссия. Среднее значение индекса DAS28 составило 4,7±1,3, RAPID-3 — 13,7±3,6. Только 14,3% пациентов имели хорошее функциональное состояние, сравнимое с популяционным контролем (HAQ ≤0,5). У остальных больных отмечалось значительное снижение показателей функции суставов (медиана HAQ 1,88 [1,0; 2,5]) и КЖ по индексу EQ-5D (0,60 [0,60; 0,74]). Протезированные суставы имели 7,4% больных. При 1-м визите к ревматологу терапия была изменена у 15% пациентов. В течение 6 мес наблюдения практически все пациенты (91,2%) получали стандартные базисные противовоспалительные препараты. Из них 70,9% пациентов находились на терапии метотрексатом (MT): 77,0% получали его в дозе 15 мг/нед и 23,0% — >15 мг (от 17,5 до 40 мг/нед). 20,5% пациентам в течение полугода удалось отменить глюкокортикоиды. Ингибиторы фактора некроза опухоли α использовали 6,6% больных, анти-В-клеточную терапию — 16,2%. После 6 мес наблюдения (2-й визит к врачу) 20% клиническое улучшение по критериям ACR достигнуто у 54% больных. При этом отмечалось значительное снижение индекса DAS28 (с 4,5±1,2 до 3,8±1,1 балла; p=0,0001). Минимальное функциональное улучшение по индексу HAQ зафиксировано у 64% пациентов, улучшение КЖ по EQ-5D — у 16%.

Выводы. Высокая и умеренная активность заболевания, снижение показателей КЖ были характерны для большинства пациентов с РА, обратившихся к ревматологу. Это было связано с большой длительностью заболевания, неадекватной дозой MT и недостаточным мониторингом пациентов в реальной клинической практике. Введение компьютерной системы самооценки состояния здоровья пациентов с РА на поликлиническом уровне позволило улучшить взаимодействие врачей, медицинских сестер и пациентов,

более качественно контролировать активность заболевания и повысить эффективность терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; активность заболевания; качество жизни.

Контакты: Вера Николаевна Амирджанова; amirver@yandex.ru

Для ссылки: Амирджанова ВН, Погोजева ЕЮ, Каратеев АЕ и др. Ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Результаты проекта «Компьютерные терминалы самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями» («ТЕРМИНАЛ-І»). Современная ревматология. 2019;13(2):25–30.

Rheumatoid arthritis in real clinical practice. Results of the «Computer Terminals of Self-Assessment for Patients with Rheumatic Diseases» («TERMINAL-I») project

Amirdzhanova V.N.¹, Pogozheva E.Yu.¹, Karateev A.E.¹, Samigullina R.R.², Nesmeyanova O.B.³, Kulikov A.I.⁴, Antipova O.V.⁵, Kryukova E.V.⁶, Bannikova I.G.⁷, Patrikeeva I.M.⁸, Dubikov A.I.⁹, Kamalova R.G.¹⁰, Vinogradova I.B.¹¹, Mukhina R.G.¹², Marusenko I.M.¹³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia; ³Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; ⁴Rostov Regional Clinical Hospital Two, Rostov-on-Don, Russia; ⁵Center for Rheumatology and Department of Rheumatology, Irkutsk City Clinical Hospital One, Irkutsk, Russia; ⁶Vologda Regional Clinical Hospital, Vologda, Russia; ⁷Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Khanty-Mansi Autonomous District-Yugra, Russia; ⁸Tyumen Regional Clinical Hospital One, Tyumen, Russia; ⁹Territorial Clinical Hospital Two, Vladivostok, Russia; ¹⁰Clinic, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; ¹¹Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia; ¹²City Clinical Hospital Seven, Kazan, Russia; ¹³V.A. Baranov Republican Clinical Hospital, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia; ^{134A}, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²⁴¹, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ³⁷⁰, Vorovsky St., Chelyabinsk 454076; ⁴³³, 1st Mounted Army St., Rostov-on-Don 344029; ⁵¹¹⁸, Baikalskaya St., Irkutsk 664075; ⁶¹⁷, Lechebnaya St., Vologda 160002; ⁷¹⁴, Energetiks St., Surgut, Khanty-Mansi Autonomous District-Yugra 628408; ⁸⁵⁵, Kotosky St., Tyumen 625023; ⁹⁵⁵, Russkaya St., Vladivostok 690105; ¹⁰², Shafiev St., Ufa 450059; ¹¹⁷, Third International St., Ulyanovsk 432063; ¹²⁵⁴, Marshal Chuikov St., Kazan 420103; ¹³³, Pirogov St., Petrozavodsk 185019

Objective: to describe the portrait of a patient with rheumatoid arthritis (RA) in real clinical practice, to assess disease activity from the point of view of a physician and a patient, functional status, quality of life (QOL), and the efficiency of the therapy performed.

Patients and methods. The investigation enrolled 976 RA patients from a cohort of patients in the TERMINAL-I multicenter study, who, when visiting a rheumatologist, independently assessed the disease activity and QOL using a computer system (the «Computer Terminals of Self-Assessment for Patients with Rheumatic Diseases» project). The mean age of the patients was 52.30±13.3 years; women accounted for 85%; the median disease duration 8.0 [4.0; 14.0] years. Baseline clinical parameters and pharmacotherapy were evaluated for 6 months. The disease activity was determined by the DAS28 and RAPID-3 indices; functional status and quality of life were evaluated by the HAQ and the EQ-5D, respectively.

Results. 83% of the RA patients were positive for rheumatoid factor and 60% were for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. There was a preponderance of patients with high (40.5%) and moderate (46.8%) RA activity; 6.9% were observed to have a low activity; 5.8% had clinical remission. The mean values of DAS28 and RAPID-3 were 4.7±1.3 and 13.7±3.6, respectively. Only 14.3% of patients had a good functional status that was comparable with the population-based control (HAQ≤0.5). The remaining patients were found to have a substantial decrease in joint functional parameters (median HAQ 1.88 [1.0; 2.5]) and EQ-5D QOL (0.60 [0.60; 0.74]). Prosthetic joints were present in 7.4% of patients. At visit 1 to a rheumatologist, the therapy was changed in 15% of patients. During 6-month follow-up, conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs were taken by almost all (91.2%) patients. Of them, 70.9% of the patients were treated with methotrexate (MTX): 77.0% received the latter at a dose of 15 mg/week and 23.0% had it at a dose of >15 mg (17.5 to 40 mg/week). Glucocorticoids could be stopped in 20.5% of the patients within six months. Tumor necrosis factor-α inhibitors and anti-B-cell therapy were used in 6.6 and 16.2% of patients, respectively. At 6-month follow-up (Visit 2), 54% of patients achieved a 20% clinical improvement in the ACR criteria. At the same time, the DAS28 scores decreased substantially from 4.5±1.2 to 3.8±1.1 ($p = 0.0001$). There was a minimal functional improvement in the HAQ index in 64% of patients and a better EQ-D QOL scores in 16%.

Conclusion. The majority of RA patients who came to the rheumatologists showed high to moderate disease activity. This was due to long disease duration, inadequate MTX dose, and insufficient patient monitoring in real clinical practice. Introduction of a computer system for self-assessment of their health status by RA patients in an outpatient setting could improve the interaction of physicians, nurses, and patients, better monitor disease activity, and enhance therapeutic efficiency.

Keywords: rheumatoid arthritis; disease activity; quality of life.

Contact: Vera Nikolaevna Amirdzhanova; amirver@yandex.ru

For reference: Amirdzhanova VN, Pogozheva EYu, Karateev AE, et al. Rheumatoid arthritis in real clinical practice. Results of the «Computer Terminals of Self-Assessment for Patients with Rheumatic Diseases» («TERMINAL-I») project. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):25–30.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-25-30

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ревматоидный артрит (РА) — одно из самых распространенных хронических аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваний суставов, которое приводит к раннему нарушению функциональной способности пациентов, временной и стойкой потере трудоспособности.

По данным отчетов Минздрава России о заболеваемости взрослого населения в Российской Федерации, зарегистрировано 298 220 больных РА, заболеваемость составила 253,7 на 100 тыс., первичная заболеваемость — 27,2 на 100 тыс. [1]. Деструкция суставов как исход медленно или быстро прогрессирующего эрозивного артрита, постоянное ощущение боли и скованности в течение ряда месяцев и лет, невозможность выполнения привычных действий в повседневной жизни приводят к появлению у больных РА психологических проблем, которые усугубляют течение заболевания и значительно ухудшают качество жизни (КЖ). Вовлечение в этот процесс родных и близких больного увеличивает социальное значение проблемы РА.

С внедрением в последние годы в клиническую практику стратегии терапии РА «Лечение до достижения цели», новых высокотехнологичных методов лечения, в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), можно ожидать улучшения течения заболевания и КЖ больных за счет достижения ремиссии или низкой активности РА как основных целей терапии [2, 3]. Применение новой стратегии должно существенно повысить эффективность терапии РА и уменьшить риск возникновения неблагоприятных реакций. В связи с этим важными задачами являются тщательный контроль активности заболевания, улучшение взаимодействия врачей и медицинских сестер и привлечение пациентов к самооценке активности заболевания, функционального статуса и КЖ.

Недостаточная осведомленность врача о состоянии пациента, оценка болезни, базирующаяся в большей степени на данных лабораторных и инструментальных методов исследования, затрудняют ведение пациентов с РА. На современном этапе развития медицины необходим единый критерий оценки состояния основных функций человека, составляющих основу понятия КЖ. Этой цели служат количественные стандартизированные методы оценки общего состояния здоровья пациента и оценки боли по визуальным аналоговым шкалам (ВАШ); комплексные индексы для оценки активности заболевания DAS28 и RAPID-3; индекс HAQ для определения функционального состояния и опросник EQ-5D для изучения КЖ пациента. Эти инструменты были валидированы при РА, а затем инкорпорированы в компьютерные терминалы самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями. Сеть терминалов самооценки для пациентов была развернута в 21 ревматологическом центре Российской Федерации, принимавшем участие в настоящем исследовании.

Цель исследования — описание «портрета» пациента с РА в реальной клинической практике, изучение активности заболевания с точки зрения врача и пациента, функционального состояния и КЖ, а также эффективности проводимой терапии.

Пациенты и методы. В исследование включено 976 пациентов с РА из когорты больных, входящих в многоцентровое исследование «ТЕРМИНАЛ-1», которые при обращении к ревматологу самостоятельно оценивали активность заболевания и КЖ с помощью компьютерной системы

(проект «Компьютерные терминалы самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями»).

В работе принимали участие ревматологи из 21 ревматологического центра, оснащенного терминалами (рис. 1).



Рис. 1. Ревматологические центры Российской Федерации, в которых были установлены терминалы самооценки для пациентов с РА

В периферический терминал самооценки с сенсорным экраном (в зоне ожидания амбулаторного приема ревматолога) пациент при поддержке медицинской сестры, после авторизации с помощью сенсорных кнопок, вводил ответы на вопросы клинических опросников (HAQ, EQ-5D, RAPID-3). Результаты автоматически передавались терминалом на сервер через интернет, а затем — на компьютер врача с возможностью отображения их в базе данных регистра больных РА. Данные о социальном статусе, уровне образования, наличии инвалидности, результаты клинического осмотра и проводимой терапии вводились в специально разработанную карту, которая заполнялась врачом. Активность заболевания оценивалась врачом по индексу DAS28 [4] и пациентом по индексу RAPID-3 [5, 6]. Функциональный статус определялся по индексу HAQ [7, 8], КЖ — по опроснику EQ-5D [9, 10]. Эффективность терапии оценивалась через 6 мес после начала исследования по стандартным методикам.

Статистическая обработка данных проведена с помощью стандартного статистического пакета программ (SPSS 19.0). Количественные данные представлены в виде $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения признака — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили], качественные данные — в виде процентного отношения.

Результаты. Среди 976 больных РА преобладали женщины (84,9%), средний возраст на момент 1-го визита составил $52,3 \pm 13,3$ года (от 18 до 80 лет), Me длительности заболевания — 8,0 [4,0; 14,0] лет. Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1.

Более половины пациентов имели среднее и 37,6% — высшее образование, 39% работали, 24,3% не работали; 33,9% были пенсионерами. Более половины больных РА (52,2%) находились на инвалидности: у 30,5% была инвалидность 3-й группы, у 20,6% — 2-й группы, у 1,2% — 1-й группы.

83% пациентов были позитивными по ревматоидному фактору (РФ) и 60% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), среднее значение DAS28 — $4,7 \pm 1,3$ балла. У 40,5% больных на момент 1-го визита была высокая, у 46,8% — умеренная, у 6,9% — низкая активность РА, у 5,8% — состояние клинической ремиссии.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА на момент 1-го визита (n=976)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	829 (84,9)
Возраст, годы, М±σ	52,3±13,3 (18–80)
Длительность заболевания, годы, Ме [25; 75]	8,0 [4,0; 14,0]
РФ+, n (%)	811 (83,1)
АЦЦП+, n (%)	587 (60,1)
Активность заболевания по DAS28:	
баллы, М±σ	4,7±1,3
высокая, n (%)	341 (40,5)
средняя, n (%)	394 (46,8)
низкая, n (%)	58 (6,9)
ремиссия, n (%)	49 (5,8)
RAPID3, баллы, М±σ	13,7±3,6
HAQ:	
баллы, Ме [25; 75]	1,88 [1,0; 2,5]
≤0,5, n (%)	138 (14,1)
EQ-5D, баллы, Ме [25; 75]	0,60 [0,60; 0,74]
Эндопротезирование в анамнезе, n (%)	72 (7,4)

Таблица 2. Анализ фармакотерапии у больных РА на момент 1-го визита (n=976), n (%)

Показатель	Значение
Терапия БПВП	890 (91,2)
МТ	692 (76,6)
В том числе:	
≤15 мг/нед	533 (77,0)
>15 мг/нед	159 (23,0)
ГК в анамнезе	464 (47,5)
Отменили ГК	200 (20,5)
ГИБП	222 (22,8)
В том числе:	
ингибиторы ФНОα	64 (6,6)
анти В-клеточная терапия	158 (16,2)
НПВП	519 (53,2)

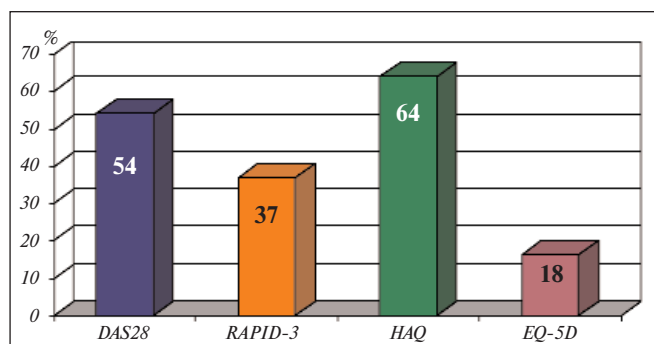


Рис. 2. Улучшение показателей активности заболевания, функционального состояния и КЖ у больных РА через 6 мес наблюдения (n=774)

Среднее значение индекса RAPID-3, отражающего активность заболевания по уровню боли, общего состояния здоровья и функционального статуса, составило 13,7±3,6 балла. Только 14,31% пациентов имели хорошее функциональное состояние, сравнимое с популяционным контролем (HAQ ≤0,5). Эти данные близки к результатам оценки по DAS28: низкая активность заболевания или ремиссия имела у 12,7% больных. У остальных пациентов выявлены значительные функциональные нарушения (Ме HAQ 1,88 [1,0; 2,5]) и снижение показателей КЖ (Ме EQ-5D 0,60 [0,60; 0,74]). У 7,4% больных ранее было проведено эндопротезирование суставов, причем у 4,1% из них оперированы 2 и более сустава.

Анализ предшествующей терапии (табл. 2) показал, что 91,2% пациентов получали стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Из них 70,9% находились на терапии метотрексатом (МТ): 77,0% получали его в дозе 15 мг/нед и 23,0% — >15 мг/нед (от 17,5 до 40 мг/нед). Более половины больных РА (53,2%) нуждались в применении различных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Небольшие дозы глюкокортикоидов (ГК) в течение болезни получали 47,5% больных, половине из них (20,5%) ГК удалось отменить к началу исследования.

ГИБП применяли 22,8% больных: 6,6% — ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНОα), 16,2% — анти-В-клеточную терапию.

Во время 1-го визита врачом была оценена эффективность ранее проводимой терапии в соответствии с последними рекомендациями EULAR (European League Against Rheumatism) [11, 12], ACR (American College of Rheumatology) [13] и Ассоциации ревматологов России [14]. Согласно стратегии «Лечение до достижения цели», у 119 (15,4%) пациентов была проведена коррекция терапии с учетом активности заболевания, функционального состояния и КЖ. У 12% больных она была усилена за счет повышения дозы МТ, замены МТ на другие БПВП (в основном на лефлуномид) или назначения их комбинации, а также присоединения к терапии ГИБП. У 2% больных были полностью отменены ГК.

Несмотря на коррекцию терапии, улучшение КЖ по индексу EQ-5D в течение 6 мес наблюдения отмечалось лишь в 16,4% случаев (рис. 2). Ме EQ-5D увеличилась лишь на 0,07 балла (с 0,60 [0,60; 0,75] до 0,67 [0,60; 0,8] балла). Тем не менее динамика EQ-5D была статистически значима (p=0,0001; табл. 3).

О незначительном улучшении состояния здоровья свидетельствует сохранение высоких показателей RAPID-3 к 6-му месяцу терапии. Хотя зафиксировано статистически значимое его снижение (в среднем с 13,1±4,2 до 12,7±3,0 балла; p=0,0001), у большинства пациентов не удалось добиться желаемой величины данного индекса (<12 баллов). Только 37% больных отметили удовлетворительный эффект терапии. После 6 мес наблюдения 20% улучшение по критериям ACR достигнуто более чем у половины пациентов (54,2%). При этом отмечалось существенное снижение индекса DAS28 (с 4,5±1,2 до 3,8±1,1 балла; p=0,0001).

Минимальное улучшение функционального состояния по индексу HAQ наблюдалось у 64% больных (см. рис. 2). Медиана HAQ уменьшилась на 0,63 балла (с 1,75 [0,88;

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2,38] до 1,12 [0,62; 2,00] балла; $p=0,0001$). Доля больных с популяционными значениями HAQ увеличилась с 16 до 24,7% (см. табл. 3).

Для оценки факторов, влияющих на функциональное состояние, больных РА разделили на две группы. В 1-ю группу включено 317 больных с первоначальными значениями индекса HAQ от 0 до 1,49 балла, что соответствовало удовлетворительному функциональному состоянию, умеренным нарушениям функции суставов или их отсутствию. Во 2-ю группу ($n=457$) вошли пациенты с выраженными функциональными нарушениями и значениями HAQ от 1,5 до 3,0 баллов (табл. 4).

Пациенты 2-й группы были старше, чем пациенты 1-й группы ($53,7 \pm 12,5$ и $50,8 \pm 13,9$ года соответственно; $p=0,009$), имели большую длительность заболевания ($9,0$ [5,0; 15,0] и $8,0$ [4,0; 14,0] лет соответственно; $p=0,014$) и более высокую активность РА как по DAS28 ($4,9 \pm 1,1$ и $3,9 \pm 1,2$ балла; $p<0,01$), так и по RAPID-3 ($14,2 \pm 4,7$ и $11,6 \pm 2,8$ балла соответственно; $p<0,01$).

В связи с более высокой активностью заболевания пациенты 2-й группы значительно чаще, чем пациенты 1-й группы, получали ГК (54,5 и 37,2% соответственно; $p=0,0001$) и НПВП (62,8 и 36,9% соответственно; $p=0,0001$), однако ГИБП им назначали реже (22,5 и 31,5% соответст-

Таблица 3. Изменение активности заболевания и КЖ у больных РА через 6 мес наблюдения ($n=774$)

Показатель	1-й визит	2-й визит
DAS28, баллы, $M \pm \sigma$	$4,5 \pm 1,2$	$3,8 \pm 1,1$
RAPID-3, баллы, $M \pm \sigma$	$13,1 \pm 4,2$	$12,7 \pm 3,0$
HAQ: баллы, Ме [25; 75] $\leq 0,5$, n (%)	1,75 [0,88; 2,38] 124 (16,0)	1,12 [0,62; 2,00] 191 (24,7)
EQ-5D, баллы, Ме [25; 75]	0,60 [0,60; 0,75]	0,67 [0,60; 0,8]

Примечание. $p<0,0001$.

венно; $p=0,014$). Вероятно, это явилось одной из причин того, что у пациентов 2-й группы имелись более высокая активность заболевания, худшие функциональные исходы и КЖ (среднее значение индекса EQ-5D во 2-й группе составило 0,60 балла, в 1-й группе – 0,75 балла).

За 6 мес, прошедших после коррекции терапии (ко 2-му визиту), популяционных значений HAQ достигли 42,9% больных 1-й и только 12% пациентов 2-й группы; 20% улучшение функционального состояния отмечено у 32,2% боль-

Таблица 4. Сравнение больных РА с умеренными и выраженными нарушениями функционального состояния по индексу HAQ на момент 1-го визита

Показатель	1-я группа (HAQ 0–1,49 балла), $n=317$	2-я группа (HAQ 1,5–3 балла), $n=457$	p
Женщины n, (%)	261 (82,3)	404 (88,4)	0,021
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$50,8 \pm 13,9$	$53,7 \pm 12,5$	0,009
Длительность заболевания, годы, Ме [25; 75]	8,0 [4,0; 14,0]	9,0 [5,0; 15,0]	0,014
РФ+, n (%)	262 (82,6)	378 (82,7)	0,659
АЦЦП+, n (%)	182 (57,4)	290 (63,5)	0,090
DAS28, баллы, $M \pm \sigma$	$3,9 \pm 1,2$	$4,9 \pm 1,1$	$<0,0001$
RAPID-3, баллы, $M \pm \sigma$	$11,6 \pm 2,8$	$14,2 \pm 4,7$	$<0,0001$
EQ-5D, баллы, Ме [25; 75]	0,75 [0,60; 0,83]	0,60 [0,44; 0,60]	$<0,0001$
Не получали БПВП, n (%)	30 (9,5)	47 (10,3)	0,708
ГК в анамнезе, n (%)	118 (37,2)	249 (54,5)	0,000
ГИБП, n (%)	100 (31,5)	103 (22,5)	0,014
НПВП, n (%)	117 (36,9)	287 (62,8)	$<0,0001$

Таблица 5. Изменения индекса HAQ у больных РА с исходно умеренными и выраженными функциональными ограничениями через 6 мес наблюдения ($n=774$), n (%)

Показатель	1-я группа (HAQ 0–1,49 балла), $n=317$	2-я группа (HAQ 1,5–3 балла), $n=457$	p
Популяционная норма	136 (42,9)	55 (12,0)	0,000
Улучшение:			
20%	102 (32,2)	301 (65,9)	0,749
50%	75 (23,6)	265 (57,9)	0,074
70%	24 (7,6)	168 (36,8)	$<0,0001$
отсутствует	215 (24,9)	156 (22,1)	$<0,0001$

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ных 1-й группы и 65,9% пациентов 2-й группы ($p=0,749$); 50% улучшения по разнице индекса HAQ удалось добиться у 23,7 и 57,9% больных соответственно ($p=0,074$), 70% улучшения — у 7,6 и 36,8% (табл. 5).

Тем не менее через 6 мес наблюдения не зафиксировано минимального клинически значимого улучшения выполнения действий в повседневной жизни у 24,9% больных 1-й группы и у 22,1% пациентов 2-й группы. Именно этой когорте больных следует уделить особое внимание и пересмотреть проводимую терапию, дополнив ее ГИБП или хирургической коррекцией.

Выводы. Высокая и умеренная активность заболевания, снижение показателей КЖ были характерны для большинства больных РА, обратившихся к ревматологу. В основном это было связано с большой длительностью

заболевания, неадекватной дозой МТ и недостаточным мониторингом пациентов в реальной клинической практике. Введение компьютерной системы самооценки состояния здоровья для пациентов с РА на поликлиническом уровне позволило улучшить взаимодействие врачей, медицинских сестер и больных и осуществить более качественный контроль активности заболевания, улучшить эффективность терапии и КЖ.

Исследование проведено при поддержке автономной некоммерческой организации «Центр обучения профессионалов здравоохранения».

Авторы благодарят руководителей ревматологических центров Российской Федерации за активное участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(1):15–21. [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(1):15–21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21
2. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
3. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):3–15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. Epub 2015 May 12.
4. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eighth-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44–8.
5. Pincus T, Bergman M J, Yazici Y. RAPID3 — An Index of Physical Function, Pain, and Global Status as «Vital Signs» to Improve Care for People with Chronic Rheumatic Diseases. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*. 2009;67(2):211–25.
6. Старкова АС, Амирджанова ВН. Валидация русскоязычной версии опросника RAPID-3. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):36–40. [Starkova AS, Amirdzhanova VN. Validation of the russian-language version of the RAPID-3 questionnaire. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011; 49(4):36–40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-59
7. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb; 23(2):137–45.
8. Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ, Горячев ДВ, Фоломеева ОМ. Валидация русскоязычной версии HAQ. Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):59–65. [Amirdzhanova VN, Koilubaeva GM, Goryachev DV, Folomeeva OM. Validation of the russian version of HAQ. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):59–65. (In Russ.)].
9. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001 Jul;33(5):337–43.
10. Амирджанова ВН, Эрдес Ш. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D). Научно-практическая ревматология. 2007;45(3):69–76. [Amirdzhanova VN, Erdes Sh. Validation of general questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D) Russian version. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(3):69–76. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-691
11. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):964–75. doi: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
12. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
13. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):625–39. doi: 10.1002/acr.21641.
14. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2016; 54(2S):1–17. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public Organization «Association of rheumatologists of Russia» — 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2S):1–17. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494

Поступила 30.03.2019

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.

Факторы, влияющие на эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в нижней части спины. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования «КАРАМБОЛЬ» (Клинический Анализ Результатов Аналгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбалгии)

Каратеев А.Е., Лиля А.М., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., Амирджанова В.Н.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — основной инструмент лечения острой неспецифической боли в нижней части спины (НБС). Однако до настоящего времени не определены факторы, влияющие на эффективность этих препаратов.

Цель исследования — оценить лечебное действие и переносимость НПВП (мелоксикам) при острой НБС, а также выявить факторы, влияющие на эффективность этого препарата.

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 2078 больных (средний возраст $46,3 \pm 13,4$ года, женщины 56,6%) с острой НБС, проходивших лечение в реальной клинической практике. Уровень боли оценивался по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) 0–10 баллов. Исходный уровень боли составил в среднем $6,69 \pm 1,65$ балла, у 57,0% больных отмечалась выраженная боль (≥ 7 баллов по ЧРШ). Боль в покое сохранялась у 32,0% пациентов, ночью — у 19,0%, ощущение скованности — у 60,7%, иррадиация в ногу — у 28,2%, люмбоишиалгия — у 9,6%. НПВП для лечения НБС ранее использовали 70,2% больных, при этом лишь 28,0% оценивали их эффективность как хорошую. Всем больным был назначен мелоксикам в дозе 15 мг/сут на период до 2 нед. 86,1% больных получали мелоксикам внутримышечно (в/м) 2 дня, затем перорально, 13,9% — только перорально. У 52,3% больных также применяли миорелаксанты, у 17,4% — витамины группы В перорально или в/м. В исследовании оценивалась частота полного купирования боли при использовании НПВП сроком до 2 нед.

Результаты и обсуждение. Боль была полностью купирована у 75,2% пациентов. 83,7% больных оценили эффект лечения как хороший или превосходный. Нежелательные реакции зарегистрированы у 4,6% больных. Женский пол не влиял на результат лечения (отношение шансов, ОШ 0,967; 95% доверительный интервал, ДИ 0,795–1,177; $p=0,763$). Возраст старше 65 лет, первый эпизод НБС и хороший эффект НПВП в анамнезе ассоциировались с лучшим результатом лечения: ОШ — 2,053 (95% ДИ 1,592–2,642), $p<0,001$; 1,415 (1,09–1,836), $p=0,009$; 1,937 (1,513–2,481), $p<0,001$ соответственно. Выраженная боль (≥ 7 баллов по ЧРШ), сохранение боли в покое, ночью и особенно люмбоишиалгия указывали на худший результат: ОШ — 0,481 (95% ДИ 0,393–0,588), $p<0,001$; 0,559 (0,441–0,709), $p<0,001$; 0,511 (0,413–0,631), $p<0,001$; 0,346 (0,256–0,466), $p<0,001$ соответственно. Комбинация НПВП с миорелаксантами и витаминами группы В не повышала вероятности купирования боли по сравнению с монотерапией НПВП: ОШ — 0,827 (95% ДИ 0,594–0,889), $p=0,02$ и 0,917 (0,804–1,1201), $p=0,452$ соответственно.

Выводы. Мелоксикам в дозе 15 мг/сут является эффективным и безопасным средством для лечения острой НБС. Пол больных не влияет на результат лечения. Возраст старше 65 лет, первый эпизод НБС и хороший ответ на НПВП в анамнезе ассоциируются с лучшими результатами лечения, а выраженная боль, сохранение боли в покое и ночью, иррадиация в ногу и люмбоишиалгия — с худшим результатом. Комбинация НПВП с миорелаксантами и витаминами группы В не улучшала исходы лечения.

Ключевые слова: острая неспецифическая боль в спине; нестероидные противовоспалительные препараты; мелоксикам; миорелаксанты; витамины группы В; эффективность; безопасность; факторы, влияющие на эффективность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Лилля АМ, Погожева ЕЮ и др. Факторы, влияющие на эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в нижней части спины. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования «КАРАМБОЛЬ» (Клинический Анализ Результатов Аналгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбалгии). Современная ревматология. 2019;13(2):31–37.

Factors influencing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. The results of the multicenter observational «CARAMBOL» (Clinical Analysis of Results of Analgesia by Meloxicam and its Safety in Acute Lumbodinia) study

Karateev A.E., Lila A.M., Pogozheva E.Yu., Filatova E.S., Amirdzhanova V.N.

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

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a main tool to treat acute nonspecific low back pain (NLBP). However, no factors that influence the efficacy of these drugs have been identified to the present day.

Objective: to evaluate the therapeutic effect of and tolerance to NSAIDs (meloxicam) in treating acute NLBS and to identify the factors influencing the efficacy of this drug.

Patients and methods. A study group consisted of 2078 patients (mean age 46.3 ± 13.4 years; women 56.6%) with acute NLBS who had been treated in real clinical practice. The level of pain was estimated using a 0–10 point numerical rating scale (NRS). Initially, the pain level averaged 6.69 ± 1.65 scores; 57.0% of patients were noted to have severe pain (≥ 7 NRS scores). Pain at rest persisted in 32.0% of patients; that at night was in 19.0%; sensation of stiffness in 60.7%, irradiation to the leg in 28.2%, and lumbar ischialgia in 9.6%. 70.2% of patients had been previously treated with NSAIDs for NLBS, while only 28.0% rated their efficacy as good. All the patients were prescribed meloxicam at a dose of 15 mg/day for a period of up to 2 weeks. 86.1% of the patients received meloxicam intramuscular for 2 days, then orally; 13.9% took the drug only orally. 52.3% of the patients also used muscle relaxants; 17.4% received oral or intramuscular B vitamins. The study estimated the rate of complete pain relief when NSAIDs were used for up to 2 weeks.

Results and discussion. Complete pain relief was achieved in 75.2% of patients. 83.7% of patients rated the effect of treatment as good or excellent. Undesired drug reactions were recorded in 4.6% of patients. Female gender had no effect on treatment outcome (odds ratio (OR)=0.967; 95% confidence interval (CI), 0.795–1.177; $p=0.763$). Age over 65 years, the first NLBS episode, and a good NSAID effect in a history were associated with the best treatment result: OR=2.053 (95% CI, 1.5920–2.642), $p<0.001$; 1.415 (1.09–1.836), $p=0.009$; and 1.937 (1.513–2.481), $p<0.001$, respectively. Severe pain (≥ 7 NRS scores), persistent pain at rest and at night, and especially lumbar ischialgia indicated the worst result: OR=0.481 (95% CI, 0.393–0.588), $p<0.001$; 0.559 (0.441–0.709), $p<0.001$; 0.511 (0.413–0.631), $p<0.001$; and 0.346 (0.256–0.466), $p<0.001$, respectively. NSAIDs in combination with muscle relaxants and B vitamins versus NSAID monotherapy did not increase the likelihood of pain relief: OR=0.827 (95% CI, 0.594–0.889), $p=0.02$ and 0.917 (0.804–1.1201), $p=0.452$, respectively.

Conclusion. Meloxicam at a dose of 15 mg/day is an effective and safe drug to treat acute NLBS. Patient gender has no effect on treatment outcome. Age over 65 years, the first NLBS episode, and a good response to NSAIDs in a history are associated with the best treatment results; and severe pain, persistent pain at rest and at night, irradiation to the leg, and lumbar ischialgia are related to the worst result. NSAIDs in combination with muscle relaxants and B vitamins did not improve treatment outcomes.

Keywords: acute non-specific back pain; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; meloxicam; muscle relaxants; B vitamins; efficiency; safety; factors influencing efficiency,

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Lila AM, Pogozeva EYu, et al. Factors influencing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. The results of the multicenter observational «CARAMBOL» (Clinical Analysis of Results of Analgesia by Meloxicam and its Safety in Acute Lumbodinia) study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):31–37.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-31-37

Острая неспецифическая боль в нижней части спины (НБС) — наиболее распространенная скелетно-мышечная патология и одна из основных причин обращения за медицинской помощью. По данным международной программы оценки социального значения основных заболеваний человека (анализ влияния 328 болезней в 195 странах за 1990–2016 гг.), боль в спине уверенно лидирует по числу потерянных лет жизни. С этой патологией связано ежегодно 57,6 млн YLDs (years lived with disability — лет, прожитых с функциональной недостаточностью) [1].

Лечение НБС направлено на быстрое и максимально полное купирование боли и восстановление функции позвоночника. Успешная терапия в данном случае не только облегчает страдание больного, но и позволяет предотвратить развитие хронической НБС — серьезного заболевания, существенно влияющего на качество жизни, вызывающего стойкую потерю трудоспособности и социальной активности, требующего сложного многокомпонентного лечения [2–4].

Не существует единой концепции, объясняющей развитие острой НБС. Вероятно, ее патогенез имеет комплексный характер: пусковым моментом здесь является нарушение биомеханики позвоночного столба, которое приводит к локальному повреждению связочного аппарата с последующим развитием местного воспаления и стойкого напряжения паравертебральных мышц. Четкой связи между структурными изменениями позвоночника — наличием грыжи и иных дегенеративных изменений межпозвоночных дисков (МПД) и позвонков, остеоартрита фасеточных суставов, остеофитов и др. — и развитием острой НБС не определяется [2, 5]. Имен-

но поэтому большинство экспертов не рекомендуют использовать стандартные методы визуализации патологии позвоночника (рентгенография, магнитно-резонансная томография) при острой НБС, если отсутствуют так называемые красные флажки — признаки, указывающие на наличие угрожающей жизни патологии. К последним относятся боль в спине, возникшая после травмы (в том числе при падении с высоты роста у лиц старших возрастных групп с возможным остеопорозом); перенесенная инфекция и состояния, которые могут способствовать ее развитию (иммунодефицит, наркомания); клинические признаки системного воспаления (лихорадка, лимфоаденопатия, немотивированное снижение массы тела и др.), которые могут указывать на септический или онкологический процесс; наличие диагностированного онкологического заболевания; признаки системного ревматического или иного висцерального заболевания, при котором может возникать боль в спине; продолжительность боли >4 нед, ее сохранение ночью и в покое; неврологическая патология (радикулярная боль, снижение чувствительности и двигательные нарушения, синдром «конского хвоста») [6–8].

Согласно международным рекомендациям по лечению острой НБС, основным средством фармакотерапии этой патологии считаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [7, 8]. Они оказывают не только анальгетическое, но и противовоспалительное действие, предупреждая развитие периферической и центральной сенситизации. НПВП должны назначаться тотчас же после установления диагноза, исключения «красных флажков» и противопо-

казаний для использования этих препаратов. Следует отметить, что НПВП применяются не только при НБС, но и в дебюте терапии люмбагоиалгии (поражение седалищного нерва, вызванного грыжей МПД) [9]. По данным метаанализа 13 исследований, в которых изучалась естественная динамика шейной и поясничной радикулопатии, консервативная терапия приводит к полному исчезновению симптомов у 88 и 70% больных в первые 4 нед [10].

Применение НПВП не во всех случаях дает быстрый положительный результат. До настоящего времени не определены факторы, влияющие на эффективность НПВП при НБС. В то же время их выявление имеет большое значение для реальной клинической практики, прежде всего для планирования объема и характера лечения пациентов с НБС.

Цель исследования — оценить лечебное действие и переносимость НПВП (мелоксикам) при острой НБС, а также определить факторы, влияющие на эффективность этого препарата.

Пациенты и методы. Исследование «КАРАМБОЛЬ» представляет собой ретроспективный анализ результатов лечения острой НБС. В исследование включали пациентов, которым по общим показаниям был назначен оригинальный препарат мелоксикама (Мовалис®) 15 мг/сут. Оценивали два визита пациентов, что соответствует реальной клинической практике. Первый визит предусматривал осмотр и опрос пациента до назначения терапии, второй — оценку результатов лечения (не позднее чем через 14 дней).

Исследование носило наблюдательный характер: оно не предполагало вмешательства в лечебный процесс, назначения каких-либо новых препаратов или новых методов терапии. Необходимую длительность курса мелоксикама определял лечащий врач, исходя из клинических рекомендаций и собственного опыта. Также не ограничивалось применение других лекарственных средств, в частности миорелаксантов и витаминов группы В.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; обращение к врачу в связи с острой НБС. Критерием острой боли считалась ее продолжительность не более 2 нед, критерием выраженности боли — ее уровень ≥ 4 балла по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ); наличие показаний для назначения мелоксикама (по мнению лечащего врача); согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: противопоказания к назначению НПВП, тяжелая патология, требующая дополнительного обследования и лечения, тяжелая функциональная недостаточность, затрудняющая повторный визит пациента.

Исследуемую группу составили 2078 больных (средний возраст $46,3 \pm 13,4$ года, женщины 56,6%) с выраженной острой НБС. Уровень боли оценивали по 10-балльной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ): 0 — отсутствие боли, 10 — боль настолько сильная, насколько можно представить. Оценка самочувствия также проводилась по 10-балльной ЧРШ: 0 — отсутствие ухудшения самочувствия, 10 — максимально выраженное ухудшение самочувствия. Исходный уровень боли составил в среднем $6,69 \pm 1,65$ балла, самочувствие — $5,68 \pm 2,09$ балла по ЧРШ. У 57,0% больных отмечалась выраженная боль (≥ 7 баллов по ЧРШ).

У 34,8% пациентов был первый и у 65,2% повторный эпизод НБС. За 12 мес у больных наблюдалось от 2 до 12 (в среднем $2,61 \pm 1,35$) эпизодов НБС: 2 — у 59,3%, 3 — у 27,5%, 4 — у 10,5%, ≥ 5 — у 2,7%.

Изучали также фармакологический анамнез: использование НПВП и оценка их эффективности больными. Оказалось, что лишь 29,8% участников исследования ранее не получали НПВП, 32,9% принимали их «по требованию», 21,8% — короткими курсами (до 5 дней), 23,3% — регулярно (до полного купирования НБС) и 2,2% — постоянно. Среди больных, ранее получавших НПВП, 28,0% оценили их эффект как хороший, 54,6% — как умеренный и 17,4% — как низкий.

В анамнезе у больных на фоне приема НПВП отмечались различные неблагоприятные реакции (НР): диспепсия (гастралгии, тошнота, чувство тяжести в эпигастрии и др.) — у 44,7%, развитие язвы желудка или/и двенадцатиперстной кишки — у 2,7% и кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — у 0,4%, повышение артериального давления (АД) — у 14,1%, отеки — у 6,2%, аллергические реакции — у 3,4%.

Оценивали особенности проявлений острой НБС: уменьшение боли после начала движения, сохранение боли в покое и ночью, ощущение скованности и иррадиации в ногу, а также наличие клиники люмбагоиалгии (сильная боль в ноге, сопровождающаяся ощущением онемения; рис. 1).

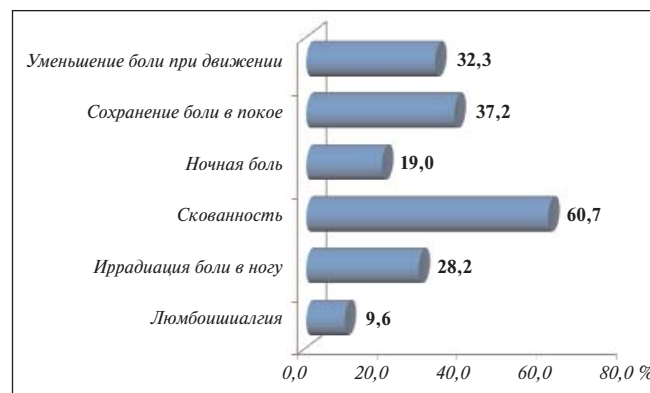


Рис. 1. Особенности проявлений боли в спине (n=2078)

Мелоксикам был назначен всем больным в дозе 15 мг/сут на срок до 2 нед, причем у большинства пациентов (86,1%) была использована ступенчатая схема: первые 2 дня — внутримышечные (в/м) инъекции, затем переключение на пероральный прием. Только пероральный прием мелоксикама был назначен лишь 13,9% пациентов. Помимо НПВП, 52,3% больных получали миорелаксанты (толперизон 31,7%, тизанидин 18,7%, баклофен 1,7%). Витамины группы В (различные препараты, в основном для в/м введения) применяли 17,4% больных. С целью профилактики ЖКТ-осложнений 21,6% больных были назначены ингибиторы протонной помпы.

Эффективность терапии оценивали по частоте полного купирования боли, а также по динамике выраженности боли и нарушения самочувствия (по ЧРШ) за 2 нед наблюдения. Кроме того, результаты лечения оценивались больными по 5-балльной шкале, где 1 балл — ухудшение, а 5 баллов — отличный результат.

Проведен также анализ частоты и характера НР, возникших на фоне терапии.

Средние значения количественных параметров представлены как $M \pm m$. Значимость различий количественных параметров оценивали с помощью Т-теста Стьюдента, рас-

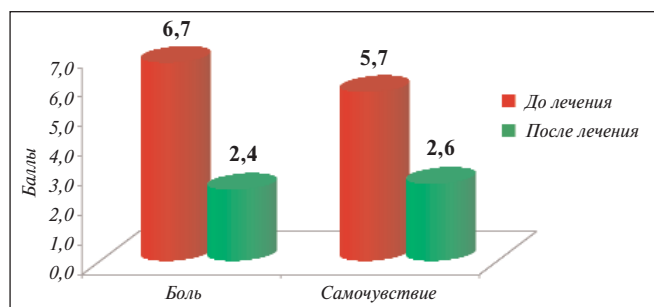


Рис. 2. Динамика боли по ЧРШ (в баллах) в процессе лечения (n=2078)

пределения ранговых переменных — с помощью показателя отношения шансов (ОШ) и точного теста Фишера. Значение ОШ приведено с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. За 2 нед лечения боль в спине была полностью купирована у 75,2% пациентов, при этом средняя длительность применения НПВП до прекращения болевых ощущений составила $8,61 \pm 5,53$ дня.

Выраженность боли после 2 нед терапии (у тех пациентов, у которых боль сохранилась) составила в среднем $2,38 \pm 1,61$ балла, оценка самочувствия — $2,57 \pm 1,83$ балла по ЧРШ (рис. 2). Соответственно, уменьшение выраженности боли составило в среднем $64,2 \pm 22,8\%$, улучшение самочувствия — $54,4 \pm 19,6\%$ по сравнению с исходным уровнем. Большинство пациентов дали высокую оценку результатам лечения: 83,7% из них определили эффект как хороший или превосходный (рис. 3).

НР были отмечены у 96 (4,6%) больных, наиболее часто встречалась диспепсия — у 82 (3,9%), повышение АД наблюдалось у 22 (1,1%), аллергия — у 2 (0,1%), изжога — у 2 (0,1%), запор — у 2 (0,1%). Серьезных НР и эпизодов прерывания лечения из-за НР не было.

Мы проанализировали влияние ряда факторов на эффективность лечения. Критерием эффективности лечения считали полное купирование боли через 2 нед после начала терапии. Как видно из данных таблицы, пол больных не влиял на результат лечения. Возраст моложе 65 лет, первый эпизод НБС и хороший ответ на НПВП в анамнезе ассоциировались с лучшим исходом терапии. Наличие выраженной боли (≥ 7 баллов по ЧРШ), а также таких симптомов, как уменьшение боли после начала движения, сохранение боли в покое и ночью, иррадиация боли в ногу, и особенно признаков люмбаго указывало на достоверно худшие результаты лечения. Присутствие ощущения скованности в утренние часы не влияло на результат лечения. Комбинация НПВП с миорелаксантами и витаминами группы В не увеличивала эффективность терапии.

Обсуждение. Согласно полученным данным, применение НПВП (оригинальный мелоксикам¹) в дозе 15 мг/сут позволило полностью купировать острую НБС у 3/4 пациентов, включенных в исследование. При этом средняя длительность курса НПВП до прекращения боли составила чуть более 1 нед ($8,6 \pm 5,5$ дня). Подавляющее большинство пациентов оценили результат терапии как хороший или превосходный.

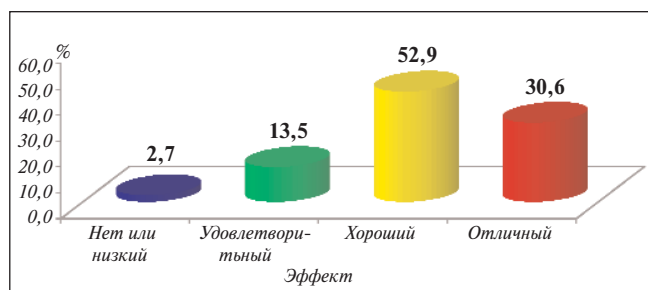


Рис. 3. Оценка результатов лечения больными (n=2078)

Аналогичные данные получены в выполненных ранее рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) эффективности мелоксикама при боли в спине. Так, в работе К. Colberg и соавт. [11] у 183 больных проводили сравнение мелоксикама в дозе 15 мг/сут (в 1-й день в/в, затем перорально) и диклофенака (в 1-й день в/м 75 мг, затем перорально 100 мг/сут). После 7 дней терапии боль была полностью купирована у 64 и 47% пациентов соответственно ($p < 0,05$). Умеренная или сильная боль сохранялась лишь у 8 и 12% пациентов соответственно. Любопытно, что у 13% больных в группе мелоксикама полное исчезновение боли отмечено уже в 1-й день лечения.

Похожие результаты представили Н.С. Bosch и соавт. [12], которые у 169 пациентов сопоставляли эффект мелоксикама по 15 мг/сут (в 1-й день в/в, затем перорально) и пироксикама 20 мг/сут (в 1-й день в/м, затем перорально). Через 1 нед отсутствие боли зафиксировано у 54 и 48% пациентов соответственно (различия незначимы). Умеренная или сильная боль сохранялась у 16 и 18% пациентов.

В Российском открытом исследовании оригинальный мелоксикам в дозе 15 мг/сут был назначали 767 пациентам с хронической болью в спине, причем у 88,4% отмечалась люмбагия, а у 11,6% — признаки радикулопатии [13]. В первые 3 дня препарат использовался в виде в/м инъекций, затем пациентов переводили на пероральный прием мелоксикама. Курс лечения составлял 3–4 нед, в зависимости от особенностей клинической картины. В итоге среднее уменьшение боли при люмбагии составило 36,1%, при радикулопатии — 35,7%. Большинство пациентов (78,0%) оценили эффект мелоксикама как хороший.

Преимущества НПВП как средства купирования острой НБС особенно заметны при сравнении с таким популярным безрецептурным анальгетиком, как парацетамол. Примером может служить работа С.М. Williams и соавт. [14], которые сравнили действие парацетамола при использовании «по требованию» (до 4 г/сут), при его постоянном приеме 4 г/сут или плацебо у 1554 больных с острой НБС. Курс лечения — до 4 нед. Среднее время полного купирования боли составляло 17; 17 и 16 дней соответственно, т. е. не различалось при использовании парацетамола и плацебо. Отметим, что сроки купирования боли в исследовании С.М. Williams [14] были почти в 2 раза больше, чем в нашей работе.

Мелоксикам отличается хорошей переносимостью: менее 5% пациентов имели те или иные НР, но серьезных, уг-

¹Мовалис®.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние различных факторов на эффективность лечения НБС

Фактор	Частота полного купирования боли в спине при наличии/отсутствии изучаемого фактора, %	ОШ (95% ДИ)	p
Женский пол	75,4/75,1	0,967 (0,795–1,177)	0,763
Возраст <65 лет	79,7/66,2	2,053 (1,592–2,642)	0,000
Первый эпизод НБС	85,8/75,1	1,937 (1,513–2,481)	0,000
Исходная боль ≥ 7 баллов по ЧРШ	71,2/80,5	0,599 (0,487–0,737)	0,000
Максимальная боль в начале движения	72,0/76,7	0,780 (0,633–0,962)	0,022
Сохранение боли в покое	66,4/80,4	0,481 (0,393–0,588)	0,000
Ночная боль	65,7/77,4	0,559 (0,441–0,709)	0,000
Ощущение скованности	74,1/76,9	0,863 (0,703–1,060)	0,176
Иррадиация в ногу	65,7/79,0	0,511 (0,413–0,631)	0,000
Люмбоишиалгия	54,3/77,4	0,346 (0,256–0,466)	0,000
Хороший эффект НПВП в анамнезе	77,2/68,0	1,415 (1,09–1,836)	0,009
Применение миорелаксантов	72,4/78,4	0,827 (0,594–0,889)	0,02
Применение витаминов группы В	74,0/75,6	0,917 (0,804–1,1201)	0,452

рожающих жизни осложнений не зафиксировано. Наши данные практически полностью совпадают с результатами исследования В.В. Алексеева и Е.В. Подчуфаровой [13], в котором НР наблюдались лишь у 4,7% больных.

Хорошая переносимость является преимуществом мелоксикама, что подтверждено в ряде работ. Так, М. Yang и соавт. [15] провели сетевой метаанализ 36 РКИ (n=112 351), в которых изучалась частота осложнений со стороны ЖКТ при использовании селективных НПВП (коксибы) и умеренно селективных препаратов (мелоксикам, набуметон, этодолак). Оказалось, что риск развития опасных осложнений ЖКТ при назначении умеренно селективных НПВП (в том числе мелоксикама) не выше, чем при использовании коксибов. Так, ОШ для осложненных язв составило 1,38 (95% ДИ 0,47–3,27), клинически выраженных язв – 1,02 (95% ДИ 0,09–3,92), общего числа осложнений со стороны ЖКТ – 1,04 (95% ДИ 0,87–1,25), отмены из-за осложнений со стороны ЖКТ – 1,02 (95% ДИ 0,57–1,74).

W. Asghar и F. Jamali соавт. [16] представили данные метаанализа 19 РКИ, когортных исследований и исследований случай-контроль, в которых определялся комбинированный риск кардиоваскулярных и почечных осложнений при использовании различных НПВП. Для мелоксикама этот показатель был минимальным – ОШ 1,14 (95% ДИ 1,04–1,25).

В России было проведено 29 исследований эффективности и безопасности оригинального мелоксикама при различной патологии (n=3736) продолжительностью от 7 дней до 12 мес. Подавляющее большинство пациентов (>75%) оценили его эффект как хороший или отличный. При этом НР были отмечены у 6,4% больных, получавших мелоксикам, и у 30,5% больных, применявших другие НПВП в качестве активного контроля [17].

Терапия мелоксикамом в нашем исследовании оказалась весьма успешной по сравнению с опытом использования других НПВП: 83,7% больных, получавших мелоксикам, оценили результат лечения как хороший или отличный. Такую оценку эффекту НПВП в анамнезе дали лишь 28,0% пациентов. При этом в анамнезе на фоне приема НПВП у пациентов достаточно часто отмечались разнообразные НР: диспепсия (у 44,7%), повышение АД (у 14,1%).

Основной частью нашего исследования являлось выделение факторов, влияющих на эффективность НПВП. Так, результат терапии был достоверно лучше у лиц моложе 65 лет. Менее выраженный ответ на лечение у пожилых пациентов отмечают многие исследователи. Это может быть связано со снижением темпа репаративных процессов, замедляющих восстановление поврежденных тканей и разрешение локального воспаления. Вероятно, у пациентов пожилого возраста чаще имеется структурная патология позвоночника (дегенеративные изменения позвонков и МПД, остеофиты, остеоартрит фасеточных суставов и др.), что способствует хронизации воспаления и боли и снижает эффективность обезболивающих средств [18–20].

Мы показали, что у пациентов с первым эпизодом НБС НПВП были эффективнее, чем у пациентов, имевших подобные эпизоды в прошлом. Вероятно, повторные эпизоды НБС, особенно возникающие несколько раз в год, свидетельствуют о «подключении» механизмов формирования хронической боли. Как отмечено выше, острая боль существенно легче поддается терапии, чем хроническая. Если патогенез острой боли связан с локальным повреждением и воспалением, то развитие хронической боли включает в себя формирование дисфункции ноцицептивной системы, центральную сенситизацию и недостаточность антиноцицептивных влияний. Соответственно, НПВП, влияние которых в основном реализуется на уровне периферических болевых рецепторов, дают лучший эффект

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

в дебюте заболевания, когда не реализованы «центральные» механизмы формирования хронической боли. Необходимо отметить, что при хронической НБС НПВП демонстрируют довольно слабый эффект. Так, W.T. Enthoven и соавт. [21] в метаанализе 6 РКИ (n=1354) показали, что при хронической НБС НПВП лишь незначительно эффективнее плацебо (в среднем на 3,3 мм по визуальной аналоговой шкале 100 мм).

Мелоксикам оказывал достоверно лучшее действие, если у пациентов ранее наблюдался хороший результат при использовании НПВП. По-видимому, эффективная терапия НПВП в анамнезе указывает на преобладание в патогенезе НБС периферического повреждения и воспаления — основной фармакологической мишени для этих препаратов. При этом субтипе боли НПВП являются препаратами выбора и обладают более значимым лечебным эффектом.

Удивительно, но наличие типичных дескрипторов воспалительного фенотипа боли (ее уменьшение после начала движения, а также сохранение в покое и ночью) ассоциировалось с недостаточным ответом на НПВП. С одной стороны, здесь есть определенное противоречие. Ведь НПВП, обладающие противовоспалительным потенциалом, должны быть более эффективны именно при периферическом воспалении. С другой стороны, появление данных симптомов может свидетельствовать о большей степени повреждения мягких тканей, чем при преимущественно «механическом» характере боли. Вероятно, более выраженная патология, вызывающая появление острой НБС (например, микротравма связок или микроразрывы мышечной ткани), сопровождается более сильной локальной воспалительной реакцией. Но результат лечения в этом случае будет хуже, поскольку для репарации серьезного повреждения организму потребуется больше времени. Косвенно эти соображения подтверждают худший результат лечения у пациентов, имевших исходно сильную боль (≥ 7 баллов по ЧРШ). Очевидно, что выраженные болевые ощущения ассоциируются с большим локальным повреждением или индивидуальными особенностями ноцицептивной системы, определяющими низкий болевой порог.

Вполне ожидаем менее значимый ответ на НПВП при иррадиации боли в ногу, особенно при наличии клиники люмбашиалгии. У таких пациентов боль связана с радикулопатией, поражением нервной ткани, т. е. является невропатической. Хорошо известно, что НПВП не оказывают существенного влияния на возбудимость нервной ткани и малоэффективны при невропатической боли [22]. Недавно E. Rasmussen-Bag и соавт. [23] представили метаанализ 10 РКИ (n=1651), в которых сравнивалась эффективность НПВП и плацебо при люмбашиалгии. Согласно полученным данным, НПВП не превосходили плацебо по анальгетическому эффекту (среднее различие -4,56; 95% ДИ -11,11 —

-1,99) и имели лишь незначительное преимущество по общему улучшению состояния (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,03—1,27).

По нашим данным, комбинация мелоксикама и миорелаксантов не повышала эффективности лечения НБС. Это весьма спорный результат. Ведь миорелаксанты широко применяются в комплексной терапии НБС [7, 8], а их эффективность подтверждена серией хорошо организованных РКИ. Доказательством лечебного потенциала этих препаратов является, в частности, метаанализ 5 РКИ (n=496), выполненный С. Abdel Shaheed и соавт. [24]. Тем не менее есть исследования, в которых не выявлено преимуществ лечения НБС с использованием комбинации НПВП и миорелаксантов (циклобензаприн и диазепам) по сравнению с монотерапией НПВП [25, 26].

Следует учесть, что план нашего исследования не предусматривал единого подхода к назначению тех или иных препаратов. Необходимость применения миорелаксантов определялась лечащим врачом, в зависимости от особенностей клинической ситуации. Можно предположить, что пациенты, получавшие комбинацию НПВП и миорелаксантов, имели более сильную боль или признаки выраженного болезненного напряжения паравертебральных мышц. Это могло в существенной степени повлиять на оценку результатов лечения, поэтому интерпретировать полученные нами данные нужно с известной осторожностью.

Эти же соображения можно отнести и к оценке комбинированного применения мелоксикама и витаминов группы В. Результаты нашего исследования показали, что назначение последних не повышало вероятности успеха терапии. Необходимо отметить, что витамины группы В (в том числе в/м инъекции), несмотря на широкую популярность в нашей стране [27, 28], имеют ограниченную доказательную базу. Хотя в нескольких РКИ и показано преимущество сочетания НПВП и витаминов группы В при лечении НБС [29—31], использование этих препаратов не входит в международные рекомендации по лечению острой и хронической боли в спине [7, 8].

Выводы. Таким образом, оригинальный мелоксикам (Мовалис®) является эффективным средством купирования острой НБС. Его применение позволяет устранить боль у большинства пациентов в первые 2 нед лечения, не опасаясь развития серьезных НР. Однако есть больные, у которых можно прогнозировать недостаточный ответ на НПВП и повышение риска хронизации боли в спине. Это пациенты пожилого возраста, с множественными рецидивами НБС, плохой эффективностью НПВП в анамнезе, с очень сильной болью, воспалительным фенотипом боли и признаками люмбашиалгии. Данная группа больных требует особого внимания и назначения комплексной терапии, включающей фармакологические и нефармакологические средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16; 390(10100):1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
2. Müller-Schwefe G, Morlion B, Ahlbeck K, et al. Treatment for chronic low back pain: the focus should change to multimodal management that reflects the underlying pain mechanisms. *Curr Med Res Opin*. 2017 Jul; 33(7):1199–1210. doi: 10.1080/03007995.2017.1298521. Epub 2017 Mar 22.
3. Kohns DJ, Haig AJ, Uren B, et al. Clinical predictors of the medical interventions provided to patients with low back pain in the emergency department. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2018 Feb 6;31(1):197–204. doi: 10.3233/BMR-170806.
4. Nordstoga AL, Nilsen TIL, Vasseljen O, et al. The influence of multisite pain and psychological comorbidity on prognosis of chronic low back pain: longitudinal data from the Norwegian HUNT Study. *BMJ Open*.

- 2017 Jun 6;7(5):e015312. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015312.
5. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017 Feb 18;389(10070):736-747. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9. Epub 2016 Oct 11.
 6. Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009 Feb 7;373(9662):463-72.
 7. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2075-94.
 8. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
 9. Ferreira ML, McLachlan A. The Challenges of Treating Sciatica Pain in Older Adults. *Drugs Aging*. 2016 Nov;33(11):779-785.
 10. Alentado VJ, Lubelski D, Steinmetz MP, et al. Optimal duration of conservative management prior to surgery for cervical and lumbar radiculopathy: a literature review. *Global Spine J*. 2014 Dec;4(4):279-86. doi: 10.1055/s-0034-1387807. Epub 2014 Aug 28.
 11. Colberg K, Hettich M, Sigmund R, Degner FL. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. German Meloxicam Ampoule Study Group. *Curr Med Res Opin*. 1996;13(7):363-77.
 12. Bosch HC, Sigmund R, Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam. *Curr Med Res Opin*. 1997;14(1):29-38.
 13. Алексеев ВВ, Подчуфарова ЕВ. Применение мелоксикама (мовалис) в лечении люмбоишиалгического синдрома. Боль. 2004;(4):49-53. [Alekshev VV, Podchufarova EV. The use of meloxicam (Movalis) in the treatment of lumboschialgia syndrome. *Bol'*. 2004;(4):49-53. (In Russ.)].
 14. Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Nov 1;384(9954):1586-96. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60805-9. Epub 2014 Jul 23.
 15. Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592.
 16. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16.
 17. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Мелоксикам в России: 20 лет вместе. Терапевтический архив. 2016;88(12):149-58. [Karateev AE, Nasonov EL. Meloxicam in Russia: 20 years together. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(12):149-58. (In Russ.)].
 18. Wong AY, Karppinen J, Samartzis D. Low back pain in older adults: risk factors, management options and future directions. *Scoliosis Spinal Disord*. 2017 Apr 18;12:14. doi: 10.1186/s13013-017-0121-3. eCollection 2017.
 19. Nawai A, Leveille SG, Shmerling RH, et al. Pain severity and pharmacologic pain management among community-living older adults: the MOBILIZE Boston study. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Dec;29(6):1139-1147. doi: 10.1007/s40520-016-0700-9. Epub 2017 Feb 21.
 20. Larsson C, Hansson EE, Sundquist K, Jakobsson U. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scand J Rheumatol*. 2017 Jul;46(4):317-325. doi: 10.1080/03009742.2016.1218543. Epub 2016 Nov 25.
 21. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 10;2:CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087.
 22. Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 5;(10):CD010902. doi: 10.1002/14651858.CD010902.pub2.
 23. Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJ, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Sciatica: An Updated Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017 Apr 15;42(8):586-594. doi: 10.1097/BRS.0000000000002092.
 24. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):228-237. doi: 10.1002/ejp.907. Epub 2016 Jun 22.
 25. Friedman BW, Dym AA, Davitt M, et al. Naproxen With Cyclobenzaprine, Oxycodone/Acetaminophen, or Placebo for Treating Acute Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 20;314(15):1572-80. doi: 10.1001/jama.2015.13043.
 26. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C, et al. Diazepam Is No Better Than Placebo When Added to Naproxen for Acute Low Back Pain. *Ann Emerg Med*. 2017 Aug;70(2):169-176.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.10.002. Epub 2017 Feb 7.
 27. Данилов АБ. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? Русский медицинский журнал. 2008;16(специальный выпуск):35-40. [Danilov AB. Application of B vitamins in back pain: new analgesics? *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(Special Issue):35-40. (In Russ.)].
 28. Кукушкин МЛ. Боль в спине: мишени для патогенетической терапии. Русский медицинский журнал. 2011;19(30):1862-6. [Kukushkin ML. Back pain: targets for pathogenetic therapy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011;19(30):1862-6. (In Russ.)].
 29. Brüggemann G, Koehler CO, Koch EM. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):116-20.
 30. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, et al. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2000 May-Jun;4(3):53-8.
 31. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;25(11):2589-99. doi: 10.3111/13696990903246911.

Поступила 27.03.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Берингер Ингельхайм». 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.

Среднесрочные и отдаленные результаты высокой тибиальной остеотомии у больных первичным и вторичным остеоартритом коленного сустава с варусной деформацией

Бялик В.Е., Макаров С.А., Алексеева Л.И., Бялик Е.И.

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

Самой распространенной операцией при остеоартрите (ОА) коленного сустава (КС) является тотальное эндопротезирование (ТЭ), однако оно сопряжено с развитием тяжелых осложнений. Это послужило причиной возрождения интереса травматологов-ортопедов к высокой тибиальной остеотомии (ВТО), суть которой заключается в перенесении нагрузки с пораженного медиального отдела КС на интактный латеральный.

Цель исследования — оценить среднесрочные и отдаленные результаты открывающей угол (ОУ) ВТО при первичном и вторичном ОА КС I–III стадии.

Пациенты и методы. В лаборатории ревмоортопедии и реабилитации НИИР им. В.А. Насоновой с 2005 по 2009 г. было выполнено 10 ОУ ВТО у 9 пациентов, а с 2014 по 2018 г. — еще 21 ОУ ВТО у 19 больных (всего 31 операция). Соотношение мужчин и женщин — 2,5:1. Средний возраст больных составил $57,6 \pm 12,5$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $28,5 \pm 3,6$ кг/м², угол коррекции — $11,7 \pm 2,5^\circ$. Предоперационное планирование проводили по методу Миниацци, рентгенологическую стадию ОА КС оценивали по классификации Kellgren—Lawrence. Выполняли ОУ ВТО. Для оценки результата операции определяли выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и состояние КС по шкале Knee Society Score (KSS). Результаты оценивали через год ($n=31$), 3,5±0,6 года ($n=28$) и 8,5±1,3 года ($n=10$).

Результаты и обсуждение. Выявлена тенденция к ухудшению результатов операции с течением времени. Средние значения боли по ВАШ через 1 год, 3,5 и 8,5 года были следующие: $9,8 \pm 10,3$; $21,2 \pm 16,2$ и $38 \pm 15,5$ мм соответственно. Функциональный счет по KSS за те же периоды составил: $83,6 \pm 14,8$; $85,2 \pm 12,6$ и $80,5 \pm 14,2$, объективный счет — $80,7 \pm 8,5$; $75,2 \pm 12,7$ и $67,8 \pm 16,3$. Была выявлена сильная связь выраженности боли с функциональным и объективным счетом KSS ($-0,78$ через 1 год, $-0,81$ через 3,5 года и $-0,91$ через 8,5 лет; $p < 0,05$). Выживаемость результатов ОУ ВТО через 3,5±0,6 года составила 96,6%. Ни один из больных, осмотренных через 8,5±1,3 года после ОУ ВТО, в ТЭ КС не нуждался. У 2 больных результаты операции были изучены через 14 лет: одной пациентке было выполнено ТЭ КС, другая от операции отказывается, результаты удовлетворительные.

Выводы. ОУ ВТО имеет ограничения. Однако у пациентов, которым может быть проведена эта операция, удается купировать болевой синдром при сохранении и/или улучшении функции КС; отдалить в большинстве случаев сроки проведения ТЭ КС более чем на 10 лет.

Ключевые слова: остеоартрит; коленный сустав; открывающая угол высокая тибиальная остеотомия; среднесрочные результаты; отдаленные результаты; тотальное эндопротезирование коленного сустава; ревматоидный артрит.

Контакты: Валерий Евгеньевич Бялик; DoctorBjalik@yandex.ru

Для ссылки: Бялик ВЕ, Макаров СА, Алексеева ЛИ, Бялик ЕИ. Среднесрочные и отдаленные результаты высокой тибиальной остеотомии у больных первичным и вторичным остеоартритом коленного сустава с варусной деформацией. Современная ревматология. 2019;13(2):38–46.

Medium- and long-term results of high tibial osteotomy in patients with primary and secondary knee osteoarthritis with varus deformity

Byalik V.E., Makarov S.A., Alekseeva L.I., Byalik E.I.

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

The most common operation for knee osteoarthritis (OA) is total knee arthroplasty (TKA); however, the latter is associated with the development of severe complications. This was the reason for the revival of the interest of orthopedic traumatologists in high tibial osteotomy (HTO), the essence of which is to transfer the load away from the affected medial part of the knee joint (KJ) to the intact lateral one.

Objective: to evaluate the medium- and long-term results of open-wedge (OW) HTO in primary and secondary I–III stage knee OA.

Patients and methods. The Laboratory of Orthopedic Rheumatology and Rehabilitation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, performed 10 OW HTOs in 9 patients in 2005 to 2009 and 21 more OW HTOs in 19 patients in 2014 to 2018 (a total of 31 operations). The male/female ratio was 2.5:1. The mean age of the patients was 57.6 ± 12.5 years; the body mass index (BMI) was 28.5 ± 3.6 kg/m²; the correc-

tion angle was $11.7 \pm 2.5^\circ$. Preoperative planning was performed using the Miniaci method; the X-ray stage of knee OA was evaluated according to the Kellgren—Lawrence classification. OW HTO was carried out. For assessment of its results, the investigators determined the degree of pain using a visual analogue scale (VAS) and the KJ status by the Knee Society Score (KSS) scale. The results were assessed at one ($n=31$), 3.5 ± 0.6 ($n=28$), and 8.5 ± 1.3 ($n=10$) years.

Results and discussion. There was a tendency to worsen surgical results over time. The mean VAS values for pain at 1, 3.5, and 8.5 years were as follows: 9.8 ± 10.3 ; 21.2 ± 16.2 and 38 ± 15.5 mm, respectively. In the same periods, the KSS functional scores were 83.6 ± 14.8 , 85.2 ± 12.6 , and 80.5 ± 14.2 ; the objective scores were 80.7 ± 8.5 , 75.2 ± 12.7 , and 67.8 ± 16.3 . There was a strong correlation between the severity of pain and the functional and objective KSS scores (-0.78 , -0.81 years, and -0.91 at 1, 3.5, and 8.5 years, respectively; $p < 0.05$). At 3.5 ± 0.6 years, the survival rate after OW HTO was 96.6%. None of the patients examined at 8.5 ± 1.3 years after OW HTO needed TKA. The surgical result was studied in 2 patients at 14 years; one patient underwent TKA, the other refused surgical intervention, the result was satisfactory.

Conclusion. OW HTO has limited indications for use. However, in patients who are allowed to undergo this operation, pain syndrome can be relieved, by maintaining and/or improving KJ function; in most cases, TKA can be delayed for more than 10 years.

Keywords: osteoarthritis; knee osteoarthritis; opening-wedge high tibial osteotomy; medium-term results; long-term results; total knee arthroplasty; rheumatoid arthritis.

Contact: Valery Evgenyevich Byalik; DoctorBjalik@yandex.ru

For reference: Byalik VE, Makarov SA, Alekseeva LI, Byalik EI. Medium- and long-term results of high tibial osteotomy in patients with primary and secondary knee osteoarthritis with varus deformity. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):38–46.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-38-46

Остеоартрит (ОА) — самое распространенное заболевание суставов. В Российской Федерации его частота составляет 3646,3 на 100 тыс. взрослого населения [1]. За последние 20 лет заболеваемость ОА среди трудоспособного населения выросла на 260% [2], при этом чаще всего поражается коленный сустав (КС) — 86% случаев [3, 4]. ОА является ведущей причиной хронической боли и находится на 4-м месте среди причин инвалидности [5]. Среди впервые обратившихся за консультацией по поводу боли в КС нелеченый ОА КС II—III стадии был диагностирован у 85% женщин и 74% мужчин [6], в то время как консервативное лечение наиболее эффективно при I и II стадиях ОА [7]. Следовательно, у многих из этих пациентов приходится решать вопрос о хирургическом лечении.

Сегодня при ОА КС наиболее часто выполняют тотальное эндопротезирование (ТЭ) [8, 9]. По данным Шведского национального регистра, частота применения ТЭ КС с 2000 по 2015 г. увеличилась со 106,1 до 150,0 на 100 тыс. среди женщин и с 65 до 113 на 100 тыс. среди мужчин [10]. Более того, ожидается, что общее число ТЭ КС в мире возрастет на 673% и к 2030 г. превысит 3 млн операций в год [11, 12]. Такая популярность ТЭ КС обусловлена быстрым купированием болевого синдрома, ранней активизацией больных, возможностью восстановления полной амплитуды движений в суставе и ранней нагрузки на оперированную конечность, а также положительными предсказуемыми отдаленными результатами (выживаемость имплантатов около 95% через 10 лет после операции) [8, 13, 14]. Однако исходами операции оказываются удовлетворены лишь 82–89% пациентов, при этом положительно оценили уменьшение выраженности боли 72–86%, а функциональную активность в повседневной жизни 70–84% [15].

ТЭ КС сопряжено с развитием тяжелых осложнений (асептическое расшатывание компонентов эндопротеза, перипротезная инфекция, износ вкладыша, нестабильность), которые требуют сложных и дорогостоящих ревизионных вмешательств, редко приводящих к желаемому результату. Соответственно, чем больше ТЭ КС будет выполнено, тем

большим будет число больных с данными осложнениями. Причем чаще эти осложнения встречаются у пациентов старше 65 лет [10, 16–20].

Все это послужило причиной возрождения интереса травматологов-ортопедов к высокой тибиальной остеотомии (ВТО), которая как метод лечения ОА КС известна с 1958 г. [21]. Актуальность данного вмешательства обусловлена тем, что при ОА КС наиболее часто поражается медиальный отдел и имеется варусная деформация. Выделяют три основных вида ВТО: закрывающая угол; сводчатая (dome или barrel-vault osteotomy) и открывающая угол (ОУ) остеотомия [22]. ОУ ВТО пользуется наибольшей популярностью благодаря относительной простоте выполнения, отсутствию необходимости в массивной диссекции мягких тканей, остеотомии малоберцовой кости и нарушении целостности проксимального тибеофибулярного сочленения, а также значительному снижению вероятности повреждения малоберцового нерва [23, 24]. Положительные стороны ВТО: 1) восстановление механической оси нижней конечности, приводящее к нормализации статической и динамической нагрузки на сустав; 2) уменьшение венозного стаза, которое улучшает субхондральное кровообращение; 3) пересечение симпатических нервов, способствующее уменьшению боли и устранению спазма сосудов; 4) пересечение кости, усиливающее репаративные процессы в субхондральной зоне и способствующее регенерации хрящевой ткани [25, 26].

Цель настоящей работы — оценить среднесрочные и отдаленные результаты ОУ ВТО при первичном и вторичном ОА КС I—III стадии.

Пациенты и методы. В лаборатории ревмоортопедии и реабилитации НИИР им. В.А. Насоновой с 2005 по 2009 г. было выполнено 10 ОУ ВТО у 9 пациентов и с 2014 по 2018 г. — еще 21 ОУ ВТО у 19 больных (всего 31 операция). Соотношение мужчин и женщин — 2,5:1, средний возраст больных — $57,6 \pm 12,5$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $28,5 \pm 3,6$ кг/м², угол коррекции — $11,7 \pm 2,5^\circ$. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.



Рис. 1. Предоперационное планирование ОУ ВТО по методу Миниаци (а) и результат операции (б). Объяснение в тексте

Операции выполняли при первичном и вторичном ОА КС. В большинстве случаев больные (18 пациентов, 3 из которых операция проведена на обеих конечностях с интервалом в 6–12 мес) страдали идиопатическим ОА КС, 6 – посттравматическим ОА КС, 2 – ОА КС на фоне ревматоидного артрита (РА), 1 – на фоне псориатического артрита и 1 – на фоне болезни Кенига.

Показаниями к ОУ ВТО служили: изолированный ОА медиального отдела КС I–III стадии без костных дефектов, отсутствие изменений или I–II стадия ОА в пателлофemorальном сочленении, интактный латеральный тибioфemorальный отдел КС, амплитуда движений $>100^\circ$, ИМТ $<40 \text{ кг/м}^2$, высокая степень исходной функциональной активности пациента, варусная деформация КС до $17,5^\circ$. Противопоказаниями к данной операции были: тяжелые сопутствующие соматические заболевания, предшествующая инфекция, пателлофemorальный ОА III–IV стадии, ОА латерального тибioфemorального отдела любой стадии, ИМТ $>40 \text{ кг/м}^2$, ограничение объема сгибательных движений $>25^\circ$, отсутствие латерального мениска.

Для предоперационного планирования использовали телерентгенограмму нижней конечности, угол коррекции рассчитывали по методу Миниаци (рис. 1). Метод состоит из четырех основных этапов (а): определение имеющейся механической оси нижней конечности, расчет места расположения точки Фуджисавы и проведения через нее искомой механической оси, определение точки окончания ВТО, расчет угла коррекции. Вначале проводится механическая ось нижней конечности (1), идущая в норме от центра ротации головки бедренной кости через центр КС к центру голеностопного сустава. При варусной деформации КС механическая ось отклоняется медиально от центра КС. На следующем этапе проводится механическая ось, которую планируется получить в результате ВТО (2). Она также начинается от

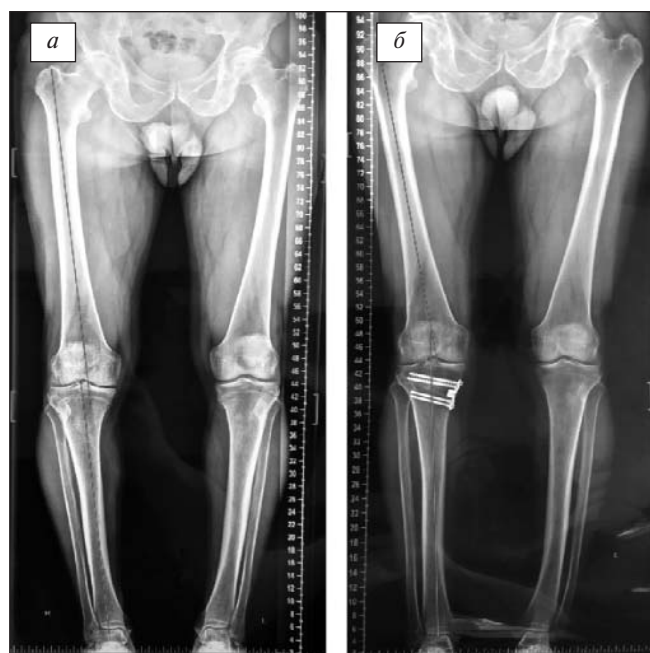


Рис. 2. Соотношение анатомических осей бедренной кости и ББК до (а) и после (б) ОУ ВТО

центра ротации головки бедренной кости и должна пройти на уровне КС через точку Фуджисавы (62,5% длины тибального плато при измерении от медиального края медиального мыщелка к латеральному краю латерального мыщелка большеберцовой кости, ББК). Как правило, она расположена по наружному краю межмыщелкового возвышения. Точка окончания остеотомии (3) находится на 1,5 см ниже суставной щели латерального тибioфemorального отдела КС, на 0,5 см кнутри от латерального кортикального слоя ББК на уровне верхней трети проксимального тибioфибулярного сочленения. Линия остеотомии (4) проходит косо, снизу-вверх, от медиальной поверхности ББК к латеральной. Для расчета величины угла коррекции из точки окончания остеотомии проводятся две линии (5): первая – к центру голеностопного сустава, вторая соединяется с искомой механической осью на уровне голеностопного сустава. Угол, образующийся между этими двумя линиями, – величина необходимой коррекции. На послеоперационной телерентгенограмме нижней конечности (б), выполненной через 3 мес после операции, видно, что механическая ось проходит по спланированной на предоперационном этапе линии.

Дополнительно использовали рентгеновские снимки КС в боковой проекции. Стадию ОА оценивали по рентгенологической классификации Kellgren–Lawrence. В 19 КС (59,4%) была диагностирована III, в 11 (37,5%) – II и в 1 – I стадия ОА КС.

Артроскопической пластикой (АП) КС были дополнены 11 из 31 ОУ ВТО (34,4%). Интраоперационно оценивали дефекты хрящевой ткани в соответствии с артроскопической классификацией повреждений суставного хряща Outerbridge. Были визуализированы повреждения суставного хряща на медиальном мыщелке бедра, соответствующие II стадии по Outerbridge у 1 пациента, III стадии у 8, IV ста-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

дии у 2. При этом у 6 пациентов были выявлены смежные дефекты медиальных мыщелков ББК и бедренной кости.

ОУ ВТО выполняли под спинально-эпидуральной анестезией на рентгенопрозрачном ортопедическом столе под контролем электронного оптического преобразователя. Создавали доступ к медиальной поверхности ББК посередине между ее передним и задним краем. Мобилизацию мест прикрепления сухожилий поверхностной «гусиной лапки» и дистального места прикрепления поверхностной порции медиальной боковой связки осуществляли субпериостально. После мобилизации надкостницы в области операционного доступа устанавливали костный ретрактор Гомана за задний кортикальный слой ББК для защиты сосудисто-нервного пучка от повреждений, также защищали собственную связку надколенника, после чего по направлению с помощью осцилляторной пилы и долота осуществляли остеотомию. Далее расклинивали проксимальный и дистальный фрагменты ББК до необходимого угла коррекции (коррекцию выполняли до соотношения анатомических осей бедренной кости и ББК в 3–6° вальгуса на уровне КС; рис. 2) и фиксировали высоту клина с помощью пластины и винтов.

Если высота остеотомического клина превышала 10 мм, дополнительно выполняли костную пластику аутотрансплантатом из крыла подвздошной кости либо с помощью биодеградируемого остеозамещающего материала ChronOs. Заканчивали операцию обильным промыванием раны физиологическим раствором натрия хлорида и послойным ушиванием наглухо.

Послеоперационная программа реабилитации включала в себя, помимо анальгетической, антибактериальной и антикоагулянтной терапии, иммобилизацию в ортезе, в положении полного разгибания в КС, в течение 8 нед. Тем не менее больные выполняли упражнения, направленные на пассивную разработку движений в КС (на аппарате пассивной роботизированной механотерапии суставов Artromot), мобилизацию надколенника, а также на укрепление мышц бедра. При ходьбе пациенты использовали дополнительную опору на костыли в течение 2 мес, далее 2 нед они передвигались с опорой на трость, после чего разрешили ходьбу с полной опорой на оперированную ногу.

Все больные были повторно осмотрены через 1 год, 28 из них — через 3,5±0,6 года. Пациенты, прооперированные с 2005 по 2009 г., также были осмотрены через 8,5±1,3 года после ОУ ВТО. 2 пациентки этой группы были опрошены по телефону в 2019 г. (через 14 лет после ОУ ВТО). С остальными больными после 2015 г. связь утеряна, их дальнейшая судьба неизвестна.

Динамику выраженности болевого синдрома после ОУ ВТО определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 100 мм, состояние КС — по шкале Knee Society Score (KSS), которая состоит из функционального и объективного счета (максимальное значение каждого счета равно 100, а максимальный общий счет составляет 200 баллов). Интенсивность боли и счет по KSS оценивали в предоперационном периоде, через 1 год (n=31), 3,5±0,6 года (n=28), 8,5±1,3 года (n=10) и 14 лет (n=2). Если после хирургического лечения уровень боли по ВАШ не превышал 20 мм, а по KSS — 100 баллов, результат считали отличным; при показателях соответственно 21–40 мм и 71–85 баллов — хорошим; 41–60 мм и 51–70 баллов — удовлетворительным, а >60 мм и <50

баллов — неудовлетворительным. При несоответствии счета по KSS выраженности боли ориентировались на значения последней.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Определяли среднее арифметическое стандартное отклонение, медиану и частоту в процентах. Взаимное влияние показателей оценивали с помощью корреляционного анализа с применением коэффициента Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. До операции средняя выраженность боли по ВАШ составляла 71,1±13,0 мм, функциональный счет KSS — 54,4±12,7 балла, а объективный — 48,5±16,7 балла. Результаты ОУ ВТО были изучены через 1 год после операции у 31 пациента, через 3,5±0,6 года — у 28 и через 8,5±1,3 года — у 10. Была выявлена тенденция к ухудшению результатов с течением времени. Самые лучшие показатели боли по ВАШ (9,8±10,3 мм), а также по KSS (функциональный счет 83,6±14,8 балла, объективный счет — 80,7±8,5 балла), были получены через 1 год после ОУ ВТО. Через 3,5±0,6 года с момента операции мы наблюдали незначительное усиление боли (до 21,2±16,2 мм) на фоне сохранения достигнутых показателей функционального и объективного счета KSS (соответственно 85,2±12,6 и 75,2±12,7 балла). Через 8,5±1,3 года после операции усиление боли было значимым (38±15,5 мм) и сочеталось с ухудшением обоих компонентов счета KSS (соответственно до 80,5±14,2 и 67,8±16,3 балла; рис. 3). При этом выявлена сильная связь выраженности боли с функциональным и объективным счетом KSS (–0,78 через 1 год, –0,81 через 3,5 года и –0,91 через 8,5 года; $p < 0,05$).

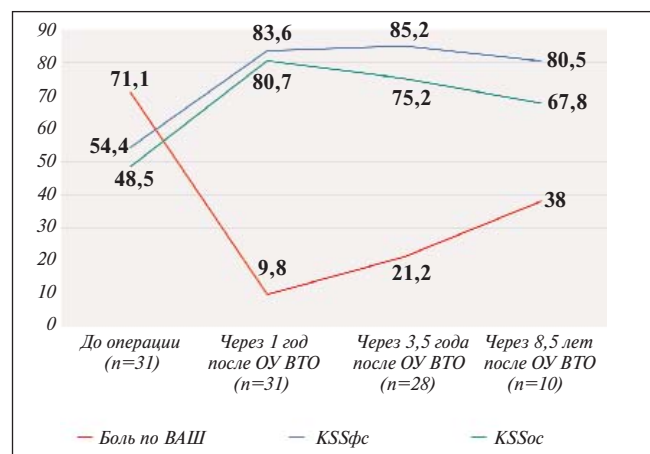


Рис. 3. Динамика выраженности боли после ОУ ВТО (средние значения). Здесь и на рис. 4, 5: KSSфс — KSS функциональный счет; KSSoc — KSS объективный счет

Через 14 лет результаты ОУ ВТО были изучены у 2 пациентов (рис. 4). У обеих больных удалось добиться значимого снижения выраженности боли и улучшения функции сустава на срок до 10 лет. Отдельно отметим, что одна больная на момент операции была в возрасте 54 лет, имела ИМТ 34,9 кг/м² и III стадию ОА КС, а вторая больная была моложе (40 лет), имела меньший ИМТ (22,9 кг/м²) и II стадию ОА КС, поэтому у нее наблюдались более выраженное снижение бо-

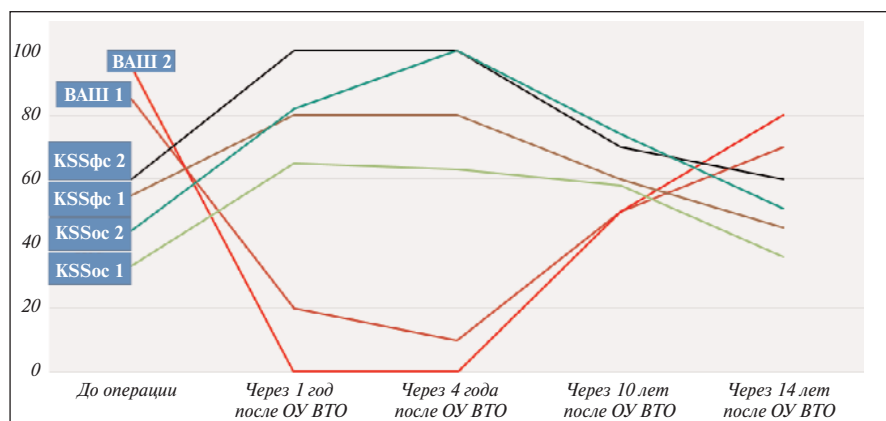


Рис. 4. Динамика боли и KSS за 14 лет после ОУ ВТО у 2 пациенток (1, 2)

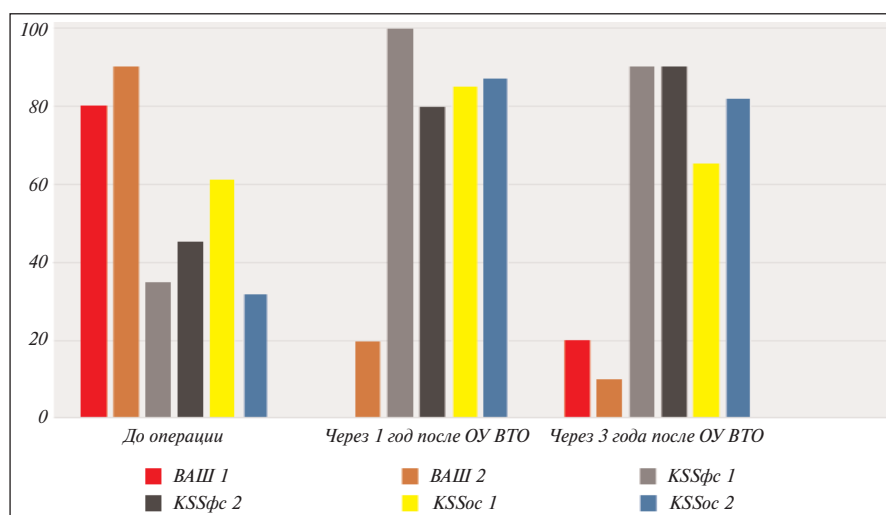


Рис. 5. Динамика боли по ВАШ и KSS у 2 больных РА (1, 2)

ли и лучшие значения функционального и объективного счета KSS.

Больные РА представляют особый интерес, поэтому динамику показателей боли и KSS у них мы приводим отдельно. Оценку активности РА и эффективности противоревматической терапии осуществляли с помощью индекса DAS28. Обе пациентки с РА были в возрасте 54 лет, ИМТ составлял 32,5 и 31,3 кг/м². У них была ремиссия по DAS28. На момент операции они получали метотрексат (МТ) по 15 мг/нед. Первой пациентке дополнительно назначали метипред 4 мг/сут. В дни, свободные от приема МТ, больные получали фолиевую кислоту по 1 мг/сут. Обеим пациенткам была проведена ОУ ВТО без АП КС, угол коррекции составил 9°. Фиксацию осуществляли пластиной для ВТО первого поколения (Osteomed). В послеоперационном периоде проводили реабилитационную программу, описанную выше. В обоих случаях рана зажила первичным натяжением, швы были удалены на 14-е сутки после операции. В дальнейшем у одной пациентки отмечена боль в проекции имплантированной пластины, и она принимала мелоксикам «по требованию», что не повлияло на окончательный результат операции. Консолидация в обоих случаях произошла в течение 3 мес со дня операции. Пластины удаляли через 12–18 мес после операции. Через 3 года результат опе-

раций у пациенток с РА оценен как хороший и отличный (рис. 5).

Через 1 год после ОУ ВТО неудовлетворительных результатов не было ни у одного из больных. Большинство пациентов имели отличный и хороший результаты (рис. 6).

Через 2,5 года после ОУ ВТО у больного, прооперированного в 2016 г., результат ухудшился с удовлетворительного до неудовлетворительного, в связи с чем ему выполнено ТЭ КС. Выживаемость результатов ОУ ВТО через $3,5 \pm 0,6$ года составила 96,6%. Наблюдений через $8,5 \pm 1,3$ года после операции в нашей работе не так много (все эти пациенты перенесли ОУ ВТО в 2005–2009 гг.), однако во всех случаях отмечалась 100% выживаемость результатов ОУ ВТО. Через 14 лет после ОУ ВТО ТЭ КС было проведено еще одной пациентке; вторая больная с показанием к такому вмешательству в настоящее время от операции отказывается. Таким образом, за все время наблюдения только 2 больных, перенесших ОУ ВТО, подверглись ТЭ КС.

Обсуждение. Отдаленные результаты ОУ ВТО ранее уже были представлены в ряде работ. Так, W.I. Sterett и соавт. [27] через 7 лет после операции наблюдали 91% хороших исходов. По данным N. van Egmond и соавт. [28], выживаемость результатов операции через 7,9 года составила 81,9%. P. Schuster и соавт. [29] использовали

метод ОУ ВТО в сочетании с АП КС (абразивная хондропластика + нанесение микропереломов) у 79 больных ОА медиального отдела КС III–IV стадии и через 10 лет получили 81,7% хороших результатов. В систематическом обзоре J.D. Harris и соавт. [30] описаны исходы изолированной ВТО (выполненной разными методами), сочетания ВТО с открытым либо артроскопическим хирургическим лечением суставного хряща и сочетания ВТО с трансплантацией мениска. Так, результаты ВТО с трансплантацией мениска в первые 2 года лучше, чем изолированной ВТО, однако уже к 5-му году выживаемость результатов этих операций выравнивается и составляет 92,4%. Лучшие результаты в первые 5 лет после операции дает сочетание ВТО с хирургическим лечением хряща (выживаемость 97,7%; $p < 0,001$). К 10-му году после операции выживаемость результатов этих двух методов практически одинаковая — 84,5%. 15- и 20-летняя выживаемость результатов изолированной ВТО, по данным этого систематического обзора, составила 77,3 и 72,3%.

В нашем исследовании ни один больной, прооперированный с 2005 по 2009 г., через $8,5 \pm 1,3$ года после ОУ ВТО не нуждался в ТЭ КС, что способствовало повышению интереса к данной операции, и за 4 года (с 2014 по 2018) была выполнена еще 21 ОУ ВТО у 19 пациентов. Одному из них через 2,5 года после операции в связи с рецидивом симпто-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

мов ОА потребовалось ТЭ КС. В остальных случаях необходимости в ТЭ КС через $3,5 \pm 0,6$ года не было, выживаемость результатов составила 96,6%. Похожие данные представлены R.F. Larpade и соавт. [31], в работе которых через 3,6 года выживаемость результатов ОУ ВТО составила 94%.

Важное значение для получения отличных и хороших результатов имеет правильный отбор пациентов для ОУ ВТО. Некоторые авторы отмечают, что у больных старше 60 лет с продолжительностью симптомов ОА медиального отдела КС более 2 лет, продвинутыми стадиями ОА КС (III–IV) или наличием пателлофemorального ОА, ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$, а также курильщиков чаще наблюдаются плохие среднесрочные и отдаленные исходы операции [29, 32–36]. Идеальным кандидатом для ВТО является пациент моложе 60 лет, с изолированным ОА медиального отдела КС, хорошим объемом движений в суставе и отсутствием нестабильности [37]. Ряд авторов не выявили влияния возраста и массы тела на результаты ВТО [35, 38, 39]. Наш скромный опыт ОУ ВТО демонстрирует, что выполнение данной операции при II и III стадиях ОА КС в большинстве случаев может продлить жизнь сустава на 8,5 года, а у некоторых пациентов — и до 14 лет. В то же время французские врачи отбирали для ВТО преимущественно пациентов в среднем 42 лет (15–76 лет) с I–II стадией ОА КС (из 372 больных 240 имели I стадию по классификации Ahlback и 101 — II), что позволило получить через 20 лет выживаемость результатов операции равную 85,1% [36]. Авторы также отмечают, что пациенты старше 50 лет в 2,1 раза чаще имели неудовлетворительные результаты по сравнению с пациентами, прооперированными в возрасте до 30 лет.

На наш взгляд, такой агрессивный хирургический подход к лечению начальных стадий ОА КС нецелесообразен: в первую очередь следует использовать консервативные методы лечения и только при их недостаточной эффективности или необходимости в регулярном приеме анальгетических препаратов прибегать к операции. Анализ анамнеза наших пациентов, которые перенесли ОУ ВТО и ТЭ КС, показал, что ОУ ВТО выполняют, если давность варусной деформации или время ее прогрессирования относительно исходных значений не превышает 1 года — максимум 2 лет.

В настоящее время РА и другие воспалительные артропатии считаются абсолютным противопоказанием для ВТО [40, 41]. Нам не удалось найти работ, касающихся использования ВТО при вторичном ОА КС у пациентов с РА, которые были опубликованы после 1990 г. Однако изначально, в 60–80-е годы XX в., ВТО применяли для лечения пациентов как с идиопатическим, так и с вторичным ОА КС при РА [42–47]. L.S. Matthews и соавт. [42] прооперировали 4 КС у больных РА и получили результаты, сопоставимые с таковыми при ОА КС. R.N. Chan и J.P. Pollard [43] прооперировали 36 КС у больных РА и в 15 (42%) случаях зарегистрировали хорошие, в 7 (19%) — удовлетворительные и в 14 (39%) — неудовлетворительные результаты. A. Benjamin [44] привел

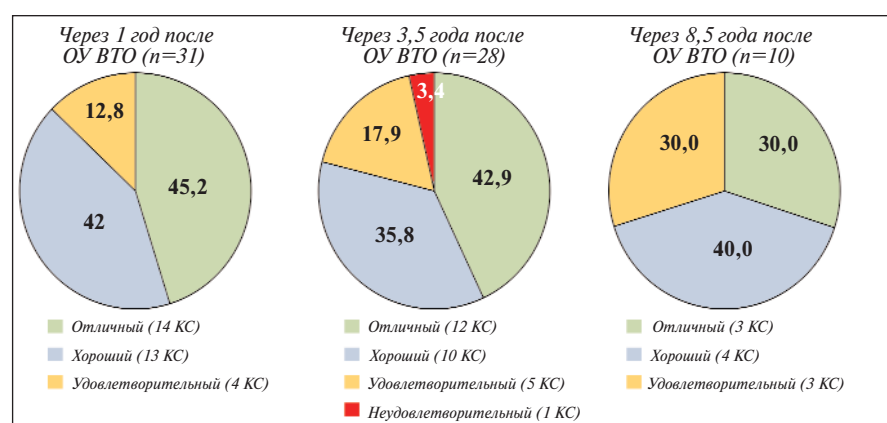


Рис. 6. Изменение результатов ОУ ВТО у пациентов (в %) с течением времени

данные об использовании ВТО для лечения 36 КС у больных ОА и 21 КС у пациентов с РА и пришел к выводу, что у обеих категорий больных операция одинаково эффективна. A. Ahlberg и соавт. [45] выявили улучшение только у 2 из 11 больных РА. M.B. Devas [46] описал 4 ВТО у пациентов с РА: в 1 случае был получен хороший и в 3 — удовлетворительный результат. Следует отметить, что дополнительно к ВТО пациентам выполняли пателлэктомию, что также влияло на результат. M.B. Coventry [47] наблюдал удовлетворительные результаты 6 ВТО у 4 больных РА через 2–5 лет после операции (автор разделял результаты исключительно на удовлетворительные и неудовлетворительные). Несмотря на значительное число больных РА с хорошими и удовлетворительными результатами ВТО, показатель неудовлетворительных результатов все же был высоким, поэтому не удавалось отложить проведение ТЭ КС хотя бы на 5 лет, что и заставило ортопедов отказаться от ВТО у данной категории пациентов. Неудовлетворительные итоги операций были обусловлены отсутствием адекватной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и контроля воспалительной активности и эффективности лечения, а также отбором для ВТО пациентов с множественными суставными деформациями.

В последние десятилетия ревматология активно развивалась: была доказана высокая эффективность МТ, который сегодня является препаратом выбора для лечения раннего РА [48]. В конце XX — начале XXI в. для лечения РА начали применять генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [49]. Терапия БПВП и ГИБП позволяет подавить активность воспалительного процесса, снизить боль, улучшить функцию и замедлить прогрессирование деструкции суставов [48, 49]. Тем не менее у части больных, несмотря на лечение, развиваются необратимые изменения суставов. Поэтому вопрос о возможности лечения вторичного ОА КС у больных РА с помощью ВТО представляется актуальным. По нашему мнению, ВТО может быть выполнена больным РА при сочетании следующих условий: 1) наличие ремиссии или низкой активности РА; 2) регулярный прием БПВП в достаточной дозе; 3) отсутствие вторичного ОА тазобедренного и голеностопного суставов на стороне предполагаемой операции; 4) соответствие пациента основным показаниям для ВТО. Таких больных немного. Но полученные нами среднесрочные результаты ОУ ВТО при РА дают надежду на расширение показаний к данной операции в будущем. Це-

лесообразно изучение отдаленных результатов хирургического лечения у этих пациентов.

Таким образом, лечение ОА КС должно по возможности отдалить сроки выполнения ТЭ КС. Для этого в идеале необходимо достижение продолжительного безболевого промежутка при сохранении адекватной функции КС и активного образа жизни больного, что возможно на начальных стадиях ОА КС с помощью применения нефармакологических методов, а также системной и локальной фармакотерапии [50–54]. Однако по мере прогрессирования заболевания, как правило, серьезным изменениям подвергается один из трех отделов КС (чаще медиальный) [55, 56], и большее значение приобретает механический фактор (перегрузка медиального отдела приводит к появлению и/или увеличению выраженности варусной деформации), поэтому консервативные методы лечения становятся неэффективными. На этом этапе при своевременной диагностике возможно применение ОУ ВТО с целью разгрузки и декомпрессии медиального отдела КС и нормализации статической и динамической нагрузки в нем с последующим продолжением консервативного лечения. При терминальной стадии ОА КС единственным адекватным методом лечения является ТЭ КС.

Выводы.

1. ОУ ВТО имеет ограниченные показания к применению.
2. Когда возможно выполнение ОУ ВТО, эта операция позволяет: а) купировать болевой синдром при сохранении и/или улучшении функции КС; б) отдалить в большинстве случаев сроки проведения ТЭ КС более чем на 10 лет;
3. ОУ ВТО в будущем может быть использована не только при ОА, но и при РА, поскольку применение БПВП и ГИБП приводит к подавлению воспалительной активности заболевания и значительному снижению скорости деструкции суставных поверхностей.
4. Важно помнить, что при эндопротезировании возможны осложнения, которые могут потребовать ревизионного вмешательства, поэтому врач должен предусмотреть запасной вариант лечения больного с ОА КС. При этом ТЭ КС может рассматриваться исключительно как метод отчаяния, который используется только в тех случаях, когда другие методы лечения (консервативный и хирургический) либо не принесли желаемого результата, либо заведомо обречены на неудачу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(1):15–21. [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):15–21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21
2. Кабалык МА. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):416–22. [Kabalyk MA. Prevalence of osteoarthritis in Russia: regional aspects of trends in statistical parameters during 2011–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):416–22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-416-422
3. Шевцов ВИ, Карасева ТЮ, Карасев ЕА и др. Современные технологии лечения больных с деформирующим артрозом коленного сустава. Геней ортопедии. 2009; (3):17–24. [Shevtsov VI, Karaseva TYu, Karasev EA, et al. Modern technologies of treatment of patients with deforming arthrosis of the knee joint. *Genii ortopedii*. 2009;(3): 17–24. (In Russ.)].
4. Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Nov;19(11):1270–85. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009. Epub 2011 Aug 24.
5. Freitag J, Bates D, Boyd R, et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy – a review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 May 26;17:230. doi: 10.1186/s12891-016-1085-9.
6. Попова ЛА, Сазонова ВП. Структурная характеристика остеоартрозов нижних конечностей у жителей Курганской области, занятых в различных сферах деятельности. Травматология и ортопедия России. 2009;(1):107–11. [Popova LA, Sazonova VP. Structural characteristics of osteoarthritis of the lower extremities in residents of the Kurgan region, employed in various fields of activity. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2009;(1):107–11. (In Russ.)].
7. Матвеев РП, Брагина СВ. Актуальность проблемы остеоартроза коленного сустава с позиции врача-ортопеда (обзор литературы). Вестник СПбГУ. 2014;(4):186–95. [Matveev RP, Bragina SV. Relevance of the problem of osteoarthritis of the knee from the perspective of an orthopedist (literature review). *Vestnik SPbGU*. 2014;(4):186–95. (In Russ.)].
8. Герасимов СА, Тенилин НА, Корыткин АА, Зыкин АА. Хирургическое лечение ограниченных повреждений суставной поверхности: современное состояние вопроса. Политравма. 2016;(1):63–9. [Gerasimov SA, Tenilin NA, Korytkin AA, Zykin AA. Surgical treatment of limited damage of the articular surface: the current state of the issue. *Politramma*. 2016;(1):63–9. (In Russ.)].
9. Apostolopoulos AP, Nikolopoulos DD, Polyzois I, et al. Total knee arthroplasty in severe valgus deformity: Interest of combining a lateral approach with a tibial tubercle osteotomy. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2010 Nov;96(7):777–84. doi: 10.1016/j.otsr.2010.06.008. Epub 2010 Oct 12.
10. The Swedish knee arthroplasty register – annual report 2016. Part I. Helsingborg: Elvins Grafiska AB; 2016. 94 p.
11. Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Apr;89(4):780–5.
12. Sharkey PF, Lichstein PM, Shen C, et al. Why Are Total Knee Arthroplasties Failing Today — Has Anything Changed After 10 Years? *J Arthroplasty*. 2014 Sep;29(9):1774–8. doi: 10.1016/j.arth.2013.07.024. Epub 2014 Jul 5.
13. Куляба ТА, Корнилов НН. Первичная артропластика коленного сустава. Санкт-Петербург: РНИИТО им. Р.Р. Вредена; 2016. 328 с. [Kulyaba TA, Kornilov NN. *Pervichnaya artroplastika kolennogo sustava* [Primary arthroplasty of the knee joint]. Saint-Petersburg: RNIITO im. R.R. Vredena; 2016. 328 p.]
14. Liddle AD, Judge A, Pandit H, Murray DW. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101 330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet*. 2014 Oct 18;384(9952):1437–45. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60419-0.
15. Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, et al. Patient Satisfaction after Total Knee

- Arthroplasty Who is Satisfied and Who is Not? *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Jan;468(1): 57-63. doi: 10.1007/s11999-009-1119-9.
16. Healy WL. Complications of total knee arthroplasty: standardized list and definitions of the Knee Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Jan;471(1):215-20. doi: 10.1007/s11999-012-2489-y.
17. Dalury DF, Pomeroy DL, Gorab RS, Adams MJ. Why are Total Knee Arthroplasties Being Revised? *J Arthroplasty.* 2013 Sep;28(8 Suppl):120-1. doi: 10.1016/j.arth.2013.04.051. Epub 2013 Jul 23.
18. http://www.ajrr.net/images/annual_reports/AJRR_2016_Annual_Report_final.pdf
19. Fehring TK. Revision total knee arthroplasty: planning, management and controversies. *AAOS. Instr Course Lect.* 2008;57:341-63.
20. Djahani O, Rainer S, Pietsch M, Hofmann S. Systematic analysis of painful total knee prosthesis, a diagnostic algorithm. *Arch Bone Jt Surg.* 2013 Dec;1(2):48-52. Epub 2013 Dec 15.
21. Jackson JP. Osteotomy for osteoarthritis of the knee. *J Bone Jt Surg Br.* 1958;40(4):826.
22. Esenkaya I, Unay K, Akan K. Proximal tibial osteotomies for the medial compartment arthrosis of the knee: a historical journey. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2012 Apr;7(1):13-21. doi: 10.1007/s11751-012-0131-x. Epub 2012 Mar 21.
23. Koshino T, Murase T, Saito T. Medial opening-wedge high tibial osteotomy with use of porous hydroxyapatite to treat medial compartment osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Jan;85-A(1):78-85.
24. Dixel J, Fritzsche H, Beyer F, et al. Open wedge high tibial osteotomy: incidence of lateral cortex fractures and influence of fixation device on osteotomy healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017 Mar;25(3): 832-837. doi: 10.1007/s00167-015-3730-5. Epub 2015 Aug 8.
25. Noyes FR, Goebel SX, West J. Opening wedge tibial osteotomy: the 3-triangle method to correct axial alignment and tibial slope. *Am J Sports Med.* 2005 Mar;33(3):378-87.
26. Coventry M. Upper tibial osteotomy for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 1985 Sep;67(7):1136-40.
27. Sterett WI, Steadman JR, Huang MJ, et al. Chondral resurfacing and high tibial osteotomy in the varus knee: survivorship analysis. *Am J Sports Med.* 2010 Jul;38(7):1420-4. doi:10.1177/0363546509360403. Epub 2010 Apr 7.
28. Van Egmond N, van Grinsven S, van Loon CJ, et al. Better clinical results after closed compared to open wedge high tibial osteotomy in patients with medial knee osteoarthritis and varus leg alignment. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 Jan;24(1):34-41. doi: 10.1007/s00167-014-3303-z. Epub 2014 Sep 13.
29. Schuster P, Geflein M, Schlumberger M, et al. Ten-Year Results of Medial Open-Wedge High Tibial Osteotomy and Chondral Resurfacing in Severe Medial Osteoarthritis and Varus Malalignment. *Am J Sports Med.* 2018 May;46(6):1362-1370. doi: 10.1177/0363546518758016. Epub 2018 Mar 28.
30. Harris JD, McNeilan R, Siston RA, Flanigan DC. Survival and clinical outcome of isolated high tibial osteotomy and combined biological knee reconstruction. *Knee.* 2013 Jun;20(3):154-61. doi: 10.1016/j.knee.2012.12.012. Epub 2013 Mar 9.
31. Laprade RF, Spiridonov SI, Nystrom LM, Jansson KS. Prospective outcomes of young and middle-aged adults with medial compartment osteoarthritis treated with a proximal tibial opening wedge osteotomy. *Arthroscopy.* 2012 Mar;28(3):354-64. doi: 10.1016/j.arthro.2011.08.310. Epub 2011 Dec 14.
32. Spahn G, Kirschbaum S, Kahl E. Factors that influence high tibial osteotomy results in patients with medial gonarthrosis: a score to predict the results. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006 Feb;14(2):190-5. Epub 2005 Nov 4.
33. Gomoll AH. High Tibial Osteotomy for the treatment of unicompartmental Knee osteoarthritis: a review of the literature, indications and technique. *Phys Sportsmed.* 2011 Sep;39(3):45-54. doi: 10.3810/psm.2011.09.1920.
34. Bonasia DE, Dettoni F, Sito G, et al. Medial opening wedge high tibial osteotomy for medial compartment overload/arthritis in the varus knee. *Am J Sports Med.* 2014 Mar;42(3):690-8. doi: 10.1177/0363546513516577. Epub 2014 Jan 21.
35. Floerkemeier S, Staubli AE, Schroeter S, et al. Outcome after high tibial open-wedge osteotomy: a retrospective evaluation of 533 patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013 Jan;21(1):170-80. doi: 10.1007/s00167-012-2087-2. Epub 2012 Jun 29.
36. Flecher X, Parratte S, Aubaniac JM, Argenson JN. A 12- 28-year followup study of closing wedge high tibial osteotomy. *Clin Orthop Relat Res.* 2006 Nov;452:91-6.
37. Amendola A, Bonasia DE. Results of high tibial osteotomy: review of the literature. *Int Orthop.* 2010 Feb;34(2):155-60. doi: 10.1007/s00264-009-0889-8. Epub 2009 Oct 17.
38. Takeuchi R, Ishikawa H, Kumagai K, et al. Fractures around the lateral cortical hinge after a medial opening-wedge high tibial osteotomy: a new classification of lateral hinge fracture. *Arthroscopy.* 2012 Jan;28(1): 85-94. doi: 10.1016/j.arthro.2011.06.034. Epub 2011 Oct 7.
39. Akizuki S, Shibakawa A, Takizawa T, et al. The long-term outcome of high tibial osteotomy: a ten- to 20-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br.* 2008 May;90(5):592-6. doi: 10.1302/0301-620X.90B5.20386.
40. Lee DC, Byun SJ. High Tibial Osteotomy. *Knee Surg Relat Res.* 2012 Jun;24(2):61-9. doi: 10.5792/ksrr.2012.24.2.61. Epub 2012 May 31.
41. Bode G, von Heyden J, Pestka J, et al. Prospective 5-year survival rate data following open-wedge valgus high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015 Jul;23(7):1949-55. doi: 10.1007/s00167-013-2762-y. Epub 2013 Nov 19.
42. Matthews LS, Goldstein SA, Malvitz TA, et al. Proximal tibial osteotomy. Factors that influence the duration of satisfactory function. *Clin Orthop Relat Res.* 1988 Apr; (229):193-200.
43. Chan RN, Pollard JP. High tibial osteotomy for rheumatoid arthritis of the knee. A One to Six Year Follow-Up Study. *Acta Orthop Scand.* 1978 Feb;49(1):78-84.
44. Benjamin A. Double osteotomy for the painful knee in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br.* 1969 Nov; 51(4):694-9.
45. Ahlberg A, Scham S, Unander-Scharin L. Osteotomy in degenerative and rheumatoid arthritis of the knee joint. *Acta Orthop Scand.* 1968;39(3):379-88.
46. Devas MB. High tibial osteotomy for arthritis of the knee. A Method Specially Suitable for the Elderly. *Bone Joint Surg Br.* 1969 Feb 1;51(1):95-9.
47. Coventry MB. Osteotomy of the Upper Portion of the Tibia for Degenerative Arthritis of the Knee A Preliminary report. *J Bone Joint Surg Am.* 1965 Jul;47:984-90.
48. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Rvmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
49. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, redaktor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
50. Соловьева ИВ, Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ, Мкртумян АМ. Влияние снижения массы тела на проявления остеоартроза коленных суставов. Ожирение и метаболизм. 2014;(4):41-7. [Solov'eva IV, Strebkova EA, Alekseeva LI, Mkrtumyan AM. The effect of weight loss on the manifestations of osteoarthritis of the knee joints. *Ozhirenie i metabolism.* 2014;(4):41-7. (In Russ.)].
51. Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):247-50. [Alekseeva LI, Zaitseva EM. Perspective directions of osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3): 247-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-247-250
52. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. Москва: ИМА- ПРЕСС; 2013. 136 с. [Karateev AE, Alekseeva LI, Filatova EG, et al. *Obezbolivayushchie preparaty v terapevtich-*

eskoj praktike [Painkillers in therapeutic practice]. Moscow: IMA- PRESS; 2013. 136 p.].

53. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):593-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002. Epub 2013 Oct 14.

54. Vannabouathong C, Bhandari M, Bedi A, et al. Nonoperative Treatments for Knee Osteoarthritis: An Evaluation of Treatment Characteristics and the Intra-Articular

Placebo Effect A Systematic Review. *JBJS Rev*. 2018 Jul;6(7):e5. doi: 10.2106/JBJS.RVW.17.00167.

55. Бадюкин ВВ. Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2013;7(3):70-5. [Badokin VV. Knee osteoarthrosis: Clinical presentation, diagnosis, treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):70-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-277

56. Корнилов НН, Новоселов КА, Куляба ТА. Современные представления о

целесообразности применения корригирующих околосуставных остеотомий при деформирующем артрозе коленного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2004;(3):91-5. [Kornilov NN, Novoselov KA, Kulyaba TA. Modern views on the appropriateness of the corrective extra-articular osteotomy with deforming arthrosis of the knee joint. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2004;(3):91-5. (In Russ.)].

Поступила 1.04.2019

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.

Метаболические аспекты прогнозирования достижения ремиссии по базальной экспрессии генов в крови у больных ревматоидным артритом при терапии метотрексатом¹

Четина Е.В., Демидова Н.В., Маркова Г.А.

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

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовит) и системным воспалительным поражением внутренних органов. Метотрексат (МТ) является препаратом выбора для лечения РА. Однако в настоящее время невозможно предсказать эффективность МТ у конкретного больного; у значительного числа пациентов он не дает желаемого эффекта или вызывает побочные реакции. Выявление больных, чувствительных к МТ, позволило бы значительно улучшить результаты терапии.

Цель исследования — изучение особенностей базальной (до терапии) экспрессии генов, ответственных за основные пути метаболизма и генерации энергии, у больных РА с различной активностью заболевания, ранее не получавших МТ, а также идентификация генов, базальная экспрессия которых может служить предиктором достижения ремиссии.

Пациенты и методы. Исследована кровь 40 больных РА, ранее не получавших МТ (средний возраст 47,5 года, средняя длительность заболевания 7,9 нед) и 26 здоровых доноров (средний возраст 45,1 года). Всем больным был назначен МТ (15 мг/нед), который они получали в течение 2 лет. Клинический ответ оценивали по индексу DAS28, сывороточным уровням антител к циклическому цитруллинированному пептиду, СРБ и ревматоидного фактора. Ремиссию диагностировали в соответствии с критериями ACR/EULAR и по DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$). Структурные изменения суставов оценивали рентгенологически. Экспрессию генов определяли в клетках периферической крови посредством обратнo-транскриптной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Контрольную группу составили 26 произвольно набранных доноров крови без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии МТ наблюдалось значительное уменьшение активности заболевания по индексу DAS28. В конце исследования большинство больных имели умеренную ($3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$), 4 — высокую активность заболевания, а у 12 достигнута ремиссия ($\text{DAS28} < 2,6$).

Анализ экспрессии генов показал, что больные РА, достигшие клинической ремиссии после терапии МТ, имели более высокую базальную экспрессию генов, ассоциированных с гликолизом (*Glut1*, *PKM*), воспалением (*TNF α*), аутофагией (*ULK1*), апоптозом (каспазы 3, *p21*) и гипоксией (*HIF1 α*), по сравнению с больными, не достигшими ремиссии, и здоровыми лицами. Кроме того, у пациентов, достигших ремиссии, базальная экспрессия гена *CD1* оказалась значительно выше, чем у здоровых лиц, тогда как у остальных пациентов экспрессия этого гена была существенно ниже, чем в контроле. При сохранении высокой активности заболевания базальная экспрессия генов *p21*, каспазы 3, *TGF β 1* и *RUNX2* была значительно ниже, чем у здоровых лиц и остальных больных РА.

Выводы. Достижение ремиссии у больных РА, ранее не получавших МТ, ассоциируется с более высокой базальной (до терапии) экспрессией генов, связанных с активностью гликолиза, воспалением, аутофагией, апоптозом, гипоксией, по сравнению с больными, не способными достичь ремиссии. Повышенная базальная экспрессия гена *CD1* по сравнению с таковой у здоровых лиц может служить предиктором чувствительности к терапии МТ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; DAS28, ремиссия; экспрессия генов; периферическая кровь; воспаление; энергетический метаболизм; циклин D1; метотрексат.

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для ссылки: Метаболические аспекты прогнозирования достижения ремиссии по базальной экспрессии генов в крови у больных ревматоидным артритом при терапии метотрексатом. Четина ЕВ, Демидова НВ, Маркова ГА. Современная ревматология. 2019;13(2):47–54.

¹Предварительные результаты исследования доложены на Конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2017», 8–10 октября 2017 г.

Metabolic aspects of clinical remission prediction from baseline blood gene expression in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate

Chetina E.V., Demidova N.V., Markova G.A.

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

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease of unknown etiology, which is characterized by chronic erosive arthritis (synovitis) and systemic inflammation of the viscera. Methotrexate (MTX) is the drug of choice for RA treatment. However, it is currently impossible to predict the efficacy of MTX in a particular patient; the drug fails to produce the desired effect or causes adverse reactions in a considerable number of patients. The identification of patients who are responsive to MTX could significantly improve the results of therapy.

Objective: to investigate the specific features of baseline (pretreatment) expression of genes responsible for major metabolic and energy production pathways in RA patients with different disease activity and to identify the genes, the baseline expression of which could serve as a predictor for remission attainment.

Patients and methods. Blood from 40 RA patients (mean age 47.5 years; mean disease duration 7.9 weeks) who had not previously received MTX and 26 healthy donors (mean age 45.1 years). All the patients had used MTX (15 mg/week) for 2 years. Clinical response was evaluated by DAS28 and the serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, C-reactive protein, and rheumatoid factor. Remission was diagnosed according to ACR/EULAR and DAS28 (DAS28 <2.6). Joint structural changes were radiographically evaluated. Gene expression was determined in peripheral blood cells by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction.

A control group consisted of 26 randomly recruited gender- and sex-matched patients without autoimmune diseases and a family history.

Results and discussion. MTX treatment significantly decreased disease activity according to DAS28. At the end of the investigation, the majority of patients had moderate disease activity ($3.2 \leq \text{DAS28} \leq 5.1$), 4 had high disease activity, while 12 attained remission ($\text{DAS28} < 2.6$).

Gene expression analysis showed that RA patients who had achieved clinical remission after MTX therapy displayed higher baseline expression of the genes associated with glycolysis (Glut1, PKM), inflammation (TNF- α), autophagy (ULK1), apoptosis (caspase 3, p21), and hypoxia (HIF1 α), compared with patients who had not attained remission and with healthy individuals. In addition, in patients who had achieved remission, the baseline expression of the CD1 gene was significantly higher than in healthy individuals, while in the remaining patients the expression of this gene was significantly lower than in the controls. While the disease activity remained high, the baseline expression of the p21, caspase 3, TGF β 1, and RUNX2 genes was significantly lower than in healthy individuals and other patients with RA.

Conclusion. Remission achievement in RA patients who had not previously received MTX was associated with higher baseline (pretreatment) gene expression associated with glycolytic activity, inflammation, autophagy, apoptosis, and hypoxia compared with patients who failed to attain remission. Elevated baseline expression of the CD1 gene compared with that in healthy individuals may serve as a predictor of sensitivity to MT therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; DAS28; remission; gene expression; peripheral blood; inflammation; energy metabolism; cyclin D1; methotrexate.

Contact: Elena Vasilyevna Chetina; etchetina@mail.ru

For reference: Chetina EV, Demidova NV, Markova GA. Metabolic aspects of clinical remission prediction from baseline blood gene expression in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):47–54.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-47-54

Современная стратегия терапии ревматоидного артрита (РА) состоит в ранней диагностике и активном лечении для наиболее полного подавления активности заболевания [1]. При этом «окно возможностей», когда больные наилучшим образом отвечают на терапию и достигают длительной ремиссии, существует на ранней стадии РА. Поскольку на этой стадии, в отличие от поздней стадии РА, больные более чувствительны к активной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), существует возможность остановить прогрессирование заболевания. Кроме того, разрушение сустава быстрее развивается в начале заболевания [2]. Введение в клиническую практику стратегии лечения до достижения цели «Т2Т», состоящей в периодической регистрации активности заболевания и своевременной коррекции терапии, направлено на достижение ремиссии или низкой активности РА, что позволяет предотвращать разрушение суставов и потерю трудоспособности [3]. Целью лечения РА является достижение ремиссии, поэтому особое значение приобретает ее прогнозирование до начала терапии для определения стратегии лечения. Однако в настоящее время оптимальная стратегия индукции ремиссии при РА изучена недостаточно [4].

В некоторых исследованиях отмечалось, что низкая базальная активность РА, минимальные рентгенологические

изменения, серонегативность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) у больных РА, не получавших БПВП, коррелировали с ремиссией при лечении метотрексатом (МТ) [5, 6]. Кроме того, обнаружены некоторые биомаркеры, характеризующие патофизиологический процесс. В частности, высокая сывороточная концентрация хемокина CXCL13 – хемоаттрактанта В-лимфоцитов – оказалась маркером тяжелого течения и деструкции суставов при РА [7] и одновременно может служить предиктором ремиссии у больных ранним РА, не получавших БПВП [8, 9]. В другом исследовании более высокая концентрация наивных Т-лимфоцитов ассоциировалась с последующей ремиссией при терапии МТ [10]. А при лечении РА ингибиторами фактора некроза опухолей α оказалось, что базальные уровни мРНК ADAMTS5 [11], сывороточные концентрации RANKL [12], СРБ [13] и рецептора интерлейкина (ИЛ) 2 [14] были значительно ниже у больных, достигших ремиссии, по сравнению с пациентами, у которых сохранялась умеренная и высокая активность заболевания. В то же время неэффективность терапии МТ при РА может быть обусловлена повышенной экспрессией Fc α RIIIa/CD16 на CD14++ моноцитах, что определяет повышенную чувстви-

тельность этих клеток к стимуляции иммунными комплексами [15]. Однако проведенные исследования характеризуются большой гетерогенностью в отношении определения ремиссии, времени ее достижения и длительности терапии РА. Поэтому в настоящее время надежные предикторы ремиссии отсутствуют.

Поскольку ответ на терапию зависит по крайней мере от трех параметров: концентрации лекарства, стадии и патофизиологии заболевания, каждый из которых опосредован многими другими факторами [16], для прогнозирования ремиссии необходимо понять характер изменений метаболизма, вызванных как заболеванием, так и терапией. Система генерации и потребления энергии в форме АТФ является наиболее универсальной, функционирует во всех клетках организма и определяет эффективность его жизнедеятельности. Способ продукции АТФ зависит от функциональных потребностей различных субтипов иммунных клеток, преимущественно лимфоцитов, поскольку разные подтипы Т-клеток с различными функциями активируют различные энергетические и биосинтетические метаболические программы [17]. В частности, покоящиеся непролиферирующие клетки: наивные Т-лимфоциты, Т-регуляторные клетки (T_{regs}), а также клетки памяти обычно генерируют АТФ путем окислительного фосфорилирования АТФ в митохондриальной цепи переноса электронов — самого эффективного способа продукции энергии [18]. При этом в аэробных условиях происходит окисление глюкозы (в гликолизе), аминокислот, глутамина (в глутаминолизе) до пирувата, который поступает в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), где генерируются высокоэнергетические восстановленные нуклеотиды, которые далее окисляются в цепи переноса электронов. Ввиду того, что в условиях окислительного фосфорилирования содержание глюкозы лимитировано, оно сопряжено с активностью глюконеогенеза, ответственного за восстановление пирувата до глюкозы для поддержания постоянной концентрации глюкозы в крови [19].

Напротив, активированные Т-лимфоциты и короткоживущие иммуностарческие T_{EMRA}-клетки, несмотря на присутствие кислорода, переключают метаболизм на использование гликолиза (аэробный гликолиз, эффект Варбурга) [20], который необходим для оптимальной продукции цитокинов Т-лимфоцитами. Особое состояние энергии Т-лимфоцитов также связано со спецификой энергетического метаболизма: с арестом цикла клеточного деления на фазе G1/S, а также с неспособностью активировать гликолиз и сократить использование глюкозы через окислительное фосфорилирование, что препятствует активации Т-лимфоцитов [21].

Основными регуляторами, ответственными за переключение энергетических потоков в лимфоцитах, являются белки mammalian target of rapamycin (mTOR), активирующий анаболические процессы для стимулирования роста и пролиферации клеток, включая инициацию клеточного цикла деления на уровне G1/S путем активации циклина CD1; AMPK, который активирует продукцию энергии за счет катаболических процессов; и HIF1 α , участвующий в активации анаэробных путей получения энергии — гликолиза [17].

Ранее мы показали, что перед терапией у больных РА была значительно повышена экспрессия всех исследуемых генов в крови по сравнению с контролем. Терапия МТ приводила к снижению экспрессии генов *mTOR*, *каспазы 3* и

фактора некроза опухоли α (*TNFA*) до их уровня у здоровых лиц. В то же время экспрессия генов индикатора аутофагии (*ULK1*), ингибитора циклин-зависимых киназ (*p21*), матриксной металлопротеиназы (*MMP9*), *катепсина К*, трансформирующего фактора роста (*TGF β 1*) и Runt-зависимого транскрипционного фактора (*RUNX2*) оставалась высокой. Более того, была обнаружена корреляция между базальной экспрессией ряда генов в крови и клиническими и иммунологическими показателями в конце терапии [22].

Цель исследования — анализ экспрессии генов, ответственных за основные пути метаболизма и генерации энергии, в крови больных РА с различной активностью заболевания, ранее не получавших МТ, и поиск маркеров для прогнозирования достижения ремиссии по базальной экспрессии генов при терапии МТ.

Пациенты и методы. В исследование включено 40 пациентов с РА, ранее не получавших МТ, с длительностью заболевания не более 2 лет. Среди них было 5 мужчин и 35 женщин в возрасте 18 лет и старше (средний возраст 47,5 $\pm$ 15,5 года), не использовавших БПВП и системной терапии глюкокортикоидами. Больные проходили лечение в НИИР им. В.А. Насоновой в 2007–2008 гг. по программе «РАДИКАЛ». Регистрационный номер клинического исследования 0120.0810610. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике, информированное согласие получено у всех больных.

Диагноз устанавливали согласно классификационным критериям ACR (American College of Rheumatology) 1987 г. *Критерием исключения* пациентов являлось наличие противопоказаний для назначения БПВП в эффективных терапевтических дозах.

Все больные получали МТ в дозе 10 мг/нед. После 2 нед лечения дозу увеличивали до 15 мг/нед и продолжали терапию в течение 2 лет. 11 из 40 больных РА в дополнение к МТ назначали метилпреднизолон 8 мг/сут. После включения больные наблюдались одним и тем же ревматологом каждые 6 мес в течение 2 лет.

Контрольную группу составили 26 произвольно набранных доноров крови без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных.

Клинические, лабораторные и инструментальные методы. Определяли число припухших суставов (ЧПС) из 44, число болезненных суставов (ЧБС) из 53, продолжительность утренней скованности (в минутах). Для количественной оценки активности РА использовали индекс DAS28.

Иммунологические методы. Концентрацию СРБ и IgM РФ в сыворотке определяли иммунонефелометрическим методом на автоматическом анализаторе BN-100 (Dade Behring, Германия). Концентрацию АЦЦП исследовали иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы Axis-Shield Diagnostic Limited (Великобритания) согласно инструкции фирмы-производителя.

Инструментальные методы. Всем пациентам выполняли рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции. Прогрессирование изменений суставов при РА оценивали по методу Sharp в модификации van der Heijde. При этом подсчитывали число эрозий и сужения суставных щелей в 16 суставах каждой кисти и в 6 суставах каждой стопы. Счет числа эрозий и сужения суставных щелей регистрировали для каждой кисти и каждой стопы, вычисляя среднее значение оценок двух исследователей.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходная характеристика больных РА, достигших и не достигших ремиссии после терапии МТ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Больные РА, не достигшие ремиссии (n=28)	Больные РА, достигшие ремиссии (n=12)	p
РФ, МЕ/л	238,5 [9,5; 80]	110,2 [9,5; 81,2]	0,49
АЦЦП, ед/л	55,3 [0,3; 100]	44,7 [0,5; 98,5]	0,52
СРБ, мг/мл	19,6 [8; 17,8]	19,4 [2,7; 37,5]	0,98
DAS28	5,52 [5,0; 5,9]	5,04 [4,4; 5,6]	0,24
Скованность, мин	134,4 [40; 180]	97,1 [30; 150]	0,34
ЧПС	10,1 [4; 13]	8,4 [6; 9]	0,55
ЧБС	10,8 [6; 13]	9,9 [6; 11,5]	0,76
Число эрозий	0,59 [0; 1]	0,5 [0; 0,5]	0,79
Сужение суставной щели	15 [7; 21]	13 [6; 20]	0,56

Молекулярно-биологические методы. Общую РНК выделяли из цельной крови, используя коммерческий набор «РИБО-золь-А» (ИнтерЛабСервис, Москва). Обратнотранскриптазную (ОТ) реакцию проводили с помощью коммерческого набора «Реверта» (ИнтерЛабСервис, Москва). Для полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени применяли прибор модели 7300 Applied Biosystems и наборы для экспрессии генов (Applied Biosystems, USA): *mTOR* (*Hs0023522_m1*), *ULK1* (*Hs00177504_m1*), *p21* (*Hs00355782_m1*), *каспазы 3* (*Hs00263337_m1*), *TNFα* (*Hs00174128_m1*), *MMP9* (*Hs00234579_m1*), *катепсина K* (*Hs00166156_m1*), *TGFβ1* (*Hs99999918_m1*) и *RUNX2* (*Hs00231692_m1*), *циклина*, *CCND1* (*Hs00233365_m1*), транспортера глюкозы, *Glut1*, *SLC2A1* (*Hs00197884_m1*), пируват киназы, *PKM2* (*Hs00987255_m1*), фактора, индуцируемого гипоксией, *HIF1α* (*Hs00936368_m1*), малатдегидрогеназы, *MDH2* (*Hs00938918_m1*), пируваткарбоксилазы, *PC* (*Hs00559398_m1*), как описано ранее [23]. В-актин использовали в качестве эндогенного контроля. При постановке ОТ ПЦР в реальном времени при каждом определении экспрессии каждого гена на планшет вносится кДНК 16 контрольных лиц и кДНК больных РА, поэтому экспрессия в контроле исследовалась при каждом определении экспрессии [23].

Исследование клинических, иммунологических и молекулярно-биологических показателей проводили до начала терапии МТ и через 24 мес.

Статистический анализ. Данные количественных экспериментов представлены как медиана — Ме [25-й; 75-й перцентили]. Анализ выполняли в двух повторностях. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica (версия 6.0 StatSoft). Для статистической обработки результатов использовали тесты Манна–Уитни и Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Характеристика больных РА. Ранее нами была представлена подробная характеристика этой группы больных РА [24]. Сравнение исходных клинических и иммунологических показателей у больных РА, достигших ремиссии, и у пациентов с сохраняющейся умеренной или высокой ак-

тивностью заболевания, не выявило статистически значимых различий (см. таблицу).

Ассоциация экспрессии генов с активностью заболевания до и после терапии. Для анализа ассоциации экспрессии генов с активностью заболевания больные РА были разделены на подгруппы с высокой ($DAS28 > 5,1$), умеренной ($3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$) активностью заболевания и ремиссией ($DAS28 < 2,6$) до и после терапии МТ (рис. 1). Оказалось, что до терапии больные РА с высокой активностью заболевания имели более высокую экспрессию всех исследованных генов по сравнению с контролем. У больных с умеренной активностью экспрессия большинства исследованных генов до терапии также оказалась выше, чем у здоровых лиц, тогда как экспрессия генов *p21*, *ULK1* и *каспазы 3* существенно не отличалась от их экспрессии в контроле.

После терапии экспрессия большинства исследованных генов продолжала оставаться более высокой, чем у здоровых лиц (см. рис. 1). Так, подгруппа больных, у которых сохранялась высокая активность заболевания, имела значительно более высокую экспрессию всех исследованных генов по сравнению со здоровыми лицами. В подгруппах больных с умеренной активностью заболевания и пациентов, достигших ремиссии, экспрессия *TNFα* и *mTOR* снизилась до нормы. Кроме того, в подгруппе больных с умеренной активностью РА экспрессия генов *p21*, *каспазы 3* и *RUNX2* после терапии была сравнима с таковой в контроле. Напротив, экспрессия генов *ULK1*, *p21*, *каспазы 3*, *MMP9*, *катепсина K*, *TGFβ1* и *RUNX2* у пациентов, достигших ремиссии, оказалась выше, чем у здоровых лиц.

Анализ исходной (до терапии) экспрессии исследованных генов в подгруппах больных РА, разделенных в зависимости от активности заболевания после терапии МТ, показал, что пациенты, достигшие ремиссии или умеренной активности заболевания, имели более высокую исходную (до терапии) экспрессию всех исследованных генов по сравнению со здоровыми лицами (рис. 2). При этом наблюдалась тенденция к более высокому уровню экспрессии у больных, достигших ремиссии, по сравнению с пациентами, у которых отмечалась умеренная активность РА.

Напротив, при сохранении высокой активности заболевания после терапии исходная (до терапии) экспрес-

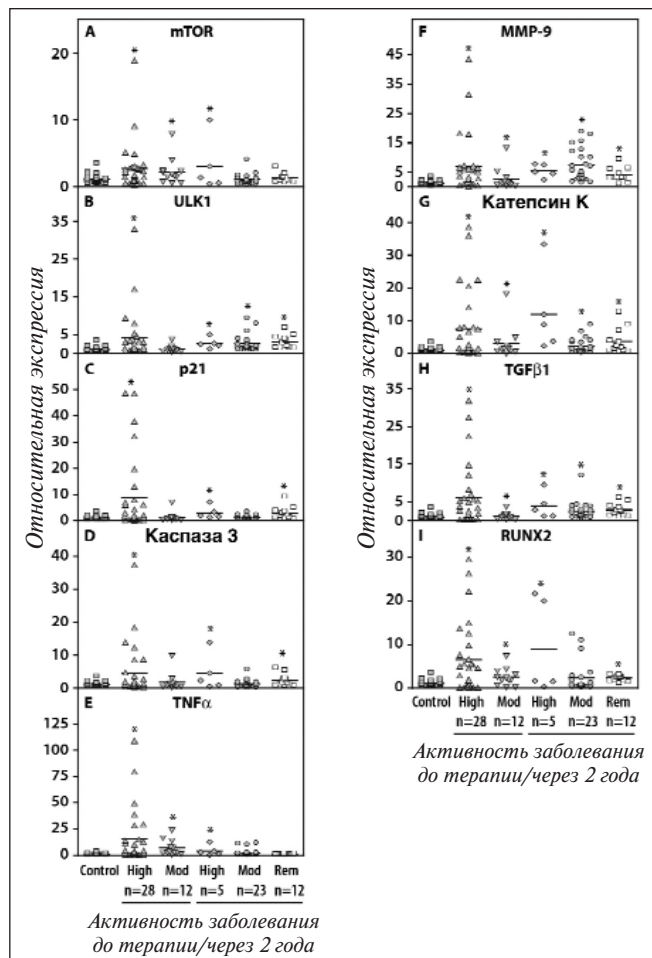


Рис. 1. Относительная экспрессия генов *mTOR* (A), *ULK1* (B), *p21* (C), каспазы 3 (D), *TNFα* (E), *MMP9* (F), катепсина K (G), *TGFβ1* (H) и *RUNX2* (I) по отношению к β-актину в крови больных РА (n=40) по сравнению со здоровыми лицами (n=26), измеренная до и после терапии МТ в ПЦР реального времени. Здесь и на рис. 2: больные разделены на подгруппы в соответствии с активностью заболевания (DAS28): высокая (H) – $DAS28 > 5,1$; умеренная (M) – $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$; ремиссия (R) – $DAS28 < 2,6$. Звездочками обозначены статистически значимые различия по сравнению с контролем (K)

сия генов *mTOR*, *ULK1* и катепсина K оказалась сравнима с таковой в контроле. Экспрессия *MMP9* и *TNFα* превышала показатели контроля, а исходная экспрессия *p21*, каспазы 3, *TGFβ1* и *RUNX2* была значительно ниже, чем у здоровых лиц. Следовательно, низкая экспрессия данных генов может служить предиктором нечувствительности к МТ.

Особенности энергетического метаболизма у больных РА. Поскольку исходная (до терапии) экспрессия исследуемых генов у больных с умеренной активностью заболевания или достигших ремиссии после терапии выше, чем у здоровых лиц, анализ экспрессии перечисленных генов не позволил идентифицировать больных РА, которые достигнут ремиссии. Ввиду того, что развитие РА, возможно, связано с дефицитом энергии, обусловленным высокими энергетическими затратами для обеспечения активированного состояния иммунной системы [19], мы предпола-

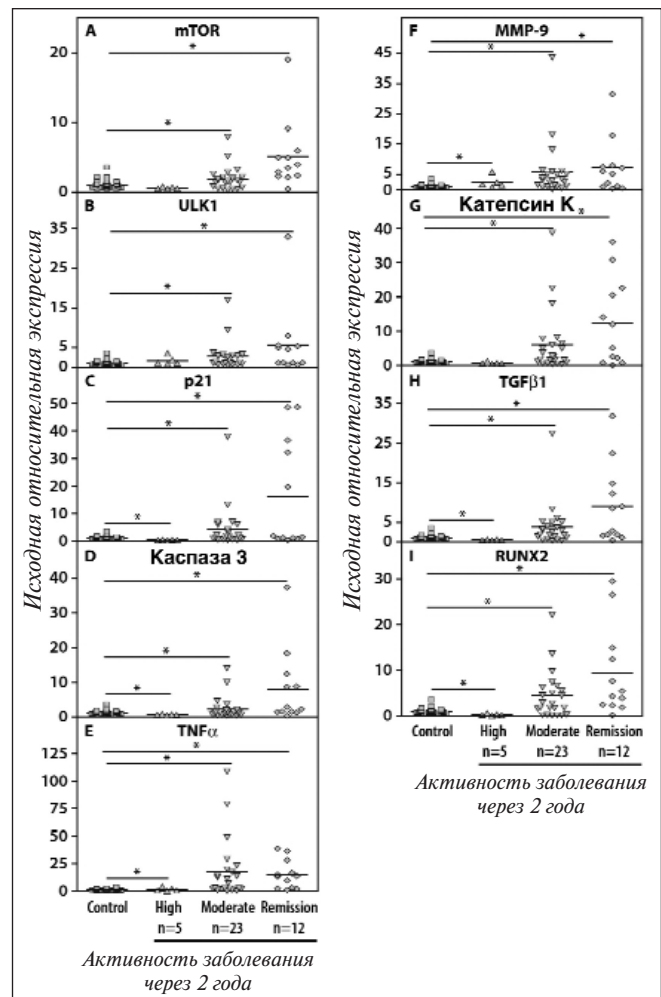


Рис. 2. Исходная (до терапии) относительная экспрессия генов *mTOR* (A), *ULK1* (B), *p21* (C), каспазы 3 (D), *TNFα* (E), *MMP9* (F), катепсина K (G), *TGFβ1* (H) и *RUNX2* (I) по отношению к β-актину в крови больных РА (n=40) по сравнению со здоровыми лицами (n=26), измеренная в ПЦР реального времени

жили, что достижение ремиссии у больных РА может быть связано с более высокой эффективностью их энергетического метаболизма.

Действительно, анализ экспрессии генов гликолитического пути получения энергии *Glut1* и *PKM* показал, что больные, достигшие ремиссии, имели значительно более высокие уровни исходной экспрессии этих генов по сравнению с остальными пациентами с РА (рис. 3). Напротив, исходная экспрессия гена ЦТК (*MDH2*) и гена, ответственного за глюконеогенез (*PC*), оказалась сравнимой в обеих подгруппах.

Анализ экспрессии регуляторов гликолиза *HIF1α*, *mTOR* и циклина *CD1* была повышена в группе больных, достигших ремиссии, по сравнению со здоровыми лицами. При этом различия с контролем были статистически значимы для генов *mTOR* и *CD1* (см. рис. 3). Более того, экспрессия гена *CD1* оказалась статистически значимо ниже, чем у

здоровых лиц, при сохранении высокой или умеренной активности заболевания после терапии. Следовательно, по исходной экспрессии гена циклина *CD1* в крови можно идентифицировать больных РА, которые достигнут ремиссии при условии, что они не получали ранее МТ.

Обсуждение. Поскольку применение лекарств часто сопряжено со значительными неблагоприятными последствиями, необходимо по возможности избегать их назначения тем пациентам, которые не могут ответить на данную терапию. Поэтому нужна точная и персонализированная стратегия для прогнозирования ответа на терапию и достижения ремиссии до начала лечения [25].

Существуют разные определения ремиссии при РА. Хотя эксперты ACR и EULAR (European League Against Rheumatism) подвергают сомнению оценку ремиссии по индексу DAS28 и считают более приемлемым использование индексов SDAI и CDAI [26], недавние исследования показали, что, несмотря на ремиссию, подтвержденную по индексу CDAI, «выключенные» В-клетки памяти при их стимулировании в культуре клеток способны продуцировать АЦЦП (предиктор неблагоприятного прогноза) с активностью, сравнимой с таковой В-лимфоцитов пациентов с активным заболеванием [27]. В связи с этим в данном исследовании достижение ремиссии у больных РА, ранее не получавших МТ, оценивалось по индексу DAS28.

У больных, достигших ремиссии или умеренной активности заболевания, уменьшение экспрессии *TNF α* , опосредующего развитие воспаления, сопровождается снижением активности заболевания по DAS28. При этом исходная экспрессия *TNF α* у больных, достигших ремиссии, оказалась выше, чем у пациентов, не ответивших на лечение. Более высокие уровни исходной (до терапии) экспрессии провоспалительных цитокинов ранее также наблюдались у больных РА, у которых терапия антиревматическими препаратами была эффективна [28].

Значительно более низкая базальная экспрессия генов *p21*, *каспазы 3*, *TGF β 1* и *RUNX2* по сравнению с таковой у здоровых лиц (контроль) при сохранении высокой активности заболевания после терапии свидетельствует о низкой эффективности апоптоза и ослаблении процессов регенерации ткани, свойственных больным РА [29, 30].

В то же время сохранение повышенной экспрессии ряда генов у больных, достигших ремиссии после терапии МТ, по сравнению со здоровыми лицами подтверждает результаты предыдущих исследований, которые показали, что в пе-

риод ремиссии заболевание не излечивается и сохраняется возможность обострения [31].

Значительное превышение уровня экспрессии генов, ответственных за гликолитический путь получения энергии у больных РА, достигших ремиссии, по сравнению с остальными пациентами, указывает на то, что они способны активировать аэробный гликолиз и пролиферацию, свойственную здоровым Т-лимфоцитам [17]. Об этом свидетельствует более высокая экспрессия генов *Glut1*, *PKM*, *mTOR*, *CD1* и *Hif1 α* , тогда как активность генов ЦТК (*MDH2*) и глюконеогенеза (*PC*) была сопоставима с соответствующими показателями у пациентов с персистирующей активностью заболевания. Следовательно, у больных, резистентных к терапии, наблюдается дефицит энергетических субстратов, как в случае анергии лимфоцитов [21].

Особый интерес представляет базальная экспрессия гена *CD1*. Хотя классической функцией циклина D1 является регуляция клеточного цикла [32], при которой он обеспечивает продвижение из G1- в S-фазу путем связывания и активации Cdk4/6, циклин D1 также влияет на многие клеточные метаболические процессы. В частности, CD1 способен активировать и/или репрессировать экспрессию многих генов [33]. Так, повышение экспрессии CD1 ведет к подавлению глюконеогенеза [34] и функции митохондрий (окислительное фосфорилирование) путем блокирования ассоциации белка анионного канала, зависящего от напряжения (VDAC), с гексокиназой 2, что снижает доступ АДФ к внутренней мембране митохондрий [35]. Кроме того, ранее было показано, что активация гена *CD1* стимулирует поглощение глюкозы и гликолиз в присутствии кислорода (эффект Варбурга — аэробный гликолиз) [36].

В клинической практике определение базальной (до терапии) экспрессии гена *CD1* может быть использовано для прогнозирования ремиссии у больных РА, ранее не получавших МТ, поскольку она оказалась значительно выше, чем в контроле, у больных РА, достигших ремиссии, и ниже нормы у остальных больных и здоровых лиц.

Выводы. Таким образом, наши исследования показали, что более высокая активность заболевания у больных РА, ранее не получавших МТ, ассоциируется с более высокой экспрессией всех исследованных генов как до, так и после терапии. При этом у больных, достигших ремиссии, исходная (до терапии) экспрессия генов была наиболее высокой. Это сопровождается активацией гликолитического пути генерации энергии. Исходная экспрессия гена

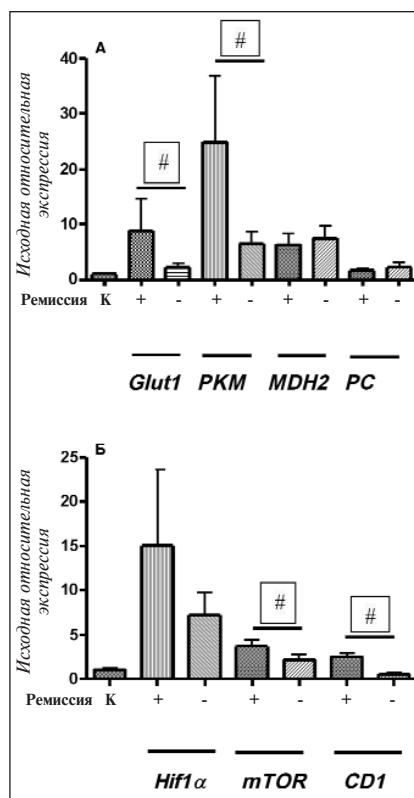


Рис. 3. Исходная (до терапии) относительная экспрессия генов *Glut1*, *PKM*, *MDH2*, *PC* (А) и *Hif1 α* , *mTOR*, *CD1* (Б) по отношению к β -актину в крови больных РА, достигших ремиссии (+) после терапии МТ ($n=12$), или с сохранившейся (-) высокой или умеренной активностью заболевания ($n=28$) по сравнению со здоровыми лицами (контроль, К; $n=26$), измеренная в ПЦР реального времени. # — статистически значимые различия между группами больных

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CD1 может служить предиктором достижения ремиссии больными РА, ранее не получавшими МТ, поскольку она оказалась значительно выше, чем в контроле, у пациентов, достигших ремиссии, в отличие от остальных больных, у которых исходная экспрессия этого гена была ниже, чем у здоровых лиц. Ввиду малочисленности обследо-

ванной выборки для подтверждения полученных результатов необходимо аналогичное исследование с большим количеством пациентов.

Работа осуществлена при финансовой поддержке РФФИ (проект №12-04-00038а).

ЛИТЕРАТУРА

- Espinoza F, Fabre S, Pers YM. Remission-induction therapies for early rheumatoid arthritis: evidence to date and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016 Aug;8(4):107-18. doi: 10.1177/1759720X16654476. Epub 2016 Jun 13.
- Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jul; 48(7):1771-4.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
- Ma MH, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):91-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep331. Epub 2009 Nov 16.
- Gossec L, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jun; 63(6):675-80.
- Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):914-21. doi: 10.1136/ard.2008.092254. Epub 2008 Jul 28.
- Meeuwisse CM, van der Linden MP, Rullmann TA, et al. Identification of CXCL13 as a marker for rheumatoid arthritis outcome using an in silico model of the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum*. 2011 May;63(5): 1265-73. doi: 10.1002/art.30273.
- Greisen SR, Schelde KK, Rasmussen TK, et al. CXCL13 predicts disease activity in early rheumatoid arthritis and could be an indicator of the therapeutic 'window of opportunity'. *Arthritis Res Ther*. 2014 Sep 24; 16(5):434. doi: 10.1186/s13075-014-0434-z.
- Kuan WP, Tam LS, Wong CK, et al. CXCL 9 and CXCL 10 as Sensitive markers of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Feb;37(2): 257-64. doi: 10.3899/jrheum.090769. Epub 2009 Dec 23.
- Ponchel F, Goëb V, Parmar R, et al. An immunological biomarker to predict MTX response in early RA. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov; 73(11):2047-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203566. Epub 2013 Aug 29.
- Tsuzaka K, Itami Y, Takeuchi T, et al. ADAMTS5 is a biomarker for prediction of response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Jul;37(7):1454-60. doi: 10.3899/jrheum.091285. Epub 2010 Jun 1.
- Gonzalez-Alvaro I, Ortiz AM, Tomero EG, et al. Baseline serum RANKL levels may serve to predict remission in rheumatoid arthritis patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec;66(12): 1675-8. Epub 2007 Jul 31.
- Emery P, Gabay C, Kraan M, et al. Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2007 Jul;27(9):793-806. Epub 2007 May 16.
- Kuuliala A, Leirisalo-Repo M, Möttönen T, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor predicts early remission in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with a single disease-modifying antirheumatic drug. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Mar-Apr; 23(2):243-6.
- Cooper DL, Martin SG, Robinson JI, et al. FcγRIIIa expression on monocytes in rheumatoid arthritis: role in immune-complex stimulated TNF production and non-response to methotrexate therapy. *PLoS One*. 2012;7(1):e28918. doi: 10.1371/journal.pone.0028918. Epub 2012 Jan 3.
- Daien CI, Morel J. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine. *Mediators Inflamm*. 2014;2014: 386148. doi: 10.1155/2014/386148. Epub 2014 Jan 12.
- Gaber T, Strehl C, Sawitzki B, et al. Cellular energy metabolism in T-lymphocytes. *Int Rev Immunol*. 2015 Jan;34(1): 34-49. doi: 10.3109/08830185.2014.956358. Epub 2014 Sep 26.
- Michalek RD, Gerriets VA, Jacobs SR, et al. Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4+ T cell subsets. *J Immunol*. 2011 Mar 15;186(6): 3299-303. doi: 10.4049/jimmunol.1003613. Epub 2011 Feb 11.
- Straub RH. Interaction of the endocrine system with inflammation: a function of energy and volume regulation. *Arthritis Res Ther*. 2014 Feb 13;16(1):203. doi: 10.1186/ar4484.
- Verbist KC, Wang R, Green DR. T cell metabolism and the immune response. *Semin Immunol*. 2012 Dec;24(6):399-404. doi: 10.1016/j.smim.2012.12.006. Epub 2013 Jan 11.
- Crespo J, Sun H, Welling TH, et al. T cell anergy, exhaustion, senescence, and stemness in the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol*. 2013 Apr;25(2):214-21. doi: 10.1016/j.coi.2012.12.003. Epub 2013 Jan 6.
- Четина ЕВ, Демидова НВ, Каратеев ДЕ и др. Ассоциация экспрессии генов в крови больных ревматоидным артритом с клиническими и лабораторными показателями до и после терапии метотрексатом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):155-63. [Chetina EV, Demidova NV, Karateev DE, et al. Association of blood gene expressions in rheumatoid arthritis patients with clinical and laboratory parameters before and after methotrexate therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):155-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-155-163
- Tchetina EV, Poole AR, EM Zaitseva, 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.
- Четина ЕВ, Демидова НВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. 2013. Анализ экспрессии генов в крови как дополнительный инструмент мониторинга терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2013; 51(6):654-61. [Chetina EV, Demidova NV, Karateev DE, Nasonov EL. Analysis of gene expression in blood as an additional tool to monitor methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):654-61. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-654-61
- Liu D, Yuan N, Yu G, et al. Can rheumatoid arthritis ever cease to exist: a review of various therapeutic modalities to maintain drug-free remission? *Am J Transl Res*. 2017 Aug 15;9(8):3758-3775. eCollection 2017.
- Felson D. Defining remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71 Suppl 2:i86-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200618.
- Pelzek AJ, Grönnwall C, Rosenthal P, et al. Persistence of Disease-Associated Anti-Citrullinated Protein Antibody-Expressing Memory B Cells in Rheumatoid Arthritis in

- Clinical Remission. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jun;69(6):1176-1186. doi: 10.1002/art.40053. Epub 2017 May 3.
28. Tchetaia EV, Markova GA. The clinical utility of gene expression examination in rheumatology. *Mediterranean J Rheumatol.* 2017;28(3):18-28.
29. Hohensinner PJ, Goronzy JJ, Weyand CM. Targets of immune regeneration in rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc.* 2014 Apr; 89(4):563-75. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.020.
30. Makrygiannakis D, Catrina AI. Apoptosis as a mechanism of action of tumor necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2012 Apr;39(4):679-85. doi: 10.3899/jrheum.110974. Epub 2012 Mar 15.
31. Knowlton N, Jiang K, Frank MB, et al. The meaning of clinical remission in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: gene expression profiling in peripheral blood mononuclear cells identifies distinct disease states. *Arthritis Rheum.* 2009 Mar;60(3): 892-900. doi: 10.1002/art.24298.
32. Fu M, Wang C, Li Z, et al. Minireview: Cyclin D1: normal and abnormal functions. *Endocrinology.* 2004 Dec;145(12):5439-47. Epub 2004 Aug 26.
33. Sakamaki T, Casimiro MC, Ju X, et al. Cyclin D1 determines mitochondrial function in vivo. *Mol Cell Biol.* 2006 Jul;26(14):5449-69.
34. Lee Y, Dominy JE, Choi YJ, et al. Cyclin D1-Cdk4 controls glucose metabolism independently of cell cycle progression. *Nature.* 2014 Jun 26;510(7506):547-51. doi: 10.1038/nature13267. Epub 2014 May 25.
35. Tchakarska G, Roussel M, Troussard X, et al. Cyclin D1 inhibits mitochondrial activity in B cells. *Cancer Res.* 2011 Mar 1;71(5): 1690-9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2564. Epub 2011 Feb 22.
36. Hydbring P, Malumbres M, Sicinski P. Non-canonical functions of cell cycle cyclins and cyclin-dependent kinases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016 May;17(5):280-92. doi: 10.1038/nrm.2016.27. Epub 2016 Apr 1.

Поступила 20.03.2019

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.

Ассоциация показателей активности анкилозирующего спондилита в русской популяции пациентов с rs7574865-полиморфизмом гена STAT4

Крылов М.Ю., Старкова А.С., Самаркина Е.Ю., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.

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

Семейные и близнецовые исследования показали наследственную природу анкилозирующего спондилита (АС), в основе которой лежит сильная ассоциация с лейкоцитарным антигеном HLA-B27. Однако только у 1–5% носителей HLA-B27 развивается АС, что указывает на существование других генетических маркеров, участвующих в формировании предрасположенности к этому заболеванию. В ряде ассоциативных и полногеномных исследований убедительно подтверждена роль гена STAT4. Этот ген кодирует белок — сигнальный преобразователь и активатор транскрипции (STAT-белок), который является фактором предрасположенности к развитию многих аутоиммунных заболеваний. Исследований, изучавших связь между STAT4-полиморфизмами с предрасположенностью к АС, не так много, и в русской популяции они отсутствуют.

Цель исследования — изучение возможной ассоциации rs7574865 полиморфизма гена STAT4 с предрасположенностью к АС и активностью данного заболевания, определяемой по индексам BASDAI и ASDAS в русской популяции больных.

Пациенты и методы. Исследована когорта из 203 индивидов, включая 100 пациентов с АС (79 мужчин и 21 женщина) и 103 здоровых волонтеров (контроль). Оценивали возраст, пол, длительность и особенности дебюта АС, СОЭ и уровень СРБ. Активность заболевания определяли по BASDAI (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score).

Результаты и обсуждение. Показана достоверная связь между полиморфизмом гена STAT4 и уровнями СРБ и BASDAI и ASDAS_{CRP}. Носители генотипа ТТ имели достоверно более высокие средние показатели активности по сравнению с носителями генотипов GG ($p=0,001$) и GT ($p=0,005$) для СРБ, BASDAI ($p=0,0001$ и $p=0,009$ соответственно) и ASDAS_{CRP} ($p=0,009$ и $p=0,001$ соответственно). Высокая активность заболевания (BASDAI >4 и ASDAS_{CRP} >3,5) также была ассоциирована с высокой частотой аллеля Т ($p=0,046$ и $p=0,004$ соответственно). Значение rs7574865 полиморфизма гена STAT4 в патогенезе аутоиммунных заболеваний подтверждает исследование, в котором показано, что аллель Т rs7574865 гена STAT4 усиливает mРНК транскрипцию и экспрессию белка. Итальянские авторы показали связь минорного rs7574865 аллеля Т с высоким риском развития артрита. Ранее нами была установлена связь аллеля Т с предрасположенностью к диффузной форме системной склеродермии, интерстициальному поражению легких, а также с повышенным уровнем антител к топоизомеразе I.

Выводы. В настоящем исследовании мы впервые показали достоверную ассоциацию полиморфизма rs7574865 гена STAT4 с основными показателями активности АС — уровнем СРБ, BASDAI и ASDAS_{CRP}. Изученный полиморфизм может являться новым генетическим маркером прогноза тяжести АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; ген STAT4; rs7574865-полиморфизм; С-реактивный белок; индексы активности BASDAI, ASDAS.

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов; mekry@yandex.ru

Для ссылки: Крылов МЮ, Старкова АС, Самаркина ЕЮ и др. Ассоциация показателей активности анкилозирующего спондилита в русской популяции пациентов с rs7574865 полиморфизмом гена STAT4. Современная ревматология. 2019;13(2):55–60.

Association of ankylosing spondylitis activity indicators in a Russian population of patients with STAT4 rs7574865 gene polymorphism

Krylov M. Yu., Starkova A. S., Samarkina E. Yu., Dubinina T. V., Erdes Sh. F.

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

Family and twin studies have shown that ankylosing spondylitis (AS) has a hereditary nature that is based on a strong association with the leukocyte antigen HLA-B27. However, only 1–5% of HLA-B27 carriers develop AS, which indicates that there are other genetic markers involved in the formation of a predisposition to this disease. A number of genome-wide association studies have convincingly confirmed the role of the STAT4 gene. This gene encodes the protein — the signal transducer and activator of transcription (STAT) protein, which is a predisposing factor for the development of many autoimmune diseases. There are not so many studies of the relationship of STAT4 polymorphisms to the predisposition to AS, and there are no these studies regarding the Russian population.

Objective: to study whether there is a possible association of STAT4 rs7574865 gene polymorphism with the predisposition to AS and to assess the activity of this disease using BASDAI and ASDAS scores in the Russian patient population.

Patients and methods. A cohort of 203 individuals, including 100 patients (79 men and 21 women) with AS, and 103 healthy volunteers (a control group) was surveyed. Age, gender, duration, and specific features of AS onset, ESR, and CRP levels were assessed. BASDAI and ASDAS scores were calculated to evaluate disease activity.

Results and discussion. There was a significant relationship between *STAT4* polymorphism and C-reactive protein (CRP) levels and BASDAI and ASDAS-CRP scores. The TT genotype carriers had significantly higher mean activity indices compared to the GG ($p=0.001$) and GT ($p=0.005$) genotype carriers for CRP, BASDAI ($p=0.0001$ and $p=0.009$, respectively) and ASDAS-CRP ($p=0.009$ and $p=0.001$, respectively). High disease activity (BASDAI >4 and ASDAS-CRP >3.5) was also associated with the high frequency of the T allele ($p=0.046$ and $p=0.004$, respectively). The value of *STAT4* rs7574865 gene polymorphism in the pathogenesis of autoimmune diseases is confirmed by a study in which the T allele in *STAT4* rs7574865 enhances mRNA transcription and protein expression. Italian authors have shown that there is a relationship between the minor T allele of rs7574865 and the high risk of arthritis. We have previously established a relationship between the T allele and the predisposition to diffuse systemic scleroderma, interstitial lung damage, and elevated anti-topoisomerase I antibody levels.

Conclusion. The present study has shown for the first time a significant association of *STAT4* rs7574865 polymorphism with the main AS activity indicators: CRP levels, BASDAI and ASDAS-CRP scores. The studied polymorphism may be a new genetic marker for predicting the severity of AS.

Keywords: ankylosing spondylitis; *STAT4* gene; rs7574865 polymorphism; C-reactive protein; activity indices BASDAI, ASDAS.

Contact: Mikhail Yuryevich Krylov; mekry@yandex.ru

For reference: Krylov MYu, Starkova AS, Samarkina EYu, et al. Association of ankylosing spondylitis activity indicators in a Russian population of patients with *STAT4* rs7574865 gene polymorphism. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):55–60.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-55-60

Ключевые положения:

1. Ген *STAT4* участвует в формировании предрасположенности к анкилозирующему спондилиту (АС).

2. Установлена ассоциация аллеля rs7574865 Т-полиморфизма гена *STAT4* с активностью АС: уровнем СРБ, индексами BASDAI (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS_{CRP} (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score).

3. Аллель rs7574865 Т является фактором риска активности и тяжести заболевания.

АС — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Заболевание проявляется воспалительной болью в спине (ВБС) и скованностью, которые могут приводить к выраженным функциональным нарушениям и ухудшению качества жизни. Частота АС в европейской популяции составляет 0,55%, в российской — 0,1%. АС редко встречается у африканцев и японцев. Заболевание чаще наблюдается у мужчин, соотношение мужчин и женщин — примерно 3:1 [2, 3], но, судя по последним данным, может приближаться к 2:1 и даже 1:1 при ранних формах [4].

Семейные и близнецовые исследования показали явную наследственную природу АС и его сильную ассоциацию с лейкоцитарным антигеном HLA-B27 [5]. В то же время только у 1–5% носителей HLA-B27 развивается АС [6, 7], что указывает на существование других генетических маркеров, участвующих в формировании предрасположенности к этому заболеванию [8].

Сигнальные преобразователи и активаторы транскрипции (STAT-белки) являются потенциальными факторами, которые индуцируют транскрипцию своих генов-мишеней путем распознавания специфических консенсусных ДНК-последовательностей. Среди 6 описанных белков STAT наиболее интересен STAT4. Ген *STAT4* картирован на хромосо-

ме 2q33 и экспрессируется в активированных периферических моноцитах крови, макрофагах и дендритных клетках в участках воспаления [9]. STAT4 передает сигналы, индуцируемые интерлейкином (ИЛ) 12, ИЛ23, и интерфероном- γ (ИФН γ), которые являются ключевыми цитокинами в развитии аутоиммунных заболеваний [10, 11]. Помимо этого, STAT4 играет основную роль в дифференциации и пролиферации Т-хелперов (Th)1 и Th17 [11]. Ряд ассоциативных и полногеномных исследований убедительно подтвердили роль гена *STAT4* как фактора предрасположенности к развитию аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит (РА), синдром Шёгрена, системная склеродермия [12–16]. Отсюда вытекает, что *STAT4* ген также может играть важную роль в патогенезе АС. Ранее опубликованные данные, касающиеся rs7574865-полиморфизма *STAT4* гена, показали повышенный риск развития разнообразных комплексных аутоиммунных заболеваний, таких как РА, в разных этнических популяциях [17–19]. Полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* представляет собой однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), связанный с заменой основания гуанина на тимин (G→T), функциональное значение которого остается неясным. В 3-м интроне гена *STAT4* обнаружено несколько ОНП, находящихся в неравновесном сцеплении с rs7574865, для которых подтверждено участие в регуляторных процессах [20].

Исследования связи полиморфизмов *STAT4* с предрасположенностью к АС и фенотипами, определяющими активность заболевания, немногочисленны [21, 22], и в русской популяции такие работы не проводились.

Цель настоящего исследования — анализ ассоциации полиморфизма rs7574865 (G→T) гена *STAT4* с предрасположенностью к АС и активностью заболевания, определяемой по уровню СРБ в сыворотке, индексам BASDAI и ASDAS, в русской популяции больных.

Пациенты и методы. Исследована мультиэтническая когорта из 100 пациентов с АС (68 славян, 23 кавказца, 9 представителей других этносов), среди которых было 79 мужчин

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

и 21 женщина (соотношение 4:1), находившихся на лечении в клинике НИИР им. В. А. Насоновой с 2016 по 2017 г. Все пациенты были позитивны по HLA-B27, средний возраст составлял $39,6 \pm 10,9$ года, средняя длительность заболевания — $241,7 \pm 113,7$ нед. В контрольную группу включено 103 здоровых неродственных субъекта (персонал института), сопоставимых по полу и возрасту, без признаков спондилоартрита и других хронических воспалительных заболеваний. Диагноз АС соответствовал модифицированным Нью-Йоркским критериям [23]. Оценивали возраст, пол, длительность и особенности дебюта АС, СОЭ и уровень СРБ. Для оценки активности заболевания использовали индексы BASDAI и ASDAS. СОЭ определяли по Вестергрену, СРБ — высокочувствительным иммунонефелометрическим методом.

Исследование было одобрено этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой, информированное согласие получено от всех больных.

Генотипирование rs7574865-полиморфизма гена STAT4. У всех участников при поступлении в клинику были взяты образцы венозной крови. У 100 больных и 103 неродственных здоровых лиц была выделена ДНК из свежих или замороженных образцов крови с помощью коммерческого набора «ГС-генетика» («ДНК Технология», Москва). Полиморфизм rs7574865 гена STAT4 изучен с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени. Дизайн праймеров и меченых зондов, их синтез и условия амплификации были разработаны «ЗАО СИНТОЛ» (Москва). 5% образцов ДНК пациентов, которые были случайным образом выбраны и повторно генотипированы, показали 100% конкордантность результатов.

Статистический анализ. Клинические фенотипы были представлены как дихотомические вариabельности.

Нормальные распределения сравнивали, используя анализ дисперсии ANOVA post hoc или t-тест Стьюдента, и представляли как средние $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Корреляционная связь между уровнем СРБ и категориальными клиническими вариabельностями была изучена с помощью параметрического метода Пирсона. Уровень $p < 0,05$ считали статистически значимым. При малых значениях вариabельностей применяли двусторонний критерий Фишера. Различия в распределении частот генотипов между больными и контролем оценивали с помощью таблицы сопряжения 2×2 с использованием критерия χ^2 . Для анализа данных применяли пакет программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc, Tulsa, USA).

Результаты. Характеристика больных АС представлена в табл. 1. Соотношение мужчин и женщин в нашей выборке составляло 4:1 и отличалось от соответствующего показателя в европейских популяциях больных АС. Возраст и длительность заболевания находились в пределах средних значений, наблюдаемых в Европе.

Частота генотипов и аллелей rs7574865-полиморфизма гена STAT4. Распределение частоты генотипов и аллелей гена STAT4 в контроле и в группе больных АС и представлено в табл. 2.

Таблица 1. Характеристика больных АС

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n	79/21
Возраст, годы, $M \pm \delta$	$39,6 \pm 10,9$
Длительность заболевания, нед, $M \pm \delta$	$241,7 \pm 113,7$
Начало заболевания, n (%): с ВБС с внеаксиального артрита	53 (53) 47 (47)
СИ, n (%): III стадия IV стадия	39 (39) 61 (61)
BASDAI, $M \pm \delta$	$5,2 \pm 2,2$
ASDAS _{срб} , $M \pm \delta$	$3,6 \pm 1,6$
СОЭ мм/ч, $M \pm \delta$	$25,2 \pm 25,5$
СРБ мг/л, $M \pm \delta$	$34,9 \pm 47,7$

Примечание. СИ — сакроилиит.

Таблица 2. Распределение частоты генотипов и аллелей гена STAT4, n (%)

Группа обследованных	Генотип GG	Генотип GT	Генотип TT	Аллель G	Аллель T	p
Контрольная	65 (63,1)	34 (33,0)	4 (3,9)	164 (79,6)	42 (20,4)	0,073
Больные АС	51 (51,0)	42 (42,0)	7 (7,0)	144 (72,0)	56 (28,0)	

Таблица 3. Ассоциация полиморфизма STAT4 G/T с дебютом заболевания, n (%)

Клинический фенотип дебюта	Генотип GG	Генотип GT	Генотип TT	p
Группа А (n=53)	30 (56,6)	17 (32,1)	6 (11,3)	0,033
Группа Б (n=47)	21 (44,7)	25 (53,2)	1 (2,1)	

Распределение частоты генотипов в группах контроля и пациентов находилось в согласии с законом Харди–Вайнберга. Частота аллеля Т у пациентов с АС была повышена по сравнению с контролем, однако различия не достигали статистической значимости (28,0 и 20,4%, соответственно; $p = 0,073$).

Корреляционный анализ. Корреляционный анализ Пирсона показал наличие отрицательной связи полиморфизма STAT4 G/T с ВБС в дебюте заболевания ($r = -0,270$; $p = 0,007$).

Распределение частоты генотипов полиморфизма STAT4 G/T в зависимости от дебюта АС. Выявлена достоверная связь между полиморфизмом STAT4 и особенностью дебюта АС (табл. 3). Пациенты, у которых первым симптомом была ВБС (группа А), имели достоверно более низкую частоту генотипа GT по сравнению пациентами группы Б, у которых ВБС не была первым симптомом АС ($p = 0,033$). Не выявлено связи между полиморфизмом STAT4 и дебютом заболевания, когда первым симптомом АС был внеаксиальный артрит.

Распределение частоты генотипов полиморфизма STAT4 G/T в зависимости уровня лабораторных и клинических показателей активности АС. При АС важными показателями активности являются СОЭ и СРБ. Наши исследования про-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 4. Ассоциация полиморфизма *STAT4* G/T с показателями активности заболевания, $M \pm \delta$

Клинический фенотип	GG ¹	Генотип GT ²	TT ³	p
СОЭ, мм/ч	20,2±23,7	29,4±27,6	36,8±18,5	H/з
СРБ, мг/мл	20,5±30,8	45,8±52,1	74,7±81,8	$p^{3-1} = 0,001$ $p^{3-2} = 0,005$
BASDAI	4,5±2,0	5,5±2,2	7,8±0,9	$p^{3-1} = 0,0001$ $p^{3-2} = 0,009$
ASDAS _{срб}	3,2±1,4	3,7±1,5	5,5±1,7	$p^{3-1} = 0,009$ $p^{3-2} = 0,0001$

Примечание. H/з — незначимо.

Таблица 5. Распределение частоты полиморфизма *STAT4* G/T у пациентов с АС в зависимости от степени активности по BASDAI и ASDAS_{срб}, n (%)

Активность АС	GG	Генотип GT	TT	Частота Т-аллеля	p
Активность по BASDAI:					
умеренная ≤4	18 (64,3)	10 (35,7)	0	10 (17,8)	0,046
высокая >4	33 (45,8)	32 (44,4)	7 (9,7)	46 (31,9)	
Активность по ASDAS _{срб} :					
умеренная ≤3,5	32 (61,1)	20 (38,9)	0	20 (19,2)	0,004
высокая >3,5	19 (39,6)	22 (45,8)	7 (14,6)	36 (37,5)	

демонстрировали достоверную связь между полиморфизмом *STAT4* и уровнем СРБ у пациентов с АС (табл. 4). Носители генотипа ТТ имели достоверно более высокий уровень СРБ (74,7±81,8 мг/л) по сравнению с носителями генотипов GG (20,5±30,8 мг/л; $p=0,001$) и GT (45,8±52,1 мг/л; $p=0,005$).

Частота генотипа ТТ была связана со значениями BASDAI и ASDAS_{срб}. BASDAI у носителей генотипа ТТ (см. табл. 4) был значимо более высоким, чем у имевших генотипы GG и GT (7,8±0,9; 4,5±2,0 и 5,5±2,2; $p=0,0001$ и $p=0,009$ соответственно). Носители ТТ-генотипа имели также значимо более высокий индекс ASDAS_{срб} (5,5±1,7; 3,2±1,4 и 3,7±1,5; $p=0,009$ и $p=0,0001$ соответственно).

Распределение частоты генотипов полиморфизма *STAT4* в группах пациентов с высокой и низкой активностью по BASDAI. Для оценки влияния изучаемого полиморфизма на клиническую активность АС по BASDAI все пациенты были разделены на группы с низкой (BASDAI ≤4; $n=28$) и высокой (BASDAI >4; $n=72$) активностью (табл. 5). Частота минорного Т-аллеля в группе с высокой активностью АС была значимо выше, чем в группе с низкой активностью (31,9 и 17,8% соответственно; $p=0,046$). Аналогичное распределение пациентов по ASDAS_{срб} на группу с умеренной (ASDAS_{срб} ≤3,5; $n=52$) и высокой (ASDAS_{срб} >3,5; $n=48$) активностью также показало значимо повышенную частоту минорного аллеля в группе с высокой активностью (37,5 и 19,2% соответственно; $p=0,004$).

Не выявлено значимых различий по возрасту между носителями изученных генотипов полиморфизма *STAT4*. Не установлено связи данного полиморфизма с длительностью заболевания, стадией СИ и СОЭ.

Таким образом, настоящее исследование показало: повышенную частоту мутантного аллеля Т у пациентов с АС; наличие связи между полиморфизмом гена *STAT4* и дебютом заболевания; ассоциацию частоты аллеля Т

rs7574865 гена *STAT4* с высокой активностью АС.

Обсуждение. В патогенезе АС участвуют генетические, средовые и демографические факторы, однако генетический фон индивида остается главной детерминантой при этом заболевании. Эти данные получили подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях, в которых было доказано участие гена *STAT4* в развитии многих аутоиммунных заболеваний [15–19]. *STAT4* является важной сигнальной молекулой для ИЛ12, ИЛ23 и ИФН γ , которые играют основную роль в их патогенезе [11]. У *STAT4*-дефицитных мышей был обнаружен нарушенный иммунитет [24]. *STAT4* имеет важнейшее значение для функционирования клеток врожденного и адаптивного иммунитета.

Наши данные не подтвердили наличия значимой ассоциации полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с предрасположенностью к АС ($p=0,073$). В исследованиях, проведенных в кита-

тайской популяции с целью выявления связи полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с предрасположенностью к АС, получены неоднозначные результаты [21, 22]. Одна группа авторов обнаружила связь полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с предрасположенностью к АС [21] и показала, что Т-аллель ассоциирован с повышенным риском АС (аллель Т по сравнению с аллелем G: отношение шансов, ОШ 1,48; 95% доверительный интервал, ДИ 1,22–1,79; $p<0,0001$) в доминантной модели (GT + ТТ-генотипы были также ассоциированы с риском развития АС; ОШ 1,56), но в рецессивной модели ТТ-генотип не был связан с предрасположенностью к АС. Другая группа китайских исследователей при изучении четырех полиморфизмов гена *STAT4* (rs3077; rs9277535; rs7453920 и rs7574865) у 400 пациентов с АС и 379 контрольных субъектов не нашла достоверных различий в частоте аллелей изученных полиморфизмов между больными АС и здоровым контролем [22]. Значение rs7574865 полиморфизма гена *STAT4* в патогенезе аутоиммунных заболеваний подтверждает другое исследование [25]. Авторы показали, что Т-аллель rs7574865 гена *STAT4* усиливает mPHK-транскрипцию и экспрессию белка. Наличие одной копии Т-аллеля связано с повышенными уровнями mPHK. У пациентов с генотипом ТТ выявлен более высокий уровень белка *STAT4*, чем у пациентов с генотипом GG. Носители не менее одного Т-аллеля rs7574865 характеризуются сниженным уровнем ИЛ6 по сравнению с GG-гомозиготами. Эти данные подтверждают, что присутствие rs7574865 Т-аллеля повышает *STAT4* mPHK-транскрипцию и экспрессию белка, что может приводить к усилению сигнала молекул семейства *STAT4*.

В литературе мы не обнаружили исследований, посвященных изучению связи полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с активностью АС. В работе итальянских коллег такая связь установлена для раннего артрита [26]. Авторы показа-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ли ассоциацию минорного rs7574865 T-аллеля с высоким риском развития артрита. Генотип TT rs7574865-полиморфизма соотносился с повышенной активностью заболевания (по DAS28) по сравнению с генотипом GG ($p=0,044$). Ранее нами было показано, что данный полиморфизм гена *STAT4* связан с клиническими и серологическими фенотипами системной склеродермии [16]. Была установлена ассоциация rs7574865 T-аллеля с предрасположенностью к диффузной форме системной склеродермии, интерстициальному поражению легких, а также с повышенным уровнем антител к топоизомеразе I.

Выводы. В нашем исследовании впервые выявлена достоверная ассоциация полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с основными признаками активности АС — значениями СРБ, BASDAI и ASDAS_{срб}. Изученный полиморфизм может являться новым генетическим маркером тяжести АС.

Важным ограничением настоящего исследования является относительно небольшая группа пациентов, что затрудняет интерпретацию связи между *STAT4*-полиморфизмом и предрасположенностью к АС. Необходимы дальнейшие исследования в разных этнических популяциях и с большими выборками пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдеc ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
2. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010 Feb;42(2):123-7. doi: 10.1038/ng.513. Epub 2010 Jan 10.
3. Эрдеc ШФ, Дубинина ТВ, Абдулганиева ДЭ и др. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА2. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):10-4. [Erdes ShF, Dubinina TV, Abdulganieva DE, et al. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis in real practice in Russia: results of the cross-sectional non-interventional trial EPICA2. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1S):10-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-10-14.
4. Эрдеc ШФ, Румянцева ДГ, Смирнов АВ. Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакроилиита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):461-5. [Erdes ShF, Rumyantseva DG, Smirnov AV. Evaluation of the progression of axial spondyloarthritis in the early stages of the disease in real clinical practice: the possibilities of using the summary score of radiographic sacroiliitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):461-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-461-465
5. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*. 1997 Oct;40(10):1823-8. doi: 10.1002/1529-0131(199710)40:10<1823::AID-ART15>3.0.CO;2-1
6. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet*. 1973 Apr 28;1(7809):904-7.
7. Khan MA, Ball EJ. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Sep;16(4):675-90.
8. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Nov;59(11):883-6. doi: 10.1136/ard.59.11.883
9. Frucht DM, Aringer M, Galon J, et al. Stat4 is expressed in activated peripheral blood monocytes, dendritic cells, and macrophages at sites of Th1-mediated inflammation. *J Immunol*. 2000 May 1;164(9):4659-64. doi: 10.4049/jimmunol.164.9.4659
10. Mathur AN, Chang HC, Zisoulis DG, et al. Stat3 and Stat4 direct development of IL-17-secreting Th cells. *J Immunol*. 2007 Apr 15;178(8):4901-7. doi: 10.4049/jimmunol.178.8.4901
11. Watford WT, Hissong BD, Bream JH, et al. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol Rev*. 2004 Dec;202:139-56. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00211.x
12. Harley JB, Alarcon-Riquelme ME, Criswell LA, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet*. 2008 Feb;40(2):204-10. doi: 10.1038/ng.81. Epub 2008 Jan 20.
13. Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, et al. Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):1940-6. doi: 10.1002/art.23494.
14. Korman BD, Alba MI, Le JM, et al. Variant form of STAT4 is associated with primary Sjögren's syndrome. *Genes Immun*. 2008 Apr;9(3):267-70. doi: 10.1038/gene.2008.1. Epub 2008 Feb 14.
15. Zhao Y, Liu X, Liu X, et al. Association of STAT4 gene polymorphism with increased susceptibility of rheumatoid arthritis in a northern Chinese Han subpopulation. *Int J Rheum Dis*. 2013 Apr;16(2):178-84. doi: 10.1111/1756-185X.12093.
16. Крылов МЮ, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Влияние полиморфизма rs7574865 (G/T) гена *STAT4* на риск развития клинических и иммунологических фенотипов системной склеродермии в русской популяции больных: результаты пилотного исследования. Терапевтический архив. 2017;89(5):20-5. [Krylov MYu, Anan'eva LP, Koneva OA, et al. Effect of rs7574865 (G/T) gene *STAT4* polymorphism on the risk of clinical and immunological phenotypes of systemic scleroderma in the Russian patient population: results of a pilot study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(5):20-5. (In Russ.)].
17. Mohamed RH, Pasha HF, El-Shahawy EE. Influence of TRAF1/C5 and STAT4 genes polymorphisms on susceptibility and severity of rheumatoid arthritis in Egyptian population. *Cell Immunol*. 2012;273(1):67-72. doi: 10.1016/j.cellimm.2011.11.005. Epub 2011 Dec 4.
18. Zervou MI, Sidiropoulos P, Petraki E, et al. Association of a TRAF1 and a STAT4 gene polymorphism with increased risk for rheumatoid arthritis in a genetically homogeneous population. *Hum Immunol*. 2008 Sep;69(9):567-71. doi: 10.1016/j.humimm.2008.06.006. Epub 2008 Jul 14.
19. Orozco G, Alizadeh BZ, Delgado-Vega AM, et al. Association of STAT4 with rheumatoid arthritis: a replication study in three European populations. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):1974-80. doi: 10.1002/art.23549.
20. Sigurdsson S, Nordmark G, Garnier S, et al. A risk haplotype of STAT4 for systemic lupus erythematosus is over-expressed, correlates with anti-dsDNA and shows additive effects with two risk alleles of IRF5. *Hum Mol Genet*. 2008 Sep 15;17(18):2868-76. doi: 10.1093/hmg/ddn184. Epub 2008 Jun 25.
21. Liu Z, Zhang P, Dong J. Genetic variants of STAT4 are associated with ankylosing spondylitis susceptibility and severity in a Chinese Han population. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Dec 15;7(12):5877-81. eCollection 2014.

22. Liu X, Yang B, Li L, et al. Association of HLA-DP/DQ and STAT4 polymorphisms with ankylosing spondylitis in Southwest China. *Int Immunopharmacol*. 2016 Oct; 39:10-15. doi: 10.1016/j.intimp.2016.06.033. Epub 2016 Jul 7.
23. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8.
24. Nguyen KB1, Watford WT, Salomon R, et al. Critical Role for STAT4 Activation by Type 1 Interferons in the Interferon- γ Response to Viral Infection. *Science*. 2002 Sep 20;297(5589):2063-6.
25. Lamana A, Lopez-Santalla M, Castillo-Gonzales R, et al. The Minor Allele of rs7574865 in the STAT4 Gene Is Associated with Increased mRNA and Protein Expression. *PLoS One*. 2015 Nov 16;10(11):e0142683. doi: 10.1371/journal.pone.0142683. eCollection 2015.
26. Lamana A, Balsa A, Rueda B, et al. The TT Genotype of the STAT4 rs7574865 Polymorphism is Associated with High Disease Activity and Disability in Patients with Early Arthritis. *PLoS One*. 2012;7(8):e43661. doi: 10.1371/journal.pone.0043661. Epub 2012 Aug 24.

Поступила 8.04.2019

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.

Течение анкилозирующего спондилита на фоне беременности: промежуточные данные проспективного наблюдения

Кричевская О.А., Гандалоева З.М., Демина А.Б., Дубинина Т.В.

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

Анкилозирующий спондилит (АС) чаще дебютирует в конце третьего десятилетия жизни, что соответствует времени вступления в брак и рождения первого ребенка и обуславливает актуальность изучения вопросов взаимодействия АС и беременности.

Цель исследования — описание клинической картины и терапии АС во время беременности, изучение динамики активности АС и функционального статуса больных при гестации.

Пациенты и методы. В исследование включено 19 беременных, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984). Средний возраст — $32,2 \pm 1,1$ года, средний возраст на момент начала АС — $22,6 \pm 3,1$ года, продолжительность болезни — $147 \pm 20,7$ мес. Пациентки посещали врача на 10–11-й, 20–21-й и 31–32-й неделях беременности. Активность АС определяли по индексам BASDAI и ASDAS_{срб}, функциональный статус — по индексам BASFI и BASMI. Для оценки энтезита использовали счет MASES.

Результаты и обсуждение. На момент зачатия 78,9% пациенток имели боль в спине воспалительного ритма, интенсивностью $2,2 \pm 0,4$ по числовой рейтинговой шкале; в течение беременности боль испытывали 95% беременных, интенсивность ее увеличивалась ко II триместру ($4,6 \pm 0,7$) и оставалась на этом уровне в III триместре ($p < 0,05$ между месяцем зачатия и II, III триместрами). К III триместру характер боли изменился: 55,5% пациенток отметили уменьшение боли в покое, 61,1% — усиление боли после физических упражнений.

Частота и выраженность энтезита увеличивались со сроком беременности: счет MASES в III триместре ($2,3 \pm 0,5$) был выше, чем в I ($0,4 \pm 0,22$; $p < 0,05$). Частота внеаксиальных и внескелетных проявлений в ходе гестации не возрастала. Коксит выявлен у 27,8% беременных.

BASDAI возрастал от момента зачатия ($1,7 \pm 0,3$) ко II триместру ($3,3 \pm 0,5$; $p < 0,05$) и оставался на этом уровне в III триместре. При анализе с использованием множественной регрессии предикторами уровня BASDAI в III триместре были значения BASDAI ($R^2 = 0,7$) и боли в спине ($R^2 = 0,9$) на момент зачатия, использование генно-инженерных биологических препаратов за 3 мес до гестации ($R^2 = 0,7$) при их совокупном влиянии. На всем протяжении беременности BASDAI детерминировался совокупностью факторов: выраженностью боли в спине ($\beta = 0,6$) и энтезисах ($\beta = 0,3$), слабости ($\beta = 0,6$). Прирост значений BASDAI к концу I триместра обеспечивался в основном за счет повышения уровня общей слабости (на 68,5%), боли в спине (на 24,1%). Увеличение BASDAI во II триместре происходило за счет усиления выраженности энтезита (на 30,7%), боли в спине (на 27%).

Динамики индекса ASDAS_{срб} не наблюдалось, но имелась тенденция к его повышению во II триместре по сравнению с началом беременности. BASMI значимо не изменялся ($1,3 \pm 0,9$; $1,8 \pm 0,2$; $2,1 \pm 0,3$ соответственно по триместрам). BASFI увеличивался к III триместру ($3,9 \pm 0,7$) по сравнению с I триместром ($1,4 \pm 0,3$; $p < 0,05$). В III триместре это увеличение было обусловлено трудностями при выполнении действий, связанными как с активностью АС, так и с беременностью (наклоны вперед; вопросы 1, 2, 4).

Нестероидные противовоспалительные препараты принимали по триместрам: 31,6; 73,7 и 66,7% беременных. Потребность в глюкокортикоидах во II триместре отмечена у 22% пациенток, в III — у 53%.

Выводы. Клиническая активность АС увеличивается ко II триместру беременности и остается умеренной и высокой до конца гестации. Активность АС на момент зачатия может определять его активность в течение всей беременности. В III триместре у половины больных присоединяется боль в спине механического ритма. Функциональные нарушения увеличиваются со сроком беременности, причем в III триместре это связано как с активностью АС, так и с самой беременностью.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; беременность; активность; BASDAI; BASFI; BASMI.

Контакты: Ольга Аркадьевна Кричевская; o.krichevskaya@mail.ru

Для ссылки: Кричевская ОА, Гандалоева ЗМ, Демина АБ, Дубинина ТВ. Течение анкилозирующего спондилита на фоне беременности: промежуточные данные проспективного наблюдения. Современная ревматология. 2019;12(2):61–72.

The course of ankylosing spondylitis during pregnancy: intermediate data of a prospective follow-up

Krichevskaya O.A., Gandaloeva Z.M., Demina A.B., Dubinina T.V.

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

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The onset of ankylosing spondylitis (AS) more frequently occurs at the end of the third decade of life, which corresponds to the time of marriage and the birth of the first child and determines the relevance of a study of the interaction of AS and pregnancy.

Objective: to describe the clinical presentations of AS and its therapy during pregnancy and to study AS activity dynamics and the patients' functional status during gestation.

Patients and methods. The investigation enrolled 19 pregnant women who met the 1984 modified New York AS criteria. The mean age of the women was 32.2 ± 1.1 years; their mean age at the onset of AS was 22.6 ± 3.1 years; the duration of the disease was 147 ± 20.7 months. The patients visited their physician at 10–11, 20–21, and 31–32 weeks of pregnancy. The investigators determined AS activity by the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and functional status by the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). The Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) was used to assess enthesitis.

Results and discussion. At the time of conception, 78.9% of the patients had inflammatory back pain with an intensity of 2.2 ± 0.4 on a numerical rating scale; during pregnancy, 95% of the pregnant women experienced pain, its intensity increased by the second trimester (4.6 ± 0.7) and remained at this level in the third trimester ($p < 0.05$ between the month of conception and the second and third trimesters). By the third trimester, the nature of the pain changed: 55.5 and 61.1% of the patients reported reduced pain at rest and after exercise, respectively.

The frequency and severity of enthesitis increased with gestational age: the MASES scores were higher in the third trimester (2.3 ± 0.5) than that in the first-trimester (0.4 ± 0.22 ; $p < 0.05$). The frequency of extra-axial and extra-skeletal manifestations did not increase during gestation. Coxitis was detected in 27.8% of the pregnant women.

The BASDAI increased from the time of conception (1.7 ± 0.3) to the second trimester (3.3 ± 0.5 ; $p < 0.05$) and remained at this level in the third trimester. Multiple regression analysis revealed that the predictors of BASDAI levels in the third trimester were BASDAI scores ($R^2 = 0.7$) and back pain ($R^2 = 0.9$) at the time of conception, the use of biological agents 3 months before gestation ($R^2 = 0.7$) with their cumulative impact. Throughout pregnancy, the BASDAI was determined by a set of factors: the severity of pain in the back ($\beta = 0.6$) and entheses ($\beta = 0.3$) and weakness ($\beta = 0.6$). By the end of the first trimester, the increased BASDAI scores were provided mainly by the higher level of general weakness (by 68.5%) and back pain (by 24.1%). In the second trimester, the higher BASDAI was due to the increased severity of enthesitis (by 30.7%) and back pain (by 27%).

There were no changes in ASDAS-C-reactive protein (ASDAS-CRP), but there was its upward tendency in the second trimester as compared with the beginning of pregnancy. The BASMI did not change significantly (1.3 ± 0.9 ; 1.8 ± 0.2 ; 2.1 ± 0.3 , respectively, for trimesters). The BASFI increased by the third trimester (3.9 ± 0.7) versus the first trimester (1.4 ± 0.3 ; $p < 0.05$). In the third trimester, this rise was due to difficulties in performing the actions related to both AS activity and pregnancy (forward bends; questions 1, 2, and 4).

According to the trimesters, 31.6, 73.7, and 66.7% of the pregnant women took nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The need for glucocorticoids was noted in 22% of patients in the second trimester and in 53% in the third trimester.

Conclusion. The clinical activity of AS is increased by the second trimester of pregnancy and remains moderate and high until the end of gestation. The activity of AS at the time of conception can determine the activity of the disease throughout pregnancy. In the third trimester, mechanical back pain becomes concurrent in half of the patients. Functional impairments increase with gestational age, and this is due to both the activity of AS and pregnancy itself in the third trimester.

Keywords: ankylosing spondylitis; pregnancy; activity; BASDAI; BASFI; BASMI.

Contact: Olga Arkadievna Krichvskaya; o.krichvskaya@mail.ru

For reference: Krichvskaya OA, Gandaloeva ZM, Demina AB, Dubinina TV. The course of ankylosing spondylitis during pregnancy: intermediate data of a prospective follow-up. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):61–72.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-61-72

Появление новых методов лечения ревматических заболеваний (РЗ) и улучшение качества жизни больных привели к пересмотру отношения к возможности беременности при РЗ со стороны как медицинских работников, так и самих пациентов. По данным Норвежского медицинского регистра родов [1], в первом десятилетии XXI в. количество родов у женщин с РЗ по сравнению с 70-ми годами прошлого века увеличилось более чем в 4 раза, при этом 32% из 2736 родивших в период с 2000 по 2009 г. страдали спондилоартритами (СПА).

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы СПА, дебютирующее в третьем — четвертом десятилетии жизни. Средний возраст начала болезни у женщин составляет $29,4 \pm 10,6$ года [2], что соответствует времени вступления в брак и рождения первого ребенка и обуславливает актуальность изучения вопросов взаимодействия АС и беременности. Однако на сегодняшний день сведения о течении, предикторах и маркерах усиления активности АС, динамики его отдельных клинических проявлений и функционального статуса больных в ходе гестации недостаточны и противоречивы [3].

Первые исследования, посвященные течению АС при беременности, опубликованы в начале 80-х годов XX в. (до

этого времени АС считался мужской болезнью и описывались лишь отдельные беременные пациентки) и содержали данные об отсутствии влияния гестации на АС [4]. В последующем М. Ostensen и соавт. [5–7] пришли к выводу, что беременность в основном усиливает или не изменяет активность АС, а уменьшение активности заболевания чаще встречается у женщин с периферическим артритом и псориазом.

В настоящее время преобладает мнение, что активность АС, главным образом за счет боли в спине, персистирует во время гестации или увеличивается во II триместре. При этом большая часть работ, посвященных взаимодействию АС и беременности, является ретроспективной, и только в отдельных исследованиях активность АС определяется с помощью соответствующих индексов [8]. Кроме того, сложность интерпретации боли в спине при присоединении во второй половине гестации боли невоспалительного генеза может приводить к неточной оценке активности АС.

Цель исследования — описание клинической картины и терапии АС во время беременности, изучение динамики активности АС и функционального статуса больных при гестации.

Пациенты и методы. На момент написания статьи в исследование для проспективного наблюдения было включено

но 19 беременных, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984). Средний возраст пациенток составил $32,2 \pm 1,1$ года, возраст на момент начала заболевания — $22,6 \pm 3,1$ года, продолжительность болезни — $147,6 \pm 20,7$ мес. Диагноз АС устанавливался в среднем через $78,7 \pm 16,3$ мес от момента появления первых симптомов. Преобладали HLAB27- позитивные пациентки ($n=15$; 78,9%).

Клиническая стадия АС определялась по последним, выполненным перед беременностью, рентгенограммам: развернутая стадия имела у 18 пациенток, поздняя — лишь у 1. Сакроилит II—III стадии определялся у 16 (84,2%) женщин, IV стадии — у 3 (15,8%).

В анамнезе боль в спине воспалительного ритма присутствовала у всех обследованных, периферический артрит — у 8 (42,1%), коксит — у 9 (47,4%), энтезит — у 12 (63,2%), дактилит — у 4 (21,1%), увеит — также у 4 (21,1%).

В месяц зачатия боль в спине имела у 15 (78,9%) женщин, в шейном отделе позвоночника (ШОП) — у 3 (15,8%), в грудном (ГОП) — у 8 (42,1%), в поясничном (ПОП) — у 8 (42,1%), в крестцовом (КОП) — у 9 (47,4%). Средняя интенсивность боли в спине в месяц зачатия составляла $2,2 \pm 0,4$, продолжительность утренней скованности — $16,6 \pm 6,0$ мин, BASDAI — $1,7 \pm 0,3$; артрит был у 2 (10,5%) женщин, энтезит — у 8 (42,1%), дактилит и увеит не выявлены.

В анамнезе нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принимали все пациентки, за 3 мес до зачатия — 11 (57,9%), а на момент зачатия — только 5 (26,3%); 6 женщин в связи с планируемой беременностью отменили самостоятельно НПВП в среднем за $4,9 \pm 3,4$ нед до зачатия. За 3 мес до беременности индекс приема НПВП составлял в среднем $48,3 \pm 7,0$, в то время как в месяц зачатия у продолжавших терапию НПВП он снизился до $30,3 \pm 7,3$. Беременность наступила на фоне приема нимесулида у 1 пациентки, эторикоксиба у 2 и ибупрофена также у 2.

В анамнезе метотрексат назначался 8 женщинам, однако как минимум за 3 мес до зачатия был отменен во всех случаях. В анамнезе, за 3 мес до беременности и в месяц зачатия получали сульфасалазин (СУЛЬФ) — 8 (42,1%), 3 (15,8%) и 2 (10,5%), а генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — 8 (42,1%), 6 (31,6%) и 5 (26,3%) пациенток соответственно. У 3 (15,8%) женщин беременность наступила на фоне терапии инфликсимабом, у 2 (10,5%) — адалимумабом (АДА). После установления факта беременности 4 пациентки отменили ГИБП, 1 продолжила терапию АДА. До беременности никому из обследованных глюкокортикоиды (ГК) не назначались. На момент зачатия лекарственную терапию не получали 10 (52,6%) пациенток.

Сопутствующая патология имела место у 16 (84,2%) беременных: язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки — у 2 (11%), хронический пиелонефрит — у 3 (15,8%), хронический гепатит С — у 1 (5%), узловой зоб без нарушения функции щитовидной железы — у 1 (5,3%), хронический аутоиммунный тиреоидит с медикаментозной компенсацией — у 1 (5,3%), бронхиальная астма — у 1 (5%), миопия средней степени — у 5 (26%). При наступлении беременности значимых клинических проявлений сопутствующих заболеваний не выявлено. Одна пациентка имела множественную патологию сердечно-сосудистой системы: врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки, операция ушивания дефекта межпредсердной перегородки

в 2001 г.), инфекционный эндокардит в 2002 г., острое нарушение мозгового кровообращения в 2000 г., множественную мутацию в генах факторов свертывания крови.

15 (78,9%) пациенток были повторнобеременными, 4 (21,1%) — первобеременными. Первые роды ожидалась у 6 (31,6%) включенных в исследование, вторые и третьи — у 13 (68,4%). Планировали данную беременность 11 (57,9%) женщин, из них только 2 консультировались с ревматологом по вопросам предстоящей беременности.

Визиты проводились на 10–11-й, 20–21-й и 31–32-й неделях беременности, при необходимости чаще. Всем пациенткам выполняли комплексное клиничко-лабораторное обследование.

Оценку активности АС осуществляли по BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS_{crp} (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [9], интенсивности боли в спине — по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ). Опросник BASDAI на момент зачатия заполнялся ретроспективно при 1-м визите. Для оценки энтезитов использовали счет MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [9]. Дополнительно оценивали болезненность в месте прикрепления подошвенного апоневроза к пяточному бугру и области большого вертела бедренной кости. Кокситы определяли по данным УЗИ при шеечно-капсулярном расстоянии (ШКР) >7 мм или асимметрии ШКР $>1,5$ мм. Всем беременным УЗИ тазобедренных суставов проводили в III триместре, при наличии жалоб на боль в области тазобедренных суставов — в I и II триместрах.

Функциональный статус оценивали по BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [9], подвижность в позвоночнике и функцию тазобедренных суставов — с помощью комбинированного метрологического индекса BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [9]. Отдельно измеряли экскурсию грудной клетки (ЭГК).

Исследование было одобрено этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациентки перед включением в исследование подписали информированное согласие.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программ Statistica (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2014), версия 12.5, в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам выполняли с помощью t-критерия Стьюдента либо U-теста Манна–Уитни. При сравнении средних значений количественного нормально распределенного признака в группах, число которых больше 2, применяли параметрический однофакторный анализ вариаций (ANOVA). В случае, когда распределение признака было отлично от нормального, использовали непараметрический анализ вариаций по Краскелу–Уоллису. Выявление зависимостей между переменными проводили путем вычисления значимых коэффициентов корреляции. Для анализа связи между несколькими независимыми переменными и зависимой переменной применяли множественную регрессию. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего (M) $\pm$ стандартного отклонения либо медианы (Me) [25-й; 75-й перцентили].

Результаты. 18 беременностей закончились родами на $37,6 \pm 1,1$ недели беременности. В 1 случае имел место неблагоприятный исход: на 18-й неделе была зарегистрирована

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Характеристика боли в спине и утренней скованности в течение беременности

Показатель	Месяц зачатия (n=19)	I (n=19)	Триместр II (n=18)	III (n=18)
Боль в спине, n (%)	15 (78,9)	18 (94,7)	17 (94,4)	17 (94,4)
Боль в ШОП, n (%)	3 (15,8)	5 (26,3)	6 (33,3)	4 (22,2)
Боль в ГОП, n (%)	8 (42,1)	8 (42,1)	10 (55,5)	10 (55,5)
Боль в ПОП, n (%)	8 (42,1)	10 (52,6)	10 (55,5)	13 (72,2)
Боль в КОП, n (%)	9 (47,3)	7 (36,8)	10 (52,6)	7 (38,8)
Интенсивность боли в спине, ЧРШ (M±δ)	2,2±0,4*, **	3,3±0,6	4,6±0,7	4,7±0,7
Боль в течение дня, n (%)	—	17 (89,5)	16 (88,9)	16 (88,9)
Интенсивность боли в течение дня, ЧРШ (M±δ)	—	2,5±0,4	3,7±0,6	3,6±0,6
Ночная боль, n (%)	—	14 (73,7)	13 (72,2)	15 (83,3)
Интенсивность ночной боли, ЧРШ, Ме [25; 75]	—	2,0 [0,5; 3,5]	4,5 [0,3; 5,6]	3,5 [2; 7,0]
Утренняя скованность, n (%)	10 (52,6)	15 (78,9)	16 (88,8)	15 (83,3)
Длительность утренней скованности, мин, M±δ	16,6±6,0	23,4±7,3	38,1±13,7	31,1±7,7
Уменьшение боли после физических упражнений, n (%)	—	14 (73,7)	15 (83,3)	15 (83,3)

* p<0,05 при сравнении со II триместром; ** p<0,05 при сравнении с III триместром.

неразвивающаяся беременность. Среди осложнений беременности отмечались: ранний токсикоз — у 2 (10,5%) пациенток, угрожающий ранний выкидыш — у 1 (5,3%), угрожающие преждевременные роды — у 1 (5,3%). Естественные роды были у 10 женщин (55,6%), оперативные роды (кесарево сечение) — у 8 (44,4%). Все беременности были одноплодными. Родились 8 мальчиков и 10 девочек. Средняя масса новорожденных составила 3518,9±67,1 г, рост — 51,9±0,5 см, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте — 8,1±0,1, на 5-й минуте — 9,1±0,1. У 1 новорожденного имелись малые аномалии развития сердца (открытое овальное окно, диаметром 3 мм, со сбросом крови слева направо и щелевидный дефект межпредсердной перегородки <1 мм).

В течение беременности у 1 (5,3%) пациентки был выявлен гестационный сахарный диабет, проводилась инсулинотерапия; у 2 (10,5%) — эпизоды обострения хронического пиелонефрита, у 1 (5,3%) — гестационный гипертиреоз.

Характеристика боли в спине и утренней скованности во время беременности

На момент зачатия большинство пациенток (78,9%) имели боль в спине, однако ее интенсивность была слабой или умеренной (2,2±0,4 по ЧРШ) и лишь у 1 больной достигла 5 по ЧРШ. В течение беременности боль в спине беспокоила практически всех женщин (95% во всех триместрах), причем выраженность ее увеличивалась ко II триместру (4,6±0,7) и оставалась на этом уровне в III триместре; интенсивность боли в месяц зачатия была ниже по сравнению с таковой во II и III триместрах беременности (p<0,05). Во II триместре уже 6 (33,3%) беременных оценивали боль по ЧРШ не ниже 5, а на 32-й неделе гестации их количество увеличилось до 9 (50%; табл. 1).

В месяц зачатия пациентки отмечали боль в различных отделах позвоночника (ГОП, ПОП, КОП) с одинаковой ча-

стотой (42–47% в каждом из отделов), боль в ШОП беспокоила только 16% женщин. В первой половине беременности локализация боли в позвоночнике существенно не менялась, при этом во II триместре наблюдалась тенденция к увеличению встречаемости боли во всех отделах позвоночника. Кроме того, обращало на себя внимание увеличение доли пациенток с жалобами на боль в ПОП в III триместре по сравнению с месяцем зачатия (рис. 1).

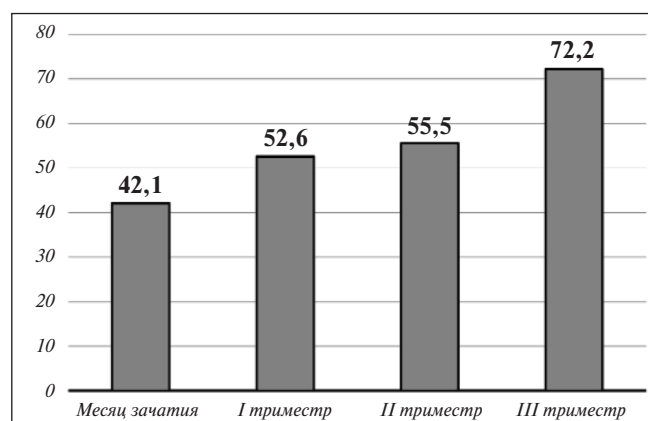


Рис. 1. Встречаемость (в %) боли в ПОП на протяжении беременности

Поскольку данные о самочувствии больных на момент зачатия в большинстве случаев были получены ретроспективно и достоверность ответов пациенток не могла быть проконтролирована, мы исключили из анализа подробную характеристику боли в спине в этот период. Элементы болевого синдрома анализировали только по триместрам беременности. Выраженность ночной боли и боли в спине в течение дня, длительность утренней скованности — параметры, отра-

жающие воспаление и активность АС, — имели четкую тенденцию к увеличению во II триместре беременности и не изменялись в III триместре. Кроме того, выявлялась тенденция к увеличению во II триместре числа женщин, отмечавших уменьшение боли в спине после разминки — показателя, также характеризующего воспалительную боль. Вместе с тем количество пациенток, указавших на присоединение элементов боли механического характера, возрастало по мере увеличения срока беременности и к 32-й неделе гестации составляло более половины включенных в исследование. Так, уменьшение боли в покое в I триместре отметила лишь 1 (5,3%) беременная, а в III триместре — 10 (55,5%); усиление боли к вечеру и/или после физических упражнений и нагрузки — 2 (10,5%) и 11 (61,1%), соответственно (рис. 2).

Энтезит

Количество пациенток с энтезитом увеличивалось в ходе гестации: в I триместре энтезит имелся у 8 (42,1%) беременных, во II триместре — у 11 (57,9%), в III триместре — у 15 (83,3%). Частота выявления случаев энтезита в разные триместры беременности представлена в табл. 2. Наблюда-

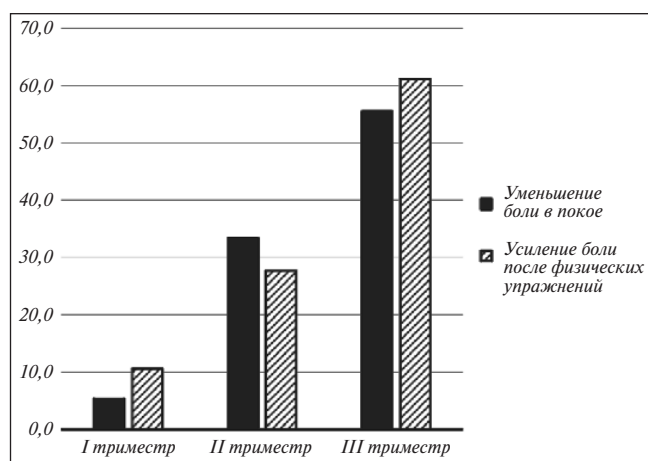


Рис. 2. Встречаемость (в %) элементов механической боли

том числе за 3 мес до гестации, у 2 из них — на момент зачатия. Новых случаев периферического артрита во время беременности не выявлено.

Таблица 2. Частота энтезита различной локализации по триместрам беременности, n (%)

Локализация энтезита	I (n=19)	Триместр II (n=18)	III (n=18)
I грудино-реберное сочленение	0	3 (16,7)	5 (27,8)
VII грудино-реберное сочленение	2 (10,5)	4 (22,2)	5 (27,8)
Гребни подвздошных костей	0	2 (10,5)	1 (5,6)
Задние верхние ости подвздошных костей	2 (10,5)	6 (33,3)	9 (50)
Передние верхние ости подвздошных костей	0	0	0
Остистый отросток V поясничного позвонка	2 (10,5)	5 (27,8)	7 (38,9)
Прикрепление ахиллова сухожилия к пяточной кости	1 (5,3)	0	2 (11,1)
Прикрепление подошвенного апоневроза к пяточной кости	1 (5,3)	1 (5,6)	2 (11,1)
Большой вертел бедренной кости	3 (15,8)	5 (27,8)	10 (55,6)

лась тенденция к увеличению со сроком гестации вовлеченности в воспалительный процесс практически всех групп энтезисов. В III триместре у 56% беременных отмечалась болезненность при пальпации в области грудино-реберных сочленений и большого вертела бедренной кости, у 50% — задневерхних остей подвздошных костей, у 39% — остистого отростка L_v.

Необходимо отметить, что в I триместре беременности число пораженных энтезисов у обследованных было незначительным, средний индекс MASES составлял $0,4 \pm 0,2$, однако он увеличивался со сроком беременности и в III триместре достигал $2,3 \pm 0,5$ ($p < 0,05$ при сравнении I и III триместров; рис. 3).

Другие внеаксиальные и внескелетные проявления АС

Артрит в I триместре беременности имелся у 1 (5,3%) пациентки, во II триместре — у 2 (11%), в III триместре — у 1 (5,3%). У всех пациенток с артритом во время беременности ($n=3$) в анамнезе отмечалось воспаление суставов, в

На боль в тазобедренных суставах в I триместре указали 5 (26,3%) женщин, выраженность боли составила $3,5 \pm 1,6$ по ЧРШ; во II триместре количество беременных с болью в паху увеличилось ($n=13$, 72,2%), при этом интенсивность боли не изменилась ($3,1 \pm 2,3$ по ЧРШ); в III триместре 9 (50%) пациенток жаловались на боль, средняя интенсивность ее была $4,1 \pm 2,9$ по ЧРШ. Связи между выраженностью боли и наличием коксита по данным УЗИ не обнаружено. Была выявлена слабая корреляция ($R=0,2$; $p < 0,05$) между интенсивностью боли в области тазобедренных суставов и УЗИ-признаками энтезопатии.

Коксит по данным УЗИ в I триместре диагностирован у 1 (5,3%) беременной (ШКР 10,5 и 8,9 мм), во II триместре — у 7 (38,9%), однако его выраженность была незначительной. Среднее ШКР у 9 пациенток, которым в связи с жалобами на боль в области тазобедренных суставов было выполнено УЗИ во II триместре, составило $6,9 \pm 0,3$ мм. В III триместре УЗИ проводили всем беременным, среднее ШКР — $6,0 \pm 0,2$ мм, невыраженный коксит (ШКР $7,7 \pm 0,6$ мм) обнаружен у

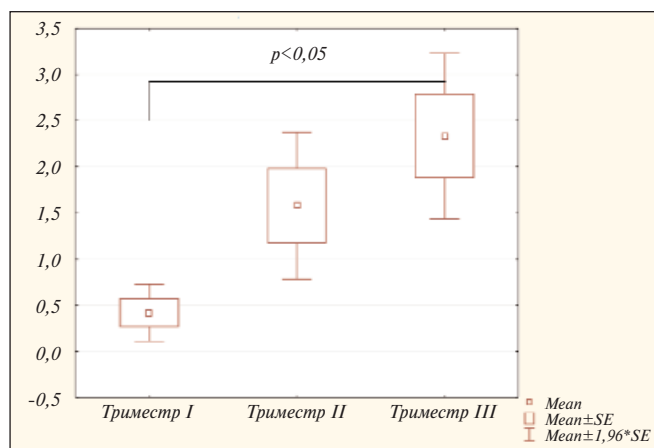


Рис. 3. Индекс MASES

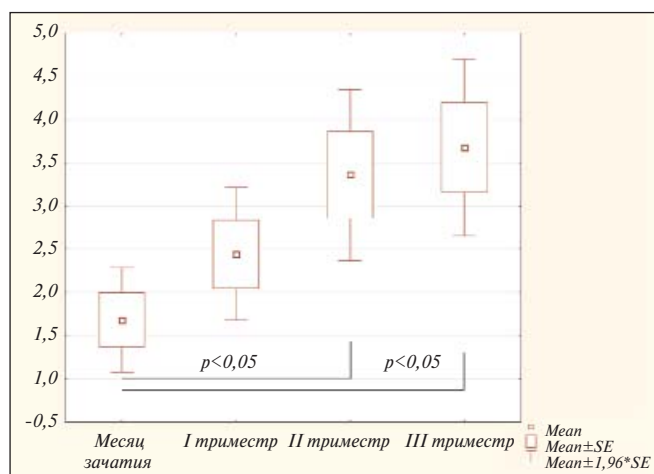


Рис. 5. Динамика BASDAI

5 (27,8%) женщин. У всех пациенток с кокситом в III триместре поражение тазобедренных суставов имело место и в анамнезе.

При наблюдении данной группы беременных ни рецидивы, ни новые случаи дактилита не диагностированы.

Обострение увеита наблюдалось у 1 пациентки во II триместре, что потребовало назначения ГК перорально и интрабульбарно. В ходе гестации впервые выявленных случаев увеита не было.

Активность АС в течение беременности

BASDAI. На момент зачатия низкая активность по BASDAI отмечалась у большинства женщин ($n=12$, 63,2%), умеренная — у 6 (31,6%) и высокая — у 1 (5,3%). Во II триместре беременности низкая активность сохранилась лишь у 4 (22,2%) пациенток, умеренная активность определялась у 7 (38,9%), высокая — у 6 (33,3%), а в I (5,6%) случае была выявлена очень высокая активность АС. В III триместре распределение больных по уровню активности было схоже с таковым во II триместре (рис. 4).

Среднее значение BASDAI увеличивалось от момента зачатия ($1,7 \pm 0,3$) ко II триместру беременности ($3,4 \pm 0,5$; $p < 0,05$) и оставалось на этом уровне в III триместре. Хотя различия по уровню BASDAI выявлены только между месяцем зачатия и II/III триместрами, наблюдалась четкая тен-

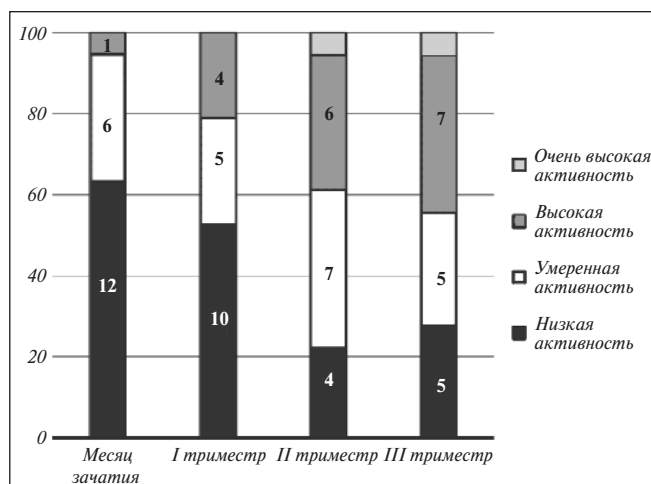


Рис. 4. Уровни активности (в %) АС по BASDAI в течение беременности

денция к усилению активности по BASDAI на протяжении всей первой половины беременности (рис. 5). Выявлена умеренная корреляция индекса BASDAI (гамма-корреляция, $G=0,37$; $p < 0,05$) со сроком беременности.

При разделении пациенток на две группы в зависимости от активности АС на начало беременности (группа 1 — низкая активность, $n=12$; группа 2 — умеренная и высокая активность, $n=7$) значимого изменения значений BASDAI в каждой группе на протяжении гестации не выявлено.

Динамика отдельных компонентов BASDAI в течение гестации представлена в табл. 3. Интенсивность общей слабости увеличивалась от момента зачатия к 10–11-й неделе беременности ($p < 0,05$), различия сохранялись и со II и III триместрами. Выраженность боли в спине во II и III триместрах, боли в энтезисах в III триместре имела четкую тенденцию к усилению по сравнению с месяцем зачатия ($p=0,05$). При сравнении интегрального компонента BASDAI «утренняя скованность» различия в течение беременности не выявлены, хотя имелась тенденция к увеличению значений в III триместре. Однако при анализе отдельных составляющих «утренней скованности» было показано усиление ее выраженности в III триместре по сравнению с месяцем зачатия ($p < 0,05$).

Выявлена корреляция между выраженностью слабости ($G=0,4$), боли в спине ($G=0,3$), боли в энтезисах ($G=0,3$), утренней скованности ($G=0,3$) и сроком беременности ($p < 0,01$ во всех случаях).

Прирост значений BASDAI к концу I триместра по сравнению с месяцем зачатия был связан главным образом с увеличением уровня общей слабости в среднем на 2,1, что составило 68,5% прироста BASDAI, и в меньшей степени с усилением выраженности боли в спине (0,7 и 24,1% соответственно; рис. 6, табл. 4). Прирост значений BASDAI во II триместре по сравнению с I триместром обеспечивался усилением как выраженности неприятных ощущений от прикосновений к участкам тела с повышенной чувствительностью (30,7%), так и боли в спине (27%); увеличение уровня общей слабости практически отсутствовало. Динамики BASDAI в III триместре по сравнению со II триместром не выявлено, однако отмечены разнонаправленные изменения компонентов индекса.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Динамика компонентов BASDAI в течение беременности

Компонент BASDAI	Месяц зачатия	I	Триместр II	III
Слабость	2 [1; 3]*	4 [2; 7]	4 [3; 5]	5 [3,8; 6,3]
Боль в спине	2 [0,75; 4]	3 [1; 4]	4 [3; 6]**	3 [2; 7,3]**
Боль в суставах	1 [0; 2]	0,5 [0; 1]	0 [0; 3,6]	1 [0; 2]
Боль в энтезисах	0 [0; 2,3]	0,5 [0; 0,5]	2 [0; 4,3]	3 [0; 8]**
Утренняя скованность	1 [0; 3,6]	2 [1; 4]	2,5 [1; 5,1]	3,5 [1,5; 6,1]
Выраженность утренней скованности	1 [0; 3,3]***	2 [1; 4]	3 [1; 4,5]	5 [1,8; 7]
Длительность утренней скованности	1 [0; 3]	1,5 [1; 3]	2 [1; 4]	2 [1; 5]

Примечание. Данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили].

* — $p < 0,05$ по сравнению с I, II, III триместрами; ** — $p = 0,05$ по сравнению с месяцем зачатия; *** — $p < 0,05$ по сравнению с III триместром.

При анализе с использованием множественной регрессии было показано, что на всем протяжении беременности значение BASDAI детерминировалось совокупностью факторов при их одновременном учете: выраженностью слабости, боли в спине и энтезисах, при этом вклад двух первых факторов был большим (β -коэффициент — 0,6; 0,6 и 0,3 соответственно; $p < 0,01$ во всех случаях).

Предварительный поиск предикторов активности АС по BASDAI в течение беременности включал в себя уровни BASDAI и боли в спине в месяц зачатия и в I триместре, прием НПВП и ГИБП за 3 мес до беременности, на момент зачатия и в I триместре, факт отмены НПВП за 3 мес до беременности (самостоятельное планирование беременности больными). При построении простой регрессионной модели зависимости BASDAI от каждого из перечисленных факторов связь индекса активности с независимыми переменными была обнаружена ($p < 0,01$ во всех случаях), однако коэффициент детерминации был низким. Можно говорить лишь об умеренном влиянии уровня BASDAI в месяц зачатия на активность в I триместре беременности ($R^2 = 0,53$), а также отмены НПВП за 0–3 мес до беременности на BASDAI во II триместре ($R^2 = 0,6$). Однако при анализе с помощью множественной регрессии для оценки совокупного влияния выбранных факторов на значение BASDAI были выделены главные предикторы: в I триместре — уровни BASDAI на момент зачатия ($R^2 = 0,7$) и боли в спине на момент зачатия ($R^2 = 0,7$); во II триместре — отмена НПВП накануне беременности ($R^2 = 0,8$) и уровень боли в спине на момент зачатия ($R^2 = 0,3$); в III триместре — уровни BASDAI на момент зачатия

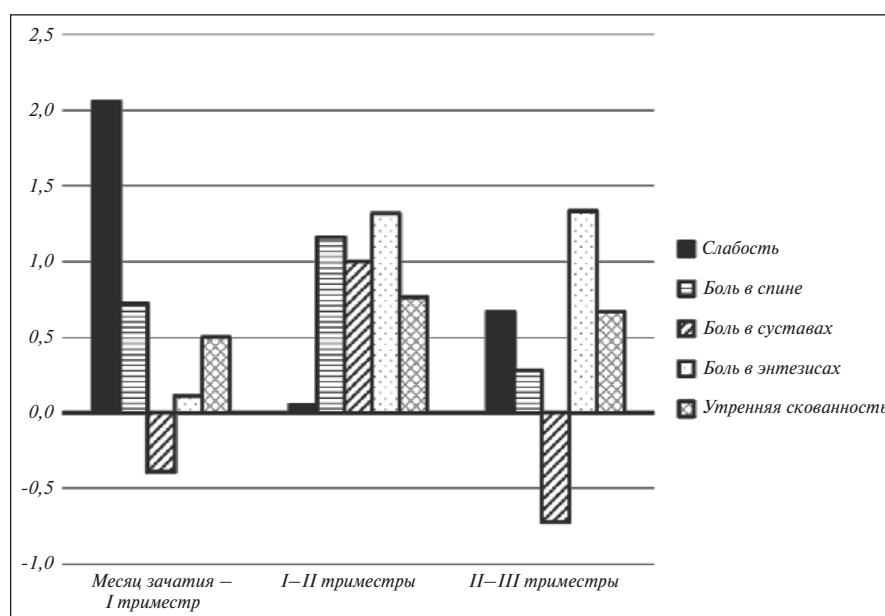


Рис. 6. Изменение отдельных компонентов BASDAI за периоды между визитами

Таблица 4. Вклад (в %) отдельных компонентов в изменение BASDAI

Компонент	Месяц зачатия — I триместр	I–II триместры	II–III триместры
Слабость	68,5	1,2	30,0
Боль в спине	24,1	27,0	12,5
Боль в суставах	-13	23,3	-32,5
Боль в энтезисах	3,7	30,7	60,0
Утренняя скованность	16,7	17,8	30,0

($R^2 = 0,7$), боли в спине на момент зачатия ($R^2 = 0,9$) и прием ГИБП за 3 мес до наступления гестации ($R^2 = 0,7$). Таким образом, на данном этапе исследования можно рассматривать активность по BASDAI и выраженность боли в спине в месяц зачатия в качестве предикторов активности АС на всем протяжении беременности.

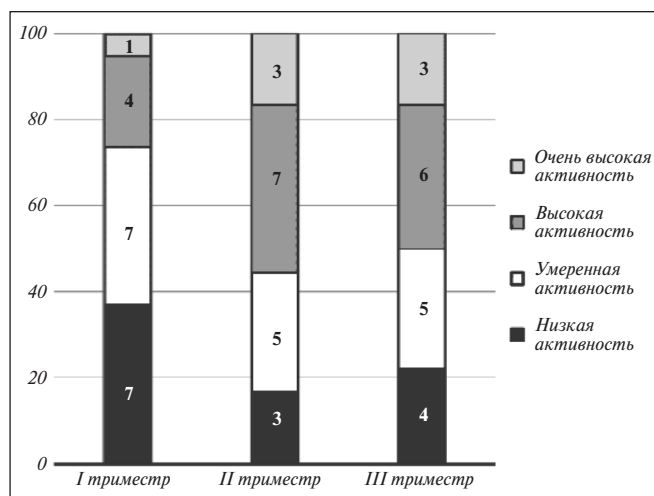


Рис. 7. Уровни активности (в %) АС по ASDAS_{срб} в течение беременности

ASDAS_{срб} и лабораторные показатели активности. При определении активности АС по ASDAS_{срб} количество пациенток с низкой активностью в I триместре составило 37% и было меньше, чем при оценке активности по BASDAI (средний и высокий уровень активности по ASDAS_{срб} сохранялся до конца беременности у большего числа больных, чем при оценке активности по BASDAI). Ко II триместру количество «активных» пациенток увеличилось за счет беременных как с высокой (39%), так и с очень высокой (16%) активностью. В III триместре распределение больных по уровню активности не отличалось от такового в середине гестации (рис. 7).

Значимой динамики индекса ASDAS_{срб} на протяжении беременности не выявлено, однако имелась тенденция к увеличению его средних значений в конце II триместра ($2,3 \pm 0,3$) по сравнению с 10–11-й неделями беременности ($1,7 \pm 0,2$; рис. 8). Корреляции значений ASDAS_{срб} со сроком гестации также не установлено.

В зависимости от уровня ASDAS_{срб} в I триместре пациентки были разделены на две группы (группа 1 — низкая активность, $n=7$; группа 2 — умеренная и высокая активность, $n=12$); значимого изменения активности АС в ходе беременности в каждой группе не наблюдалось.

При проведении регрессионного анализа было показано, что значимое влияние на индекс ASDAS_{срб} оказывал

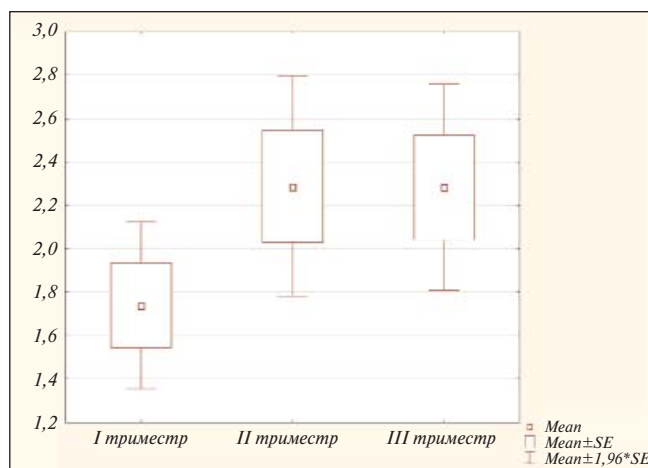


Рис. 8. Динамика индекса ASDAS_{срб}

лишь один фактор — выраженность боли в спине (β -коэффициент — 0,7; $p < 0,01$).

На протяжении гестации наблюдалась тенденция к нарастанию уровня СРБ во II триместре ($9,7 \pm 2,9$ мг/л) по сравнению с I триместром ($6,7 \pm 2,4$ мг/л), однако значимые различия не выявлены ($p > 0,05$). В III триместре уровень СРБ составил $8,4 \pm 2,3$ мг/л и существенно не отличался от предыдущих показателей.

СОЭ повышалась в течение беременности ($20,4 \pm 3,0$; $32,2 \pm 3,5$; $37,8 \pm 4,9$ мм/ч; $p < 0,05$ в I, II и III триместре соответственно), однако, учитывая рост этого показателя при физиологически протекающей беременности, как маркер активности АС он не рассматривался.

Функциональный статус беременных с АС

У большинства пациенток на начало исследования нарушения подвижности позвоночника отсутствовали или были умеренно выраженными (табл. 5). В течение беременности имелась тенденция к ограничению функции осевого скелета, но статистически значимых различий не обнаружено (средние значения индекса BASMI в I, II и III триместре беременности составляли соответственно $1,3 \pm 0,9$; $1,8 \pm 0,2$; $2,1 \pm 0,3$). Уменьшение объема движений в поясничном отделе позвоночника, тазобедренных суставах (максимальное расстояние между медиальными лодыжками), ЭГК в III триместре во многих случаях было связано с излишней осторожностью пациенток при выполнении измерений.

Функциональные нарушения, оцениваемые с помощью BASFI, нарастали с увеличением срока беременности: средние значения индекса в I, II и III триместре беременности составляли соответственно $1,4 \pm 0,3$; $2,4 \pm 0,5$; $3,9 \pm 0,7$ ($p < 0,05$ при сравнении I и III триместров). Сильная корреляция (коэффициент ранговой корреляции Кендалла $\tau \geq 0,75$) между значением BASFI и его составляющими была выявлена: в I триместре — с затруднением при вставании из положе-

Таблица 5. Показатели функции осевого скелета у беременных с АС, $M \pm \delta$

Показатель	Триместр		
	I	II	III
Боковое сгибание в поясничном отделе, см	$19,9 \pm 0,9$	$18,8 \pm 1,2$	$16,8 \pm 1,2$
Расстояние козелок-стена, см	$9,5 \pm 0,1$	$9,6 \pm 0,1$	$9,5 \pm 0,1$
Модифицированный тест Шобера, см	$4,0 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,3$
Максимальное расстояние между медиальными лодыжками, см	$105,3 \pm 2,5$	$97,9 \pm 2,8$	$95,0 \pm 3,4$
Ротация в ШОП, °	$73,5 \pm 3,4$	$73,9 \pm 2,6$	$74,9 \pm 2,2$
ЭГК, см	$4,3 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,4$

ния лежа на спине (вопрос 5; $\tau=0,75$) и стоянием без опоры в течение 10 мин (вопрос 6; $\tau=0,75$); во II триместре — также с затруднением при вставании из положения лежа (вопрос 5; $\tau=0,80$); в III триместре — со сложностями при надевании носков (вопрос 1; $\tau=0,85$), наклоне вперед, чтобы поднять предмет с пола (вопрос 2; $\tau=0,83$), при попытке дотянуться до высоких полок (вопрос 3; $\tau=0,79$), встать со стула без помощи рук (вопрос 4; $\tau=0,83$), а также сохранять активность в течение дня (вопрос 10; $\tau=0,79$).

От триместра к триместру у пациенток наблюдался прирост практически всех компонентов BASFI. При этом во II триместре он был связан в основном с такими параметрами, как затруднения при вставании из положения лежа (прирост 17,3%), стояние без опоры (14,7%), физическая активность (13,7%) — вопросы 5, 6 и 9, а в III триместре — с затруднениями при вставании со стула (15,6%), надевании носков (13,7%) и поднятии предметов с пола (13,4%) — вопросы 4, 1 и 2.

Терапия

НПВП в I триместре принимали 6 (31,6%) беременных, из них 1 — нимесулид в дозе 100 мг/сут, 2 — эторикоксиб 60 и 90 мг/сут и 3 — ибупрофен в средней дозе 466,7±249,4 мг/сут. Во II триместре НПВП получали 14 (73,7%) больных, в III триместре — 12 (66,7%); во всех случаях препаратом выбора был ибупрофен. У всех пациенток ибупрофен был отменен не позднее 32-й недели беременности. Суточная доза ибупрофена и индекс приема НПВП в течение гестации представлены в табл. 6. Значимых различий между

Таблица 6. Терапия НПВП в течение беременности

Показатель	Триместр		
	I	II	III (до 32-й недели)
Индекс приема НПВП	11,1±3,9	23,4±3,5	19,8±1,2
Доза ибупрофена, мг/сут, Ме [25; 75]	400 [200; 400]	800 [400; 1200]	1200 [800; 1200]

этим величинами по триместрам беременности не выявлено, однако индекс приема НПВП в каждом триместре был ниже, чем за 3 мес до беременности ($p<0,05$ во всех случаях), что объясняется ограничением максимальной суточной дозы ибупрофена во время гестации (1200 мг). В III триместре 4 пациентки нерегулярно использовали парацетамол в средней суточной дозе 750±250 мг.

В связи с высокой активностью АС, не контролируемой приемом ибупрофена, во II триместре 4 (22,2%) беременным (в том числе 1 пациентке с обострением увеита) потребовалось пероральное назначение ГК в низких дозах (6,3±2,8 мг/сут в пересчете на преднизолон). В III триместре в связи с сохраняющейся активностью заболевания и отменой НПВП ГК принимали 7 (38,9%) пациенток (7,9±2,1 мг/сут) и еще 3 отказались от терапии ГК, хотя они были назначены врачом. СУЛЬФ на протяжении всей гестации получала 1 пациентка (доза 1,5 г/сут). Во время беременности продолжила терапию АДА 1 пациентка, последнее введение препарата — на 15-й неделе гестации; при плановом УЗИ плода на 18-й неделе была зафиксирована неразвивающаяся беременность. Инициации или возобновления терапии ГИБП во время исследования не было.

Обсуждение. В данной статье представлены промежуточные результаты исследования течения АС при беремен-

ности. Следует отметить, что подобное проспективное исследование с детальным анализом всех клинических проявлений заболевания и функционального статуса пациенток, использованием различных индексов оценки активности АС, изучением проводимой терапии как накануне беременности, так и на ее протяжении выполняется в России впервые. В зарубежной литературе этой теме посвящены единичные сообщения, при этом вопросы корректного определения активности и прогнозирования течения АС во время гестации, а также курации беременных с АС не решены. Учитывая небольшое число наблюдений в нашем исследовании, выводы носят предварительный характер, тем не менее, уже выявлены определенные тенденции.

Представленные нами данные соответствуют мнению большинства авторов о повышении активности АС во II триместре беременности [10–12]: у включенных в анализ беременных активность АС повышалась от момента зачатия к концу II триместра, достигая умеренной и высокой степени по BASDAI и оставаясь на этом уровне в III триместре (значимой динамики индекса ASDAS_{срб} не выявлено, но отмечена тенденция к его увеличению в II триместре). При подробном анализе динамики компонентов BASDAI были показаны значимое усиление интенсивности боли в спине в середине беременности по сравнению с месяцем зачатия и тенденция к нарастанию боли в энтезисах, выраженности и длительности утренней скованности. Прирост значений BASDAI во II триместре по сравнению с I триместром был связан главным образом с ростом интенсивности неприятных ощущений от прикос-

новений к участкам тела с повышенной чувствительностью и боли в спине. Вместе с тем во II триместре имела тенденция к увеличению ночной боли в спине по ЧРШ и уровня СРБ по сравнению с показателями на 10-й неделе беременности. Все это позволяет с большой долей вероятности

говорить о действительном повышении активности АС во II триместре беременности.

Примечательно, что выраженность слабости/утомляемости — единственный компонент BASDAI, который достоверно увеличивался от момента зачатия к концу I триместра. Более того, прирост BASDAI в I триместре почти на 70% был обусловлен усилением общей слабости, при этом во II триместре, характеризующемся повышением активности АС, рост слабости отсутствовал. Можно предположить, что слабость/утомляемость в первые месяцы гестации не является признаком активности основного заболевания, а связана с беременностью.

Интересны данные, полученные при анализе активности АС в III триместре. С одной стороны, активность оставалась умеренной/высокой у большинства пациенток, при этом уровни BASDAI, ASDAS_{срб}, интенсивность боли в спине, в том числе ночной, не изменялись по сравнению со II триместром. С другой стороны, в этот период продолжали нарастать выраженность утренней скованности (компонент BASDAI) и индекс MASES, что привело к появлению значимых различий этих показателей по сравнению с I триместром. Нами выявлена корреляция (хотя и невысокая) между уровнями слабости, боли в спине, боли в энтезисах, выраженностью утренней скованности и сроком беременности.

Манифестации новых внеаксиальных и внескелетных проявлений АС в ходе гестации не наблюдалось. В связи с единичными случаями периферического артрита мы не анализировали отдельно динамику активности у этих пациентов на данном этапе работы.

Как было подчеркнуто выше, большинство авторов, изучавших течение АС на фоне беременности, описывают усиление активности заболевания во II триместре, однако мнения о I и III триместрах противоречивы. K. Ursin и соавт. [11], проанализировав 179 беременностей у 166 женщин с аксиальным СпА, отметили четкие тенденции к повышению активности по BASDAI и уровня боли во II триместре и снижению активности в III триместре.

M. Ostensen и соавт. [10] подробно описали динамику BASDAI на протяжении 10 беременностей у 9 женщин с АС (средний возраст больных и продолжительность АС в этой группе и в нашем исследовании были схожи) и пришли к выводу о волнообразном течении АС при гестации с усилением активности во II триместре. Интенсивность боли в спине и утренней скованности были выше в середине беременности, причем уровень СРБ увеличивался лишь у 40% «активных» больных; в III триместре активность АС уменьшалась, медиана утренней скованности была равна 0. Авторы рассматривают активность АС в I триместре как предиктор персистирования активности болезни в течение всей гестации. Этот вывод соответствует и нашим результатам: в группах с низкой и умеренной/высокой активностью на момент зачатия BASDAI на протяжении беременности значимо не изменялся. Кроме того, уровни BASDAI и боли в спине на момент зачатия в совокупности с другими факторами могут рассматриваться как предикторы активности АС в течение беременности, в том числе в III триместре. Однако в связи с малым количеством наблюдений в нашем исследовании на настоящий момент эти заключения требуют уточнения.

Другие тенденции в динамике клинических проявлений АС выявлены рядом авторов. Так, N.L. Lui и соавт. [12] отметили усиление боли в спине в I и III триместрах у половины из 35 наблюдаемых беременных с АС, при этом интенсивность боли в I триместре увеличивалась сильнее, чем утренней скованность. H. Timur и соавт. [13] продемонстрировали снижение активности АС по ASDAS у 70% из 20 беременных. Несмотря на отсутствие единого мнения по поводу влияния беременности на активность АС и динамику симптомов заболевания на протяжении гестации, авторы солидарны в вопросе о необходимости и сложности определения генеза боли в III триместре, когда возможно присоединение боли механического характера, а маркеры воспаления (утренняя скованность, повышенный уровень СРБ) подчас отсутствуют.

У наших пациенток в III триместре отмечено изменение характера боли в спине: при сохранении ее воспалительного ритма (ночная боль, утренняя скованность, уменьшение боли после разминки у подавляющего большинства женщин) более чем в половине наблюдений отмечалось присоединение элементов механической боли (уменьшение боли в покое — в 56% и усиление боли после физических упражнений — в 61%).

Боль в нижней части спины встречается у 45–75% здоровых беременных, частота и интенсивность боли увеличиваются со сроком гестации [14]. Отдельно выделяют боль в области тазового пояса, локализирующуюся между задним

гребнем подвздошной кости и ягодичной складкой, включая область крестцово-подвздошных суставов, и/или в симфизе [15]. В англоязычной литературе для описания этой боли используется термин «pelvic girdle pain» («боль в области тазового пояса», БТП). БТП присутствует примерно у 20% беременных, причем у 3% из них она носит выраженный характер и требует госпитализации [16, 17]. Причины БТП до конца неясны, среди них обсуждаются гормональные (повышение уровня релаксина, приводящее к расслаблению связочного аппарата таза), биомеханические (изменение осанки, смещение центра тяжести), метаболические (гипокальциемия, гипергликоземия), генетические (женщины, матери или сестры которых испытывали БТП, чаще страдают от подобных симптомов) [18, 19]. Кроме того, факторами риска являются травма таза в анамнезе, боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника в предыдущие беременности, нагрузка на рабочем месте [15]. Хотя многие врачи считают БТП проявлением нормально протекающей беременности, она оказывает негативное влияние на качество жизни женщин, имеет психосоциальные (послеродовая депрессия встречается в 3 раза чаще у женщин, которые испытывали БТП во время беременности) и экономические (80% женщин с БТП становятся временно нетрудоспособными в течение 12–15 нед) последствия [15, 20]. В большинстве случаев БТП носит непостоянный характер, усиливается во время дневной активности и уменьшается во время отдыха. S. Mogino и соавт. [21], обследовав 275 беременных, определили 16 видов движений в повседневной деятельности, которые могут усилить или вызвать боль в нижней части спины у здоровых женщин, среди них сидение, вставание со стула/кровати, переход в лежачее положение, повороты туловища и др., причем по мере увеличения срока беременности движения, провоцирующие боль, меняются. Затруднения при выполнении многих из этих действий оцениваются и BASFI, и неправильная трактовка генеза боли может привести к гипердиагностике функциональных нарушений, связанных с АС.

По нашим данным, функциональный статус беременных с АС в ходе гестации ухудшался, и в III триместре индекс BASFI приближался к 4 (граница выраженных нарушений), что совпадает с результатами K. Ursin и соавт. [11]: у 181 беременной со СпА в III триместре среднее значение BASFI составляло 3,6. Интересно отметить, что у наших пациенток функциональные нарушения во II триместре проявлялись главным образом в ограничении вставания из положения лежа и длительного стояния без опоры, что, наиболее вероятно, было связано с активностью АС. В III триместре изменился характер действий, выполняемых с затруднением, а также увеличилась выраженность затруднений: к ограничениям вставания из положения лежа и сохранения активности в течение дня присоединились сложности с выполнением действий, связанных с наклонами вперед, что было обусловлено самой беременностью.

Переходя к обсуждению терапии при гестации, необходимо отметить, что мы столкнулись с ожидаемым снижением комплаентности у наших пациенток. Традиционные представления о несовместимости приема лекарственных препаратов с беременностью, предыдущий опыт консультирования по вопросам терапии при зачатии и беременности, недостаточная информированность как ревматологов поли-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

клинического звена, так и акушеров-гинекологов в женских консультациях, разнонаправленность рекомендаций врачей различных специальностей заставляли женщин прерывать или редуцировать терапию, несмотря на сохраняющуюся или даже возрастающую активность АС (во II триместре более четверти беременных не следовали рекомендации лечащего врача по поводу приема НПВП). Более того, 9 (47%) больных за 0–3 мес до зачатия отменили НПВП, самостоятельно планируя беременность. По полученным нами предварительным данным, отмена НПВП именно в этот период может являться предиктором активности АС во II триместре беременности. В связи с небольшим числом пациенток, отменивших ГИБП перед беременностью или в месяц зачатия, мы не оценивали отдельно активность АС в течение гестации в этой группе (данный анализ планируется на следующем этапе исследования). Однако, по немногочисленным данным литературы, прекращение терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α в начале беременности рассматривается как фактор риска увеличения активности АС в ходе гестации [22, 23].

Выводы. Таким образом, суммируя первые результаты проспективного наблюдения за течением АС на фоне беременности, можно сделать вывод, что клиническая активность АС увеличивается от момента зачатия к середине гестации и остается умеренной и высокой до конца беременности. Повышение активности, оцениваемой с помощью BASDAI, происходит за счет увеличения слабости, выраженности воспалительной боли в спине и боли в энтезисах. Активность АС на момент зачатия может определять его активность в течение всей беременности. В III триместре у половины беременных присоединяется боль в спине механического ритма.

Набор пациенток в исследование продолжается. На следующем этапе с увеличением числа наблюдений планируется определение оптимального индекса активности АС для беременных, минимизирующего вклад изменений, связанных с нормально протекающей гестацией; продолжатся поиск предикторов активности АС при беременности и изучение особенностей течения АС с различными внеаксиальными и внескелетными проявлениями.

ЛИТЕРАТУРА

- Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, et al. Reproductive trends in females with inflammatory joint disease. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 May 31;16(1):123. doi: 10.1186/s12884-016-0919-7.
- Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Абдулганиева ДЭ и др. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной клинической практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА 2. Научно-практическая ревматология. 2016;54 (Прил 1):10-4. [Erdes ShF, Dubinina TV, Abduganieva DE, et al. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis in real practice in Russia: results of the cross-sectional non-interventional trial EPICA2. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(S1):10-4. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2016-1S-10-14
- 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
- Ostensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum*. 1982 Feb;25(2):140-3 doi:10.1002/art.1780250204
- Ostensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol*. 1992 Oct-Dec;28(3-4):235-7.
- Ostensen M, Husby G. Ankylosing spondylitis and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 1989 May;15(2):241-54.
- Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis — the female aspect. *J Rheumatol*. 1998 Jan;25(1):120-4.
- Giovannopoulou E, Gkadaris G, Kapetanakis S, et al. Ankylosing spondylitis and pregnancy: a literature review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3):162-169. doi: 10.2174/1573397113666170317114857.
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
- Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, et al. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct;63(10):1212-7. doi:10.1136/ard.2003.016881
- Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll J, et al. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis: a prospective multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jun 1;57(6):1064-1071. doi: 10.1093/rheumatology/key047.
- Lui NL, Haroon N, Carty A, et al. Effect of pregnancy on ankylosing spondylitis: a case-control study. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2442-4 doi: 10.3899/jrheum.101174
- Timur H, Tokmak A, T?rkmen GG, et al. Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(15):2470-4. doi: 10.3109/14767058.2015.1089432. Epub 2015 Sep 28.
- Liddle S, Pennick V. Interventions for preventing and treating low-back and pelvic pain during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 30;(9):CD001139. doi: 10.1002/14651858.CD001139.pub4.
- Malmqvist S, Kjaermann I, Andersen K, et al. The association between pelvic girdle pain and sick leave during pregnancy; a retrospective study of a Norwegian population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Oct 5;15:237. doi: 10.1186/s12884-015-0667-0.
- Mahovic D, Laktasic-Zerjavic N, Tudor KI, et al. Pregnancy-related severe pelvic girdle pain caused by unilateral noninfectious sacroiliitis. A case report and literature review. *Z Rheumatol*. 2014 Sep;73(7):665-8. doi: 10.1007/s00393-013-1323-6.
- Keriakos R, Bhatta SR, Morris F, et al. Pelvic girdle pain during pregnancy and puerperium. *J Obstet Gynaecol*. 2011 Oct;31(7):572-80. doi: 10.3109/01443615.2011.598970.
- Verstraete EH, Vanderstraeten G, Parewicz W. Pelvic Girdle Pain during or after Pregnancy: a review of recent evidence and a clinical care path proposal. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013;5(1):33-43.
- Мозговая ЕВ, Кучеренко МА, Гзгзян АМ, Дедуль АГ. Принципы терапии симфизиопатии в третьем триместре беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011;10(2):13-8. [Mozgovaya EV, Kucherenko MA, Gzgzyan AM, Dedul' AG. Principles of therapy of symphysiopathy in the third trimester of pregnancy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2011;10(2):13-8. (In Russ.)].
- Sklempe Kokic I, Ivanisevic M, Uremovic M, et al. Effect of therapeutic exercises on pregnancy-related low back pain and pelvic girdle pain: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2017 Mar 6;49(3):251-257. doi: 10.2340/16501977-2196.

21. Morino S, Ishihara M, Umezaki F, et al. Low back pain and causative movements in pregnancy: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017 Oct 16; 18(1):416. doi: 10.1186/s12891-017-1776-x.
22. 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.
23. Genest G, Spitzer K, Laskin C. Maternal and Fetal Outcomes in a Cohort of Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors throughout Pregnancy [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (suppl 10):1310. <http://acrabstracts.org/abstract/maternal-and-fetal-outcomes-in-a-cohort-of-patients-exposed-to-tumor-necrosis-factor-inhibitors-throughout-pregnancy/>. Accessed April 10, 2018.

Поступила 10.01.2019

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.

Особенности течения анкилозирующего спондилита на разных стадиях у мужчин и женщин

Черенцова И.А., Оттева Э.Н.

КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия
680000, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9

В последние годы выросла заболеваемость анкилозирующим спондилитом (АС), значительно увеличилась доля женщин среди больных АС, что делает актуальным проведение настоящей работы.

Цель исследования — изучение клинико-лабораторных параметров воспалительной активности и функционального статуса у мужчин и женщин с АС на разных стадиях заболевания.

Пациенты и методы. Обследовано 119 пациентов (82 мужчины и 37 женщин) с АС (средний возраст $36,4 \pm 0,9$ года) и 34 пациента (24 мужчины и 10 женщин) с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом (Нр-аксСпА; средний возраст $27,0 \pm 1,6$ года). Для подтверждения диагноза АС применяли модифицированные Нью-Йоркские критерии (1984), Нр-аксСпА — критерии ASAS для аксиального спондилоартрита (2009). Активность заболевания определяли по BASDAI, функциональный статус — по BASFI и BASMI. Для подсчета энтезитов использовали валидированный индекс энтезитов MASES, интенсивность боли за последнюю неделю оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Лабораторное обследование включало определение СОЭ и антигена HLA-B27. Всем пациентам выполняли обзорный снимок костей таза, а пациентам с Нр-аксСпА для выявления сакроилиита — магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Результаты и обсуждение. В обеих группах преобладали мужчины и чаще выявлялось аксиальное поражение (среди больных АС было 68,9% мужчин с поражением крестцово-подвздошных суставов и 53,7% — с вовлечением позвоночника, среди пациентов с Нр-аксСпА — 80,0 и 67,6% соответственно; $p > 0,05$). У большинства пациентов выявлен HLA-B27 антиген (при АС — у 86,6% мужчин и 91,7% женщин, при Нр-аксСпА — у 91,6 и 80,0% соответственно). Увеит чаще наблюдался у женщин с АС (32,4%), реже — у мужчин с АС (17,1%; $p < 0,05$) и Нр-аксСпА (8,3%); у женщин с Нр-аксСпА увеита не отмечалось ($p < 0,001$). Боль по ВАШ при АС была более интенсивной у женщин ($48,1 \pm 3,4$ мм; $p < 0,01$), в группе Нр-аксСпА ее значения у мужчин и женщин были сопоставимы ($p > 0,05$). У женщин на всех стадиях заболевания получены схожие данные по индексам BASDAI и BASFI ($p > 0,05$). Мужчины с Нр-аксСпА имели лучший функциональный статус ($p < 0,01$) при идентичной активности по BASDAI ($p > 0,05$) по сравнению с мужчинами с АС. Индекс BASMI у пациентов с АС независимо от пола был выше, чем при Нр-аксСпА ($p < 0,01$). У женщин с АС и Нр-аксСпА достоверно чаще, чем у мужчин, выявлялась высокая активность по BASDAI (64,9 и 60,0% соответственно; $p < 0,01$). Низкой активности не отмечено ни у одной женщины с Нр-аксСпА. Энтезит как при АС, так и при Нр-аксСпА чаще встречался у женщин (81,0 и 80,0% соответственно; $p < 0,05$).

Выводы. У женщин АС и Нр-аксСпА протекают тяжелее, начиная с ранней стадии, что проявляется более высокой активностью, функциональной недостаточностью, большей частотой внеаксиальных проявлений.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; особенности течения; мужчины; женщины.

Контакты: Ирина Александровна Черенцова; cherencova-irina@mail.ru

Для ссылки: Черенцова ИА, Оттева ЭН. Особенности течения анкилозирующего спондилита на разных стадиях у мужчин и женщин. Современная ревматология. 2019;13(2):73–79.

Features of ankylosing spondylitis at different stages in men and women

Cherentsova I.A., Otteva E.N.

Institute for Advanced Training of Healthcare Professionals, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia
9, Krasnodar St., Khabarovsk 680000

The incidence of ankylosing spondylitis (AS) has recently increased with a substantial rise in the proportion of female patients, making this investigation relevant.

Objective: to investigate the clinical and laboratory parameters of inflammatory activity and functional status in male and female patients with AS at different stages of the disease.

Patients and methods. Examinations were performed in 119 patients (82 men and 37 women) (mean age, 36.4 ± 0.9 years) with AS and 34 patients (24 men and 10 women) (mean age 27.0 ± 1.6 years) with non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA). The investigators used the 1984 modified New York criteria to confirm AS diagnosis and the 2009 ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis. They also determined AS activity by the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and functional status by the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). For the calculation of enthesites, the

validated index Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) was used; pain intensity in the last week was estimated using a visual analogue scale (VAS). Laboratory examination included the determination of ESR and HLA-B27 antigen. All the patients underwent a plain film of the pelvic bones; and patients with nr-axSpA had magnetic resonance imaging for sacroiliitis.

Results and discussion. In both groups, there was a male preponderance and axial lesions were more common (among the patients with AS, there were 68.9% of the men with sacroiliac joint lesions and 53.7% of those with spinal involvement; among the patients with nr-axSpA, there were 80.0 and 67.6 %, respectively; $p>0.05$). The HLA-B27 antigen was detected in the majority of patients with AS (86.6% of men and 91.7% of women) and in those with nr-axSpA (91.6 and 80.0%, respectively). Uveitis was more common in women with AS (32.4%), less common in men with AS (17.1%); ($p<0.05$) and nr-axSpA (8.3%); uveitis was not observed in women with nr-axSpA ($p<0.001$). The pain according to VAS was more intense in women (48.1 ± 3.4 mm; $p<0.01$); in the nr-axSpA group, its values were comparable in men and women ($p>0.05$). The BASDAI and BASFI scores were similar in women at all stages of the disease ($p>0.05$). The men with nr-axSpA had the best functional status ($p<0.01$) with the same BASDAI activity ($p>0.05$) compared with those with AS. The BASMI in patients with AS regardless of gender was higher than in those with nr-axSpA ($p<0.01$). High BASDAI activity was more frequently detected in women with AS and nr-axSpA than in men (64.9 and 60.0%, respectively; $p<0.01$). Low activity was not observed in any woman with nr-axSpA. Enthesitis was more common in women in both AS and nr-axSpA (81.0 and 80.0%, respectively; $p<0.05$).

Conclusion. In women, AS and nr-axSpA are more severe, starting at their early stage, which is manifested by a higher activity, functional failure, and a higher frequency of extra-axial manifestations.

Keywords: ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis; features of the disease course; men; women.

Contact: Irina Aleksandrovna Cherentsova; cherencova-irina@mail.ru

For reference: Cherentsova IA, Otteva EN. Features of ankylosing spondylitis at different stages in men and women. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):73–79.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-73-79

Анкилозирующий спондилит (АС) — ведущее заболевание из группы спондилоартритов (СПА), которое характеризуется хроническим воспалением с обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. В последние годы благодаря появлению инструментов для ранней диагностики АС заболевание выявляется заметно чаще. По данным статистических отчетов Минздрава России за 2015–2016 гг., тенденция к увеличению заболеваемости спондилопатиями прослеживается как в целом по Российской Федерации, так и по отдельным регионам, включая Дальневосточный федеральный округ. В России с 2015 по 2016 г. общая заболеваемость спондилопатиями, главным представителем которых является АС, увеличилась на 4,5 тыс. [2].

Бытовавшее десятилетиями мнение, что АС — мужская болезнь, в настоящее время пересматривается. В большом популяционном когортном исследовании (Северная Америка, 2014 г., $n=25\,000$), показано, что заболеваемость АС с 1995 по 2010 г. значительно выросла: с 6930 до 24 976. Она увеличилась примерно вдвое у мужчин (с 101/100 тыс. до 238/100 тыс.) и более чем втрое у женщин (с 59/100 тыс. в 1995 г. до 190/100 тыс. в 2010 г.). Соотношение мужчин и женщин с течением времени значительно сократилось: с 1,70:1 в 1995 г. до 1,40:1 в 2000 г. ($p<0,0001$), до 1,30:1 в 2005 г. ($p<0,0001$) и до 1,21:1 в 2010 г. ($p<0,0001$) [3].

Одной из причин увеличения заболеваемости АС у женщин, безусловно, является появление критериев ASAS (2009), которые улучшили диагностику заболевания, в том числе на ранней стадии [4]. В проект рабочей классификации АС в 2013 г. была включена нерентгенологическая стадия АС, которая характеризуется отсутствием рентгенологических изменений КПС и вышележащих отделов позвоночника при наличии признаков активного воспаления КПС по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5].

Как показал метаанализ 42 исследований (общее количество включенных пациентов 23 883, из них 32,3% женщины), у женщин СПА диагностировался позже, чем у мужчин: медиана времени от начала заболевания до установления диагноза — соответственно 8,8 [7,4–10,1] и 6,5 [5,6–7,4] года ($p=0,01$), хотя существенных различий в клинической картине между ними не было [6].

Доля женщин с нерентгенологическим аксиальным СПА (Нр-аксСПА) в двух немецких когортах GESPIC и Herne составила соответственно 57,1 и 68,2% [7]. У женщин, независимо от стадии, заболевание протекает тяжелее, что проявляется более высокой активностью, большим числом воспаленных суставов, энтезисов и внескелетных проявлений [8, 9]. Однако у мужчин отмечаются более выраженные структурные изменения позвоночника [10, 11].

Были попытки объяснить различия в клинической картине у мужчин и женщин с АС иммуногенетическими причинами. Е. Grasey и соавт. [12] выявили различия в активации субпопуляции Th17-клеток у мужчин и женщин, что, по мнению авторов, может влиять на клиническую картину и служить основой для выбора тактики лечения.

Тяжесть течения АС у женщин объясняется не только более высокими клиническими и лабораторными показателями активности, но и худшим ответом на лечение. Так, в швейцарской когорте пациентов с АС, не получавших ранее генно-инженерных биологических препаратов, через год после их назначения ответа ASAS20 достигли 63% мужчин и 52% женщин (отношение шансов, ОШ 0,63; 95% доверительный интервал, ДИ 0,37–1,07; $p=0,09$). Ремиссия заболевания (ASDAS <1,3) наблюдалась у 26% мужчин и 18% женщин с АС (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,32–1,27; $p=0,22$) [13]. Эти различия достигали статистической значимости при уточненном анализе. Сходные результаты получены в работе I.E. van der Horst-Bruinsma и соавт. [14], основанной на анализе четырех клинических исследований, в которых оценивалась эффективность терапии 1283 пациентов (из них 326 женщин) с активным АС. Оказалось, что активность, функциональный

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с АС и Нр-аксСпА ($M \pm \sigma$)

Показатель	АС (n=119)		Нр-аксСпА (n=34)	
	мужчины (n=82)	женщины (n=37)	мужчины (n=24)	женщины (n=10)
Возраст, годы	36,6 $\pm$ 1,0	36,2 $\pm$ 1,2	25,9 $\pm$ 1,4	29,7 $\pm$ 2,4
Возраст начала заболевания, годы	21,5 $\pm$ 0,6	21,6 $\pm$ 1,0	20,3 $\pm$ 1,4	25,2 $\pm$ 2,1
Длительность заболевания, годы	14,6 $\pm$ 0,6	15,1 $\pm$ 1,1	3,9 $\pm$ 0,8	4,4 $\pm$ 1,0
Срок установления диагноза, годы	11,5 $\pm$ 0,8	12,0 $\pm$ 1,2	2,9 $\pm$ 0,4	4,2 $\pm$ 1,0
HLA-B27-антиген, n (%)	71 (86,6)	31 (91,7)	22 (91,6)	8 (80,0)

статус, уровень ночной боли и общая оценка активности заболевания пациентом на фоне лечения значительно лучше изменились у мужчин.

Цель исследования — сравнение клинических и лабораторных показателей активности и функционального статуса у мужчин и женщин с АС на разных стадиях заболевания.

Пациенты и методы. В исследование включены стационарные больные, которые находились на лечении в ревматологическом отделении КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева» Минздрава Хабаровского края. Было обследовано 153 больных, в том числе 106 (69,2%) мужчин и 47 (30,8%) женщин, соответствовавших критериям включения в исследование.

Критерии включения: 1) диагноз АС, установленный согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984) [15]; 2) диагноз Нр-аксСпА, установленный по критериям ASAS для аксиального СпА (аксСпА; длительность боли в спине ≥ 3 мес у пациентов в возрасте ≤ 45 лет) [16]; 3) возраст старше 18 лет; 4) добровольно подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: 1) инвалидность I группы при наличии тяжелых функциональных нарушений, которые могли препятствовать обследованию; 2) беременность; 3) отказ от участия в исследовании.

Для оценки активности заболевания применяли индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [17], функционального статуса — BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) и BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [18, 19]. Для подсчета числа энтезитов использовали валидированный индекс энтезитов MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [20]. Боль в спине и суставах оценивали за последнюю неделю по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

СОЭ исследовали методом Вестергрена. У всех пациентов определяли антиген HLA-B27, проводили рентгенографию костей таза. Признаки достоверного одно- или двустороннего сакроилиита (СИ) по Kellgren—Lowtence (1987) выявлены у 119 пациентов. У 34 больных с воспалительной болью в спине и другими проявлениями СпА рентгенологические признаки СИ не обнаружены, для диагностики СИ им проведена МРТ КПС. Для выявления острого воспаления применяли режимы T1 и T2 с подавлением жира (T2 Fatsaturation) или T2 STIR. СИ считали достоверным при наличии одной зоны костно-мозгового отека на двух последовательных срезах или нескольких зон воспалительного отека на одном срезе. Исследование выполняли на аппарате SIGNAHDxt 3.0T (США).

Из 153 больных 119 (77,8%) соответствовали критериям АС (средний возраст 36,4 $\pm$ 0,9 года), а 34 (22,2%) — критериям Нр-аксСпА (средний возраст 27,0 $\pm$ 1,6 года). Общая характеристика пациентов с АС и Нр-аксСпА приведена в табл. 1. Как видно из табл. 1, в обеих группах мужчин было больше, чем женщин. Различий в возрасте начала заболевания между мужчинами и женщинами группы АС не выявлено. В группе Нр-аксСпА женщины на момент появления первых симптомов заболевания были несколько старше, однако эти различия незначимы ($p > 0,05$). Не отмечено значимых различий и в сроках установления диагноза, хотя у женщин заболевание было диагностировано позже, чем у мужчин ($p > 0,05$). HLA-B27-антиген выявлен у большинства пациентов обеих групп.

Обработку полученного материала проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Статистический анализ включал стандартные методы описательной статистики. Анализ данных выполняли с использованием критерия Стьюдента. При статистическом анализе применяли параметрические и непараметрические методы оценки, метод углового преобразования Фишера, однофакторный дисперсионный анализ и элементы многофакторного дисперсионного анализа. Для сравнения показателей нескольких независимых групп рассчитывали критерий Краскела—Уоллиса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для изучения взаимосвязи признаков применяли коэффициент корреляции Пирсона.

Исследование было одобрено этическим комитетом КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края (протокол № 07 от 12.09.2013). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Результаты. При сравнении активности и функционального статуса у мужчин с АС и Нр-аксСпА существенно лучшие значения BASFI, BASMI и MASES получены при Нр-аксСпА. Достоверных различий в активности заболевания не выявлено, хотя у пациентов с Нр-аксСпА она была ниже (табл. 2). У женщин с АС и Нр-аксСпА показатели активности и функционального статуса по BASFI, а также число энтезитов были сопоставимы (см. табл. 2).

В то же время женщины обеих групп имели более высокую активность по BASDAI и большее число энтезитов, чем мужчины (см. табл. 2).

Интенсивность боли по ВАШ у женщин с АС (48,1 $\pm$ 3,4 мм) была значительно выше, чем у женщин с Нр-аксСпА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Показатели активности и функционального статуса у пациентов с АС и Нр-аксСпА ($M \pm \sigma$)

Показатель	АС (n=119)		Нр-аксСпА (n=34)	
	мужчины (n=82)	женщины (n=37)	мужчины (n=24)	женщины (n=10)
BASDAI	3,6 $\pm$ 0,2	4,8 $\pm$ 0,3#	3,2 $\pm$ 0,3	4,1 $\pm$ 0,4
BASFI	3,2 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,2**	2,0 $\pm$ 0,4
BASMI	2,2 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,2**	0,4 $\pm$ 0,1**
MASES	1,9 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,4#	1,0 $\pm$ 0,2*	3,8 $\pm$ 0,6##

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (при сравнении АС и Нр-аксСпА); # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ (при сравнении внутри групп АС и Нр-аксСпА).

(29,0 $\pm$ 2,3 мм; $p < 0,01$). У мужчин с АС уровень боли оказался немного выше, чем у мужчин с Нр-аксСпА (соответственно 37,3 $\pm$ 1,8 и 32,7 $\pm$ 3,5 мм), но это различие незначимо ($p > 0,05$). При АС боль была несколько сильнее у женщин, а при Нр-аксСпА — у мужчин, эти различия также незначимы ($p > 0,05$).

У женщин с АС и Нр-аксСпА высокая активность заболевания отмечалась значимо чаще (64,9 и 60,0 соответственно), чем у мужчин. При Нр-аксСпА низкой активности не выявлено ни у одной женщины (рис. 1).

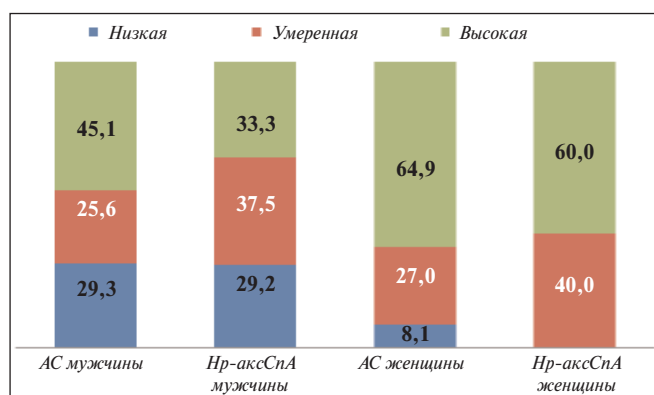


Рис. 1. Активность по BASDAI у пациентов с АС и Нр-аксСпА (в %)

Среди мужчин обеих групп и женщин с Нр-аксСпА преобладали лица с преимущественно аксиальными проявлениями, тогда как среди женщин с АС — с периферическим артритом (рис. 2).

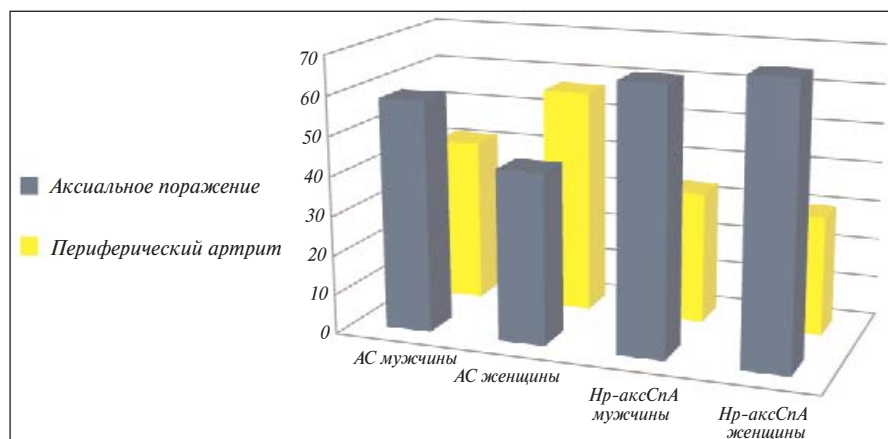


Рис. 2. Частота периферического артрита у больных с АС и Нр-аксСпА (в %)

Функция позвоночника и тазобедренных суставов, оцененная по BASMI, при АС у женщин была достоверно лучше, чем у мужчин: у мужчин с АС ротация в шейном отделе позвоночника — 63,9 $\pm$ 2,3°, расстояние козелок-стена — 14,7 $\pm$ 0,3 см, сгибание в пояснице (модифицированный тест Шобера) — 3,1 $\pm$ 0,1 см, боковое сгибание в пояснице — 13,7 $\pm$ 0,6 см, максимальное расстояние между медиальными лодыжками (МРМЛ) — 97,1 $\pm$ 0,6 см; у женщин с АС — 72,2 $\pm$ 3,5° ($p > 0,05$), 11,8 $\pm$ 0,4 см ($p < 0,05$), 3,81 $\pm$ 0,2 см ($p < 0,05$), 14,6 $\pm$ 0,7 см ($p > 0,05$), 94,3 $\pm$ 1,5 см ($p > 0,05$) соответственно. У мужчин и женщин с Нр-аксСпА эти параметры существенно не различались и составляли: 80,4 $\pm$ 2,1°; 11,9 $\pm$ 0,3; 4,1 $\pm$ 0,2; 20,4 $\pm$ 0,7; 99,7 $\pm$ 0,1 см и 85,5 $\pm$ 2,60°; 11,8 $\pm$ 0,4; 4,4 $\pm$ 0,2; 18,8 $\pm$ 0,7; 100,0 $\pm$ 0,0 см соответственно ($p > 0,05$ для всех случаев).

При сравнении мужчин двух групп по параметрам BASMI у больных Нр-аксСпА все показатели были значимо лучше, чем у пациентов с АС. При сравнении женщин с Нр-аксСпА значимо лучшими были такие параметры, как ротация в шейном отделе позвоночника, боковое сгибание в пояснице и МРМЛ ($p < 0,05$). При измерении расстояния козелок-стена и сгибания в пояснице (модифицированный тест Шобера) у женщин на разных стадиях заболевания достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

Среди внескелетных проявлений у пациентов обеих групп чаще встречался передний увеит, при этом в группе АС его частота была достоверно выше, чем в группе Нр-аксСпА, и составляла 22,7% (n=27) и 17,6% (n=6) соответственно ($p < 0,01$). В группе АС увеит у женщин выявлялся чаще, чем у мужчин (32,4 и 17,1% соответственно; $p < 0,05$). В группе Нр-аксСпА наблюдалась обратная закономерность: увеит имелся у 8,3% мужчин и не встречался у женщин ($p < 0,001$).

В двух группах у 3 больных (1 мужчина и 1 женщина с АС и 1 мужчина с Нр-аксСпА с длительностью заболевания 9,4; 12,3 и 3,2 года соответственно) определялись изменения по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в виде утолщения стенок аортального клапана, кальциноза клапана, аортальной недостаточности. У 1 пациента с АС одновременно имелись лихорадка и боль в грудной клетке. Всем больным было проведено комплексное обследование, включая консультацию кардиолога с целью уточнения причин поражения аортального клапана. Изменения, обнаруженные при ЭхоКГ,

были расценены как проявления аортита в рамках основного ревматического заболевания.

СОЭ в группе АС была несколько выше, чем у пациентов с Нр-аксСпА (в среднем $25,5 \pm 1,3$ против $21,8 \pm 2,2$ мм/ч соответственно), но эти различия незначимы ($p > 0,05$). Значимых различий в показателях СОЭ между мужчинами и женщинами с АС ($26,2 \pm 1,7$ и $23,9 \pm 1,7$ мм/ч) и с Нр-аксСпА ($17,2 \pm 3,8$ и $23,8 \pm 2,6$ мм/ч соответственно) также не найдено.

Обсуждение. Результаты исследования показали, что в Хабаровском крае треть стационарного контингента больных АС приходится на лиц женского пола. По данным ранее проведенного многоцентрового российского исследования, включавшего как амбулаторных, так и стационарных пациентов с АС ($n=464$) [21], женщин было вдвое меньше, а соотношение мужчин и женщин составило 6:1.

В последние годы, с расширением возможностей ранней диагностики АС, стало появляться все больше работ, в которых показано, что проявления аксСпА у женщин могут отличаться от классических признаков этого заболевания, описанных много лет назад в подавляющем большинстве когорт мужчин с АС. Так, по данным G. Slobodin и соавт. [22], женщины чаще отмечали боль внизу живота и в области таза, а также распространенную боль во всем теле, схожую с таковой при фибромиалгии, энтезит в области пяток. У мужчин, наоборот, чаще выявлялась типичная воспалительная боль в нижней части спины. Не найдено половых различий в частоте жалоб на боль в шее, средней и нижней части спины, частоте дактилита, увеита и периферического артрита. В то же время, по наблюдению E. Roussou и S. Sultana [11], женщины, страдающие СпА, чаще отмечали боль в шее, коленных и тазобедренных суставах. Анализ французской когорты пациентов с ранним аксСпА показал, что артрит чаще обнаруживался у женщин при наличии у них признаков СИ по данным МРТ [23].

В хабаровской когорте больных аксСпА периферический артрит чаще выявлялся у женщин с АС, в то же время при Нр-аксСпА доминировало изолированное поражение позвоночника. По-видимому, частота вовлечения периферических суставов у женщин нарастает по мере увеличения длительности заболевания.

По нашим данным, у женщин АС и Нр-аксСпА диагностировались несколько позже, чем у мужчин, что согласуется с ранее опубликованными результатами [24].

Увеит — самое частое внескелетное проявление АС [1]. В работе А.П. Реброва и соавт. [8] его частота у женщин достигала 40%, что было значимо больше, чем у мужчин (15,8%). В то же время опубликованы исследования, в которых увеит чаще имелся у мужчин [25]. В нашей группе у женщин наблюдалась тенденция к нарастанию частоты увеита с увеличением длительности заболевания. Так, на стадии Нр-аксСпА увеит не выявлен ни у одной женщины, тогда как при АС у женщин он отмечался значительно чаще (в трети случаев), чем у мужчин. В то же время, по данным А.А. Годзенко и соавт. [26], дебют увеита у пациентов с АС в 58% случаев приходится на первые 10 лет болезни.

У наших пациентов с АС и Нр-аксСпА СОЭ существенно не различалась. Е.Е. Губарь и соавт. [27] также не наблюдали значимых различий СОЭ и уровня СРБ при АС и Нр-аксСпА. Вместе с тем в немецкой когорте пациенты с АС чаще имели повышенный уровень СРБ (69,1%), чем больные Нр-аксСпА (29,5%; $p < 0,001$) [28].

В последние годы был выполнен ряд когортных исследований, в которых сравнивались особенности Нр-аксСпА у мужчин и женщин. Так, G. Kilic и соавт. [29], наблюдавшие 221 мужчину и 139 женщин с Нр-аксСпА, установили, что у женщин имелись достоверно более высокая активность заболевания, которая оценивалась по BASDAI и СОЭ, худший функциональный статус, значительное снижение качества жизни. В ретроспективном исследовании E. Lubrano и соавт. [30] значения BASDAI у женщин и мужчин с аксСпА существенно не различались, но ASDAS у мужчин был выше, чем у женщин, что, вероятно, связано с более низким уровнем СРБ у женщин.

В настоящем исследовании интенсивность боли по ВАШ (в спине и суставах за последнюю неделю) при АС была достоверно выше у женщин ($p < 0,01$). Сходные данные были получены и при оценке активности АС с использованием BASDAI: у женщин обеих групп достоверно чаще, чем у мужчин, выявлялась высокая активность заболевания.

Показатели функционального статуса по BASFI у женщин и мужчин были сопоставимы как при АС, так и при Нр-аксСпА. Более выраженные нарушения отмечены у пациенток с большей длительностью заболевания. Наши данные согласуются с результатами работы G. Kilic и соавт. [29], в которой женщины и мужчины с аксСпА также имели сопоставимые результаты по BASFI. U. Kiltz и соавт. [28] показали, что у пациентов с Нр-аксСпА и АС при меньшей длительности болезни функциональный статус по BASFI был лучше.

Структурные изменения с увеличением давности АС прогрессируют, что приводит к ограничению подвижности позвоночника и суставов. В исследовании немецких авторов значение BASMI четко нарастало по мере увеличения длительности заболевания: если она превышала 5 лет, то при АС BASMI составлял $2,0 \pm 1,8$, при Нр-аксСпА — $1,1 \pm 1,3$ ($p < 0,001$) [4]. Результаты нашего исследования согласуются с ранее полученными данными.

Интересно, что у женщин энтезит наблюдается значительно чаще, чем у мужчин. По данным A. Shahlaee и соавт. [24], энтезит имелся у 82,1% женщин и 68,8% мужчин ($p = 0,032$). В нашем исследовании индекс MASES у женщин обеих групп был значимо выше, чем у мужчин. При этом у женщин с Нр-аксСпА энтезит встречался несколько чаще, чем у женщин с АС.

Выводы. Как показали результаты нашего исследования, клиническая картина аксСпА у женщин характеризуется более высокой частотой энтезита и увеита по сравнению с противоположным полом, несколько более поздней диагностикой заболевания, его высокой активностью с выраженными функциональными нарушениями по BASFI. Особенности течения аксСпА у женщин необходимо учитывать при диагностике заболевания и подборе терапии.

1. 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.]
2. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(1):15–21. [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, et al. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):15–21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21
3. Haroon NN, Paterson JM, Li P, et al. Increasing proportion of female patients with ankylosing spondylitis: a population-based study of trends in the incidence and prevalence of AS. *BMJ Open*. 2014 Dec 15;4(12):e006634. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006634.
4. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar;60(3):717–27. doi: 10.1002/art.24483.
5. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604–7. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):604–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8
6. Jovani V, Blasco-Blasco M, Cantero MT, et al. Understanding How the Diagnostic Delay of Spondyloarthritis Differs Between Women and Men: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2017 Feb; 44(2):174–183. doi: 10.3899/jrheum.160825. Epub 2016 Dec 15.
7. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):543–51. doi: 10.1002/art.37803.
8. Ребров АП, Апаркина АВ, Акулова ИА и др. Особенности диагностики анкилозирующего спондилита при наличии увеита у лиц разного пола. Современная ревматология. 2014;8(4):14–6. [Rebrov AP, Aparikina AV, Akulova IA, et al. Specific features of diagnosis of ankylosing spondylitis in the presence of uveitis in persons of different sex. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):14–6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-14-16
9. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 May 12;20(6):35. doi: 10.1007/s11926-018-0744-2.
10. Van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D, et al. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71(4):518–23. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200411. Epub 2011 Oct 11.
11. Roussou E, Sultana S. Spondyloarthritis in women: differences in disease onset, clinical presentation, and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity and Functional indices (BASDAI and BASFI) between men and women with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2011 Jan;30(1):121–7. doi: 10.1007/s10067-010-1581-5. Epub 2010 Sep 30.
12. Gracey E, Yao Y, Green B, et al. Sexual dimorphism in the Th17 signature of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Mar;68(3):679–89. doi: 10.1002/art.39464.
13. Hebeisen M, Neuenschwander R, Scherer A, et al. Response to Tumor Necrosis Factor Inhibition in Male and Female Patients with Ankylosing Spondylitis: Data from a Swiss Cohort. *J Rheumatol*. 2018 Apr;45(4):506–512. doi: 10.3899/jrheum.170166. Epub 2018 Feb 15.
14. Van der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, Koenig AS. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1221–4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202431. Epub 2012 Dec 22.
15. Van der Linden S, Valkenburg H, Cat A, et al. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361–8.
16. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):770–6. doi: 10.1136/ard.2009.108217. Epub 2009 Mar 17.
17. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286–91.
18. Calin A, Garrett S, Whitlock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2281–5.
19. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitlock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994 Sep; 21(9):1694–8.
20. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Feb;62(2):127–32.
21. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;51(2):44–9. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(2):44–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
22. Slobodin G, Reyhan I, Avshovich N, et al. Recently diagnosed axial spondyloarthritis: gender differences and factors related to delay in diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2011 Aug;30(8):1075–80. doi: 10.1007/s10067-011-1719-0. Epub 2011 Mar 1.
23. Tournadre A, Peteira B, Lhoste A, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Sep;65(9):1482–9. doi: 10.1002/acr.22001.
24. Shahlaee A, Mahmoudi M, Nicknam MH, et al. Gender differences in Iranian patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2015 Feb;34(2):285–93. doi: 10.1007/s10067-013-2439-4. Epub 2013 Nov 28.
25. Mitulescu TC, Popescu C, Naie A, et al. Acute anterior uveitis and other extraarticular manifestations of spondyloarthritis. *J Med Life*. 2015 Jul-Sep;8(3):319–25.
26. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцев ОА и др. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):520–5. [Godzenko AA, Bochkova AG, Romyantseva OA, et al. Progression and outcomes of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):520–5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-520-525
27. Губарь ЕЕ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ. Клиническая характеристика больных ранним аксиальным спондилоартритом (российская когорта пациентов). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):507–12. [Gubar' EE, Bochkova AG, Dubinina TV. Clinical profile of patients with early axial spondyloarthritis (russian cohort of

patients). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):507-12. (In Russ.)).
doi: 10.14412/1995-4484-2014-507-512
28. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res*

(Hoboken). 2012 Sep;64(9):1415-22.
doi: 10.1002/acr.21688.

29. Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S. Is there any gender-specific difference in the cut-off values of ankylosing spondylitis disease activity score in patients with axial spondyloarthritis? *Int J Rheum Dis*. 2017 Sep; 20(9):1201-1211. doi: 10.1111/1756-

185X.12885. Epub 2016 Jun 16.

30. Lubrano E, Perrotta FM, Manara M, et al. The sex influence on response to tumor necrosis factor-alpha inhibitors and remission in axial spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2017 Nov 15. pii: jrheum.17666.
doi: 10.3899/jrheum.17666.
[Epub ahead of print]

Поступила 1.11.2019

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.

Тофацитиниб – современное решение проблемы резистентного ревматоидного артрита

Меньшикова И.В., Строгонова В.В.

Кафедра госпитальной терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования – анализ эффективности тофацитиниба (ТОФА) у больных с развернутой стадией ревматоидного артрита (РА) и предшествующей неэффективностью метотрексата (МТ) по данным комплексного клинико-лабораторного обследования. **Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 19 пациентов с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR, 2012): 11 женщин и 8 мужчин в возрасте от 29 лет до 71 года (средний возраст $53,47 \pm 10,53$ года). В связи с сохранением высокой активности (DAS28 составлял в среднем $5,84 \pm 0,89$) пациентам был назначен ТОФА 10 мг/сут, который они принимали в течение 12 мес. Показатели активности заболевания оценивали исходно, через 3, 6 и 12 мес после начала исследования.

Результаты и обсуждение. Эффект ТОФА развивается достаточно быстро: уже к 3 мес терапии была получена положительная динамика клинических, лабораторных и инструментальных показателей у большинства пациентов, у 5 (26,3%) больных достигнута цель лечения. К 12-му месяцу терапии ремиссия по DAS28 наблюдалась у 8 пациентов и низкая активность заболевания – у 3, умеренная степень активности РА сохранялась у 7 больных и высокая – у 1; по SDAI эти показатели активности отмечались соответственно у 2, 8, 7 и 2 больных. По ACR 20% улучшения достигли 8 пациентов, 50% – 6 и 70% – 3.

Серьезных нежелательных реакций не зарегистрировано. Полученные данные подтверждают хорошую эффективность и безопасность ТОФА в лечении пациентов с развернутой стадией РА.

Выводы. Инновационный механизм ТОФА позволяет достичь цели лечения у значительного числа больных, у которых терапия МТ оказалась недостаточно эффективной.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; неэффективность терапии; ингибиторы Янус-киназ; тофацитиниб.

Контакты: Ирина Вадимовна Меньшикова; ivmenshikova@mail.ru

Для ссылки: Меньшикова ИВ, Строгонова ВВ. Тофацитиниб – современное решение проблемы резистентного ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2019;13(2):80–83.

Tofacitinib is a modern solution to the problem of resistant rheumatoid arthritis

Menshikova I.V., Stroganova V.V.

Hospital Therapy Department One, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Objective: to analyze the efficacy of tofacitinib (TOFA) in patients with an advanced stage of rheumatoid arthritis (RA) and previous methotrexate (MTX) failure according to comprehensive clinical and laboratory examination.

Patients and methods. Nineteen patients (11 women and 8 men aged 29 to 71 years (mean age 53.47 ± 10.53 years)) with a reliable diagnosis of RA according to the 2012 American College of Rheumatology (ACR) criteria were followed up. Due to a high disease activity (DAS28 averaged 5.84 ± 0.89), the patients were prescribed TOFA 10 mg/day taken for 12 months. The disease activity indicators were assessed at baseline, 3, 6, and 12 months after the start of the study.

Results and discussion. The effect of TOFA developed quite quickly: at 3 months of therapy, there were positive clinical, laboratory, and instrumental changes in most patients; 5 (26.3%) patients achieved the goal of treatment. At 12 months of therapy, 8 patients achieved DAS28 remission and 3 patients had a low disease activity; moderate RA activity persisted in 7 patients; and a high disease activity was seen in 1 patient; these SDAI activity indicators were observed in 2, 8, 7, and 2 patients, respectively. According to the ACR criteria, 20, 50, and 70% improvements were achieved by 8, 6, and 3 patients, respectively.

No serious adverse reactions were recorded. The findings confirm the good efficacy and safety of TOFA in the treatment of patients with an advanced stage of RA.

Conclusion. The innovative mechanism of TOFA allows a significant number of patients, in whom MTX therapy was not effective enough, to achieve the goal of treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis; inefficiency of treatment; Janus kinase inhibitors; tofacitinib.

Contact: Irina Vadimovna Menshikova; ivmenshikova@mail.ru

For reference: Menshikova IV, Stroganova VV. Tofacitinib is a modern solution to the problem of resistant rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):80–83.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-80-83

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое прогрессирующее системное воспалительное заболевание. Основным патоморфологическим процессом в суставах при РА является синовиальное воспаление, ведущее к деструкции костной и хрящевой ткани. РА страдает от 0,5 до 2% трудоспособного населения, пик начала заболевания приходится на 40–55 лет. Женщины болеют чаще, чем мужчины (соотношение 2–3:1). Таким образом, РА является серьезной медико-социальной проблемой [1, 2].

Современная стратегия лечения РА («Тreat to target» — «Лечение до достижения цели») предусматривает применение синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) в качестве препаратов первой линии. При их неэффективности пациентам назначают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Целью такой терапии является ремиссия или низкая активность заболевания. К сожалению, в клинической практике более четверти пациентов не могут достичь этого результата, что может быть связано как с низкой приверженностью лечению, так и с неэффективностью или непереносимостью препаратов, которая встречается гораздо чаще. ГИБП обладают высокой иммуногенностью и могут вызывать ряд неблагоприятных реакций (НР), что значительно ограничивает возможности их применения. Не стоит забывать и о том, что течение болезни у каждого пациента имеет индивидуальные особенности. В некоторых случаях отмечается быстро прогрессирующее, агрессивное течение заболевания, которое плохо поддается лечению. Чтобы добиться наиболее высокой частоты ремиссии, разрабатываются и внедряются в клиническую практику препараты с новым механизмом действия [3–6].

В последние годы для лечения РА был предложен препарат из класса ингибиторов JAK-киназ — тофацитиниб (ТОФА). Наибольшее количество данных о его эффективности поступает из США, где ТОФА зарегистрирован с 2012 г. Свой вклад также вносят ученые других стран: России, Тайваня, Швейцарии, Латинской Америки, Японии, в которых препарат появился значительно позже. Источниками информации являются клинические базы данных, регистры и национальные программы фармаконадзора [4, 7].

По механизму действия ТОФА является селективным ингибитором передачи сигналов с провоспалительных рецепторов. ТОФА ингибирует активность Янус-киназ: JAK1 и JAK3 и в меньшей степени JAK2 и TYK2, которые активируются в результате связывания провоспалительного цитокина с внеклеточным рецепторным доменом. Янус-киназы — группа ферментов, которые проявляют активность тирозинкиназы. Ферменты фосфорилируют остатки тирозина в полипептидных цепях белка. В результате белки сигнального преобразования и активации транскрипции (STAT) связываются с доменом внутриклеточного рецептора, образуя гомо- или гетеродимеры, и подвергаются дальнейшему фосфорилированию. Впоследствии димеры перемещаются в ядро клетки и иницируют транскрипцию и экспрессию определенных генов, необходимых для дальнейшей активации воспаления. Янус-киназы получили такое название благодаря присутствию в одной молекуле двух противоположных киназных доменов, что ассоциируется с изображением двуликого бога Януса. Ингибирование JAK1 и JAK3 посредством ТОФА ослабляет передачу сигналов от интерлейкина (ИЛ) 2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ15, ИЛ21 и интерферона γ [8, 9].

ТОФА можно применять как в комбинации с метотрексатом (МТ) или другим сБПВП, так и в качестве монотерапии, что было подтверждено в крупных клинических исследованиях серии ORAL (Oral Rheumatoid Arthritis trial): SOLO и SYNC. По данным отечественных и зарубежных авторов, ТОФА характеризуется хорошей переносимостью, риск развития серьезных НР (туберкулез, новообразования, сердечно-сосудистые события, перфорация желудочно-кишечного тракта) при приеме ТОФА не отличается от такового при использовании ГИБП [9–11].

Цель исследования — оценка эффективности ТОФА у больных РА с высокой степенью активности и неэффективностью терапии МТ по данным комплексного клинико-лабораторного обследования.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 19 пациентов, соответствующих классификационным критериям РА ACR-2012 (American College of Rheumatology): 11 женщин и 8 мужчин в возрасте от 29 лет до 71 года (средний возраст $53,4 \pm 10,5$ года). У всех пациентов была развернутая стадия РА. Длительность заболевания в среднем составила 5,3 года (от 2,5 до 23 лет). DAS28 варьировался от 3,75 до 7,03 (в среднем $5,84 \pm 0,89$), у 16 (84,21%) из 19 пациентов отмечалась высокая активность РА (DAS28 $> 5,1$). 17 пациентов были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ). До включения в исследование все пациенты получали МТ (15–20 мг/нед), 10 из них (52,6%) — метилпреднизолон (МП; 4 мг/сут) не менее 2,5 лет. В связи с неэффективностью проводимой терапии дополнительно был назначен ТОФА 10 мг/сут, который больные принимали в течение 12 мес.

Результаты лечения оценивали по динамике клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале, индекс DAS28, индекс SDAI [12, 13], СРБ, СОЭ, РФ, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), антинуклеарный фактор (АНФ). Для визуализации воспалительных изменений в суставах кистей и стоп проводили УЗИ с использованием серой шкалы и энергетической доплерографии (ЭД) [14]. Эти параметры оценивали исходно и в динамике — через 3, 6 и 12 мес после включения в исследование. Эффективность терапии определяли также по критериям ACR. Отдельно учитывали НР на фоне приема ТОФА. На каждого пациента заполняли индивидуальную регистрационную карту, в которой отражали изменения всех указанных параметров.

Результаты. Динамика основных показателей активности на фоне лечения представлена в таблице. У 16 пациентов исходно отмечалась высокая активность заболевания. DAS28 составлял в среднем $5,84 \pm 0,89$; SDAI — $37,78 \pm 9,38$. Уже на 3-м месяце терапии ТОФА наблюдался положительный эффект: DAS28 снизился в среднем до $3,90 \pm 0,97$, ремиссии (DAS28 $< 2,6$) достигли 3 (15,79%) пациента, низкая активность ($2,6 \leq$ DAS28 $< 3,2$) зафиксирована у 2 (10,53%), умеренная ($3,2 \leq$ DAS28 $\leq 5,1$) — у 12 (63,17%) пациентов, высокая активность сохранялась у 2 (10,53%) больных (DAS28 $> 5,1$). По SDAI динамика была менее выраженной. SDAI к 3-му месяцу терапии снизился до $20,45 \pm 8,9$. К 12-му месяцу наблюдения DAS28 уменьшился до $3,09 \pm 1,18$, клинической ремиссии по DAS28 достигли 8 (42,11%) пациентов, у 3 (15,79%) имелась низкая, у 7 (36,84%) умеренная и

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика показателей активности РА на фоне лечения ТОФА, $M \pm t$

Показатель	Исходно	3 мес	6 мес	12 мес
DAS28	5,84±0,89	3,9±0,97	3,76±0,97	3,09±1,18
SDAI	37,78±9,38	20,45±8,9	16,19±10,41	12,46±10,02
ОСЗП	7,5±1,62	5,03±2,14	3,92±2,37	3,27±1,96
ЧБС	10,95±4,59	6,32±4,46	4,47±4,13	3,53±3,37
ЧПС	9,79±4,5	4,42±4,1	3,58±4,75	2,53±3,39
СРБ, мг/л	6,73±11,09	0,93±1,67	1,93±3,46	3,71±6,57
СОЭ, мм/ч	33,47±11,79	17,37±7,33	14,58±9,48	11,72±8,77
РФ, ЕД/мл	291,23±337,49	101,58±104,21	109,69±103,56	75,99±48,3
АМЦВ, ЕД/мл	579,99±427,2	572,07±407,79	559,47±448,31	566,78±415,11
ЭД	2,56±1,1	0,78±0,65	0,22±0,43	0,06±0,25

3,71±6,57 мг/л; СОЭ — с 33,47±11,79 до 11,72±8,77 мм/ч (рис. 2). Отдельно необходимо отметить, что к 12-му месяцу лечения РФ отсутствовал у 4 пациентов, причем 2 из них на момент включения были позитивны по РФ. Достоверного снижения концентрации АМЦВ не выявлено (исходно она составляла 579,99±427,2 ЕД/мл, через 12 мес — 566,78±415,11 ЕД/мл; рис. 3). Результаты ЭД подтверждают снижение воспалительной активности в суставах в процессе лечения: исходный счет равнялся 2,56±1,1, через 12 мес — 0,06±0,25 (рис. 4). Согласно критериям ACR, к 12-му месяцу лечения 20% улучшения достигли 8 пациентов, 50% — 6 и 70% — 3.

Обсуждение. Исследованная нами группа больных не полностью соответствует современному определению «резистентного к лечению» РА, тем не менее, нам хотелось продемонстрировать эффективность ТОФА у пациентов с высокой активностью болезни, сохраняющейся, несмотря на длительное лечение МТ и МП. Оценивая полученные результаты, следует указать, что эффект ТОФА развивается достаточно быстро: уже к 3 мес терапии наблюдалась положительная динамика клинических, лабораторных и инструментальных показателей у большинства

у 1 (5,26%) — высокая активность заболевания. SDAI в среднем снизился в 3 раза (до 12,46±10,02). Ремиссии по SDAI (SDAI ≤3,3) достигли 2 пациента (10,53%), у 8 (42,11%) отмечалась низкая (3,3 < SDAI < 11), у 7 (36,84%) — умеренная (11,1 < SDAI < 26) и у 2 (10,53%) — высокая активность РА (SDAI > 26; рис. 1). У 6 пациентов стала возможной отмена метилпреднизолона. Нормализовались лабораторные показатели: уровень СРБ снизился с 6,73±11,09 до

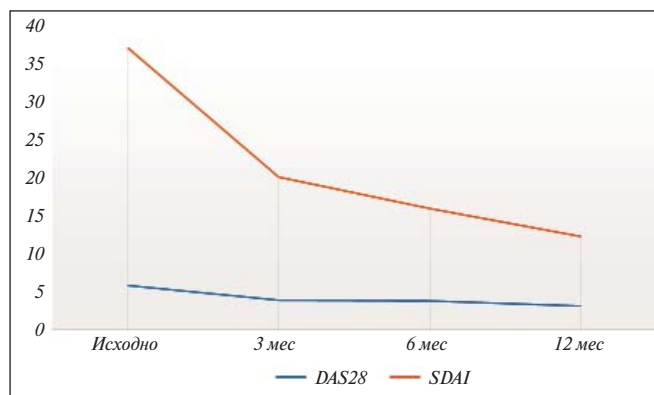


Рис. 1. Динамика суммарных индексов активности РА под влиянием терапии ТОФА

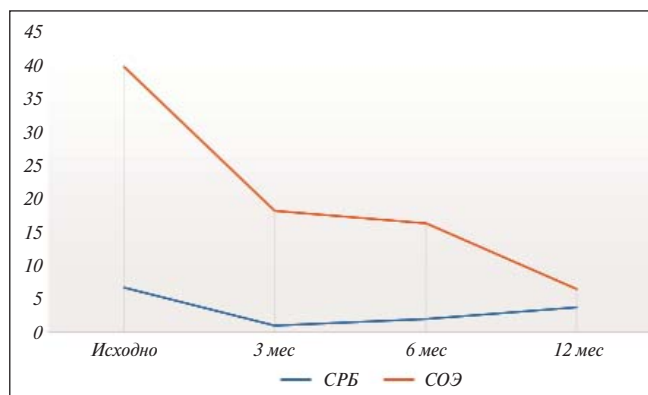


Рис. 2. Динамика СОЭ и уровня СРБ на фоне терапии ТОФА

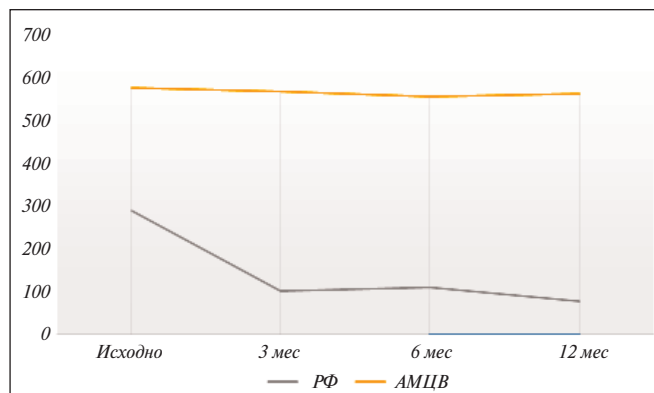


Рис. 3. Динамика уровня РФ и АМЦВ на фоне терапии ТОФА

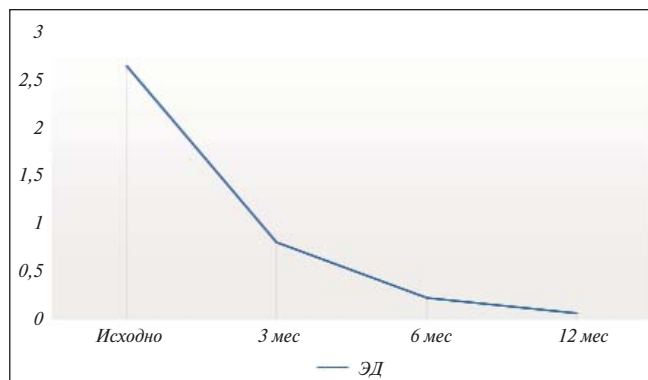


Рис. 4. Динамика счета ЭД на фоне терапии ТОФА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

пациентов, у 5 (26,3%) — достигнута цель лечения. К 12 мес терапии ТОФА ремиссия или низкая активность РА по DAS28 зафиксирована у 11 (57,89%) и по SDAI — у 10 (52,63%) больных, что свидетельствует о высокой эффективности препарата. При этом наибольшая динамика отмечена в первые 3 мес лечения, в дальнейшем эффект развивался медленнее. Полученные данные согласуются с результатами отечественных и зарубежных авторов [1, 2, 4, 7, 8]. Клинические показатели указывают на разную частоту ремиссии, но ряд авторов считают, что наибольшей информативностью обладает SDAI (использование DAS28 часто приводит к переоценке результатов) [15, 16]. У 2 пациентов (согласно SDAI), несмотря на терапию, сохранялась высокая активность РА, что связано с определенным субтипом болезни, который не отвечает на терапию ТОФА. Интересно, что снижение титра РФ и его исчезновение у 2 пациентов не сопровождалось изменением содержания АМЦВ, что требует дальнейшего изучения. Переносимость тера-

пии ТОФА в нашем исследовании была хорошей. У 1 (5,2%) пациента отмечена НР в виде инфекции *Herpes Simplex*, у 2 (10,5%) — кратковременное повышение уровня аспаратаминотрансферазы, что не явилось причиной исключения из исследования. Серьезных НР и отмены препарата не зарегистрировано, что указывает на безопасность применения ТОФА.

Выводы. Наши данные согласуются с результатами работ отечественных и зарубежных авторов и подтверждают хорошую эффективность и безопасность ТОФА в лечении пациентов с развернутой стадией РА. Инновационный механизм ТОФА позволяет достичь цели лечения у значительного числа больных, у которых недостаточно эффективна терапия МТ.

Исследование поддержано «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева АР, Калинина ЕВ, Каратеев ДЕ. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(2): 28-32. [Babaeva AR, Kalinina EV, Karateev DE. Experience with tofacitinib in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):28-32. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-28-32
2. Бабаева АР, Калинина ЕВ, Каратеев ДЕ. Тофацитиниб в базисной терапии ревматоидного артрита: собственный клинический опыт. Медицинский совет. 2016;(8): 92-8. [Babaeva AR, Kalinina EV, Karateev DE. Tofacitinib in the basic therapy of rheumatoid arthritis: own clinical experience. *Meditsinskii sovet*. 2016;(8):92-8. (In Russ.)].
3. Бабаева АР, Калинина ЕВ, Бакумов ПА. Инновационная терапия ревматоидного артрита: алгоритмы и цели лечения. Вестник ВолГМУ. 2018;(2):3-9. [Babaeva AR, Kalinina EV, Bakumov PA. Innovative therapy of rheumatoid arthritis: algorithms and goals of treatment. *Vestnik VolGМУ*. 2018;(2):3-9. (In Russ.)].
4. Caporali R, Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Aug 29. [Epub ahead of print]
5. Kotyla PJ. Are Janus Kinase Inhibitors Superior over Classic Biologic Agents in RA Patients? *Biomed Res Int*. 2018 May 10;2018: 7492904. doi: 10.1155/2018/7492904. eCollection 2018.
6. Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2016 Mar;31(2):210-8. doi: 10.3904/kjim.2015.137. Epub 2016 Feb 26.
7. Li ZG, Liu Y, Xu HJ, et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib in Chinese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Nov 20;131(22):2683-2692. doi: 10.4103/0366-6999.245157.
8. Мазуров ВИ, Трофимов ЕА, Самигуллина РР, Гайдукова ИЗ. Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):152-6. [Mazurov VI, Trofimov EA, Samigullina RR, Gaidukova IZ. The place of tofacitinib in the treatment strategy of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):152-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-152-156
9. Kucharz EJ, Stajszczyk M, Kotulska-Kucharz A, et al. Tofacitinib in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: position statement of experts of the Polish Society for Rheumatology. *Reumatologia*. 2018;56(4): 203-211. doi: 10.5114/reum.2018.77971. Epub 2018 Aug 31.
10. Emery P, Pope JE, Kruger K, et al. Efficacy of Monotherapy with Biologics and JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2018 Oct;35(10):1535-1563. doi: 10.1007/s12325-018-0757-2. Epub 2018 Aug 20.
11. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016 Apr 21; 353:i1777. doi: 10.1136/bmj.i1777.
12. Насонов ЕЛ, Чичасова НВ, Степанец ОВ и др. Методы оценки активности ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2002;40(2):49. [Nasonov EL, Chichasova NV, Stepanets OV, et al. Methods for assessing the activity of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2002;40(2): 49. (In Russ.)].
13. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MN, et al. A simplified disease activity index for Rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Feb; 42(2):244-57.
14. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):804-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158. Epub 2013 Mar 21.
15. Авдеева АС, Панасюк ЕЮ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Оценка клинической эффективности терапии тоцилизумабом с использованием индексов DAS 28, SDAI, CDAI и новых критериев ремиссии EULAR/ACR 2011 г. у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):20-4. [Avdeeva AS, Panasyuk EYu, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Evaluation of the clinical efficiency of tocilizumab therapy, by using DAS 28, SDAI, CDAI indices and new 2011 EULAR/ACR remission criteria in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):20-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1268
16. Aletaha D, Beccede M, Smolen J. Information technology concerning SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jul-Aug;34(4 Suppl 98):45-8. Epub 2016 Jul 20.

Поступила 15.04.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Пфайзер Инновации». 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.

Болезнь Бехчета: клинико-гендерные ассоциации

Алекберова З.С.¹, Лисицына Т.А.¹, Голоева Р.Г.¹, Давыдова Г.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²105062, Москва, Садовая-Черногрозская ул., 14/19

Цель исследования — сравнение частоты клинических проявлений болезни Бехчета (ББ) у больных разного пола в российской когорте. **Пациенты и методы.** Обследовано 425 пациентов с достоверным диагнозом ББ: 285 мужчин и 140 женщин, средний возраст — 33,2±10,2 года, медиана длительности ББ — 134,3 [60,0; 192,0] мес (около 11 лет). 208 (48,9%) пациентов являлись этническими жителями Северного Кавказа. Активность ББ оценивали по индексу BDCAF (Behcet Disease Current Activity Form), тяжесть ББ — по Ch. Zouboulis.

Результаты и обсуждение. У мужчин с ББ в российской когорте достоверно выше были активность, степень тяжести заболевания и чаще выявлялся HLA-B5(51)-антиген. Прослежена ассоциация мужского пола с тромбозами глубоких вен и синусов головного мозга, поражением глаз, кожи (псевдопостулез и псевдофолликулит), язвами гениталий, положительным тестом патергии. Полученные данные согласуются с результатами исследований других когорт пациентов — иранской, немецкой, турецкой, в которых у мужчин чаще выявлялись поражение сосудов, кожи и глаз.

Выводы. В российской когорте пациентов мужской пол ассоциируется с высокой активностью ББ, тяжелыми органами поражениями и позитивностью по HLA-B5(51)-антигену, что является основанием для назначения иммуносупрессивной терапии мужчинам с ББ на ранних стадиях болезни.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; клинические проявления; активность; тяжесть; гендерные особенности; сравнительный анализ.

Контакты: Татьяна Андреевна Лисицына; talitsyna@rambler.ru

Для ссылки: Алекберова ЗС, Лисицына ТА, Голоева РГ, Давыдова ГА. Болезнь Бехчета: клинико-гендерные ассоциации. Современная ревматология. 2019;13(2):84–89.

Behcet's disease: clinical and gender associations

Alekberova Z.S.¹, Lisitsyna T.A.¹, Goloeva R.G.¹, Davydova G.A.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow 105062

Objective: to compare the frequency of clinical manifestations of Behcet's disease (BD) in patients of both sexes in a Russian cohort.

Patients and methods. Examinations were made in 425 patients (285 men and 140 women; mean age, 33.2±10.2 years; median duration of BD, 134.3 [60.0; 192.0] months (about 11 years) with a reliable diagnosis of the disease. 208 (48.9%) patients were ethnic residents of the North Caucasus. The activity of BD was assessed using the BD Current Activity Form; the disease severity was evaluated according to the classification proposed by Ch. Zouboulis.

Results and discussion. In men with BD in the Russian cohort, the activity and severity of the disease were significantly higher and the HLA-B5(51)-antigen was more common. There was an association of male sex with thromboses in the deep cerebral veins and cerebral sinuses, damage to the eyes and skin (pseudopustulosis and pseudofolliculitis), genital ulcers, and a positive pathergy test. The findings are consistent with the results of studies of other patient cohorts: Iranian, German, Turkish ones, in which the men were more frequently detected to have damage to the vessels, skin and eyes.

Conclusion. In the Russian patient cohort, the male sex is associated with high BD activity, severe organ damages, and HLA-B5(51)-antigen positivity, which is the basis for prescribing immunosuppressive therapy in men with early-stage BD.

Keywords: Behcet's disease; clinical manifestations; activity; severity; gender features; comparative analysis.

Contact: Tatiana Andreevna Lisitsyna; talitsyna@rambler.ru

For reference: Alekberova ZS, Lisitsyna TA, Goloeva RG, Davydova GA. Behcet's disease: clinical and gender associations. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):84–89.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-84-89

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризуется рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС), сосудов и других органов [1]. В 2012 г. при пересмотре номенклатуры васкулитов ББ была класси-

фицирована как васкулит, при котором поражаются сосуды любого типа и калибра [2]. Диагноз ББ базируется сугубо на совокупности клинических симптомов, так как какие-либо специфические лабораторные признаки отсутствуют.

Считается, что ББ страдают преимущественно молодые мужчины, между 2-й и 4-й декадами жизни. По данным

Ch. Zouboulis [3], средний возраст пациентов на момент начала ББ в странах Восточной Азии составлял 31,7 года, в арабских странах — 26 лет, в Турции — 25,6 года, в Израиле — 19,9 года, в Европе — 25,9 года, в США — 28,3 года.

Описаны случаи более раннего (через несколько месяцев после рождения) или позднего (вплоть до 72 лет) начала заболевания. Известны и ювенильные формы ББ, т. е. у лиц моложе 16 лет. Например, во Франции частота этого варианта ББ составляет 0,17 на 100 тыс. населения [1].

Распределение ББ в зависимости от пола колеблется в разных регионах. Соотношение мужчин и женщин варьируется от 2:1 до 10:1 в странах, через которые проходил Великий шелковый путь, тогда как в Западной Европе, в частности в Германии, и в США тенденция в отношении половой предрасположенности обратная [4]. Преобладание мужчин среди больных ББ наблюдается в Турции, на Среднем Востоке, в Иране, Кувейте [4, 5]. В ряде стран (Япония, Корея) достоверно выше частота ББ у женщин, причем у них заболевание имеет более мягкое течение [6]. В большой когорте корейских пациентов ($n=1901$) соотношение мужчин и женщин было равно 0,61:1. У больных мужского пола с плохим прогнозом вследствие тяжелых органических поражений (ЖКТ, ЦНС, сосудов) дебют заболевания наблюдался в более молодом возрасте, чем у женщин ($p<0,05$) [7].

В 2012 г. на большой иранской когорте больных ББ ($n=6702$) были продемонстрированы преобладание мужского пола и его ассоциация с поражением сосудов венозного и артериального русла [8]. По данным турецких авторов [9], у мужчин с ББ частота обострений язвенного стоматита в первые годы болезни может быть предиктором ее более тяжелого течения.

Таким образом, результаты исследований указывают на гендерные различия при ББ в разных странах и ассоциацию пола пациента с определенным клиническим фенотипом, что послужило основанием для появления термина «андротропизм» при ББ.

Большинство исследователей считают, что у мужчин заболевание в целом протекает тяжелее, чем у женщин, особенно это касается поражения глаз и таких серьезных проявлений ББ, как патология легких и сосудов [4].

У молодых мужчин, жителей Среднего и Дальнего Востока, Японии, стран Средиземноморья, отмечается более агрессивное и тяжелое течение ББ, чем у мужчин того же возраста в западной популяции и африканцев [10–13].

Исследователи из Туниса установили, что для мужчин с ББ характерны высокая активность болезни и высокий риск потери зрения [14].

Влияние пола на фенотип заболевания обсуждалось и на недавно прошедшей 18-й Международной конференции по болезни Бехчета (2018 г.). В нескольких сообщениях была показана ассоциация тяжелых форм ББ с мужским полом. Так, М. Keshida и соавт. [14] при изучении большой когорты тунисских больных (195 мужчин и 86 женщин) установили, что мужчины с ББ склонны к развитию серьезных проявлений, таких как глазная и сосудистая патология. Как свидетельствует анализ данных японской национальной базы по ББ (2651 мужчина и 3976 женщин), клинический фенотип ББ зависит от пола и возраста [6, 15].

Можно сделать вывод, что гендерные различия при ББ прослеживаются в разных регионах мира.

Цель исследования — сравнение частоты клинических проявлений ББ у больных разного пола в российской когорте.

Пациенты и методы. В исследование включено 425 пациентов с ББ (285 мужчин и 140 женщин), наблюдавшихся в НИИР им. В.А. Насоновой с 1990 по 2017 г., средний возраст — $33,2 \pm 10,2$ года, медиана длительности ББ — 134,3 [60,0; 192,0] мес (около 11 лет). Все пациенты соответствовали классификационным критериям Международной группы по изучению ББ (ISGBD) 1990 г. [16] и Международным критериям ББ (ICBD) 2014 г. [17]. Активность ББ оценивалась по индексу BDCAF (Behcet Disease Current Activity Form), тяжесть — по Ch. Zouboulis [18]. Типирование антигенов HLA (human leucocyte antigens) I класса проведено стандартным микролимфоцитотоксическим методом с использованием набора антилейкоцитарных сывороток (Санкт-Петербург, «Гисанс»). Все пациенты при подозрении на поражение соответствующего органа были осмотрены офтальмологом, неврологом, гастроэнтерологом. Периферическое сосудистое поражение верифицировали с помощью компрессионного ультразвукового дуплексного ангиосканирования сосудов; наличие тромбоза или аневризмы сосудов легких или брюшной полости подтверждали данными мультиспиральной компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии с контрастным усилением. При подозрении на поражение ЦНС выполняли МРТ с контрастным усилением и магнитно-резонансную венографию. Эзофагогастродуоденоскопию/колоноскопию проводили для подтверждения вовлечения ЖКТ.

Для статистической обработки материала использовали методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 8.0. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M — среднее арифметическое, а SD — стандартное отклонение среднего по группе), а также в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу указанных выше причин применение методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами с помощью аналогичных непараметрических методов с использованием критерия Манна–Уитни. Для определения достоверности различия частот применяли критерий χ^2 (для таблиц 2×2 — в точном решении Фишера). Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты. Соотношение мужчин и женщин составило 2,04:1,0. Выявлено преобладание мужчин с ББ, большинство из которых являлись этническими жителями Северного Кавказа (табл. 1). У мужчин достоверно выше были активность и степень тяжести ББ, чаще имелся HLA-B5(51).

В табл. 2 представлены кожно-слизистые и ЖКТ-проявления ББ и их связь с полом пациентов. Различий между мужчинами и женщинами во встречаемости афтозного стоматита, поражений ЖКТ и таких кожных проявлений, как узловатая эритема и некротизирующий васкулит, не отмечено. У мужчин значимо чаще наблюдались язвы гениталий, псевдофолликулит, псевдопустулез кожи и положительный тест патергии.

Поражение глаз у мужчин с ББ встречалось в 1,3 раза чаще, чем у женщин (табл. 3). И у мужчин, и у женщин

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ББ

Характеристика	Мужчины (n=285)	Женщины (n=140)	ОР (95% ДИ); p
Средний возраст, годы, M±SD	32,5±9,72	34,9±10,8	H/з
Средний возраст начала ББ, годы	21,2±9,71	22,8±11,5	H/з
Длительность ББ, мес, Me [25; 75]	96,0 [60,0; 192,0]	108,0 [60,0; 216,0]	H/з
Этническая принадлежность, n (%):			
уроженцы Северного Кавказа	159 (56)	49 (35)	1,31 (0,86; 2,00); <0,001
дагестанцы	117 (41)	38 (27)	1,21 (0,78; 1,88); 0,003
чеченцы	31 (11)	11 (8)	H/з
осетины	11 (4)	0	0,011
уроженцы Закавказья	60 (21)	30 (22)	H/з
армяне	34 (12)	22 (16)	H/з
азербайджанцы	26 (9)	4 (3)	1,32 (0,45; 3,86); 0,011
грузины	0	4 (3)	H/з
русские	26 (9)	42 (30)	0,5 (0,3; 0,9); <0,001
уроженцы Средней Азии	11 (4)	6 (4)	H/з
другие (татары, башкиры, якуты, буряты, украинцы, гагаузы, молдаване)	29 (10)	13 (9)	H/з
BDCAF, M±SD	3,71±2,02	2,64±1,45	0,0002
Степень тяжести ББ, n (%):			
низкая	48 (17)	57 (41)	0,61 (0,39 – 0,97); <0,001
средняя	29 (10)	14 (10)	H/з
тяжелая	208 (73)	69 (49)	1,44 (0,94 – 2,20); <0,001
HLA-B5(51) + , n (%)	129 из 193 (67)	52 из 101 (51,5)	1,26 (0,77–2,06); 0,007

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; н/з — различия незначимы.

диагностировался преимущественно задний и генерализованный увеит. Передний увеит был выявлен всего у 1,4% больных, причем только у женщин. Рецидивирующее течение увеита у мужчин наблюдалось в 1,5 раза чаще, чем у женщин (соответственно в 93 и 81% случаев; $p=0,003$). Частота осложнений увеита у мужчин и женщин в основном была сопоставима, но задние синехии чаще встречались у женщин (8 и 17%; $p=0,019$), а оптический неврит — у мужчин (соответственно 23 и 0%; $p<0,001$). Пациентов с полной потерей зрения было достоверно больше среди мужчин (9 и 2,5% соответственно; $p=0,04$).

Различий в частоте паренхиматозного поражения ЦНС у мужчин и женщин с ББ не установлено (табл. 4). Вместе с тем непаренхиматозное поражение, в частности тромбоз венозных синусов головного мозга, достоверно чаще диагностировалось у мужчин (соответственно 9 и 3%; $p=0,015$).

Сосудистые проявления ББ представлены в табл. 5, из которой видно, что поражение сосудов любой локализации

встречалось в 1,34 раза чаще у мужчин, чем у женщин (27 и 11% соответственно; $p<0,001$). Частота венозных тромбозов у мужчин с ББ была достоверно выше, чем у женщин (соответственно 25 и 8%; $p<0,001$), преимущественно за счет тромбозов глубоких вен (15 и 2%; $p<0,001$).

Обсуждение. Связь мужского пола с более тяжелым течением ББ широко обсуждается в литературе. Причины данного феномена не выяснены, в основном дискутируются роль мужских половых гормонов и их влияние на иммунный ответ [19], а также позитивность по HLA-B5(51) [20–23]. Различия клинических проявлений ББ у мужчин и женщин связаны с этнической принадлежностью. Мета-анализ 49 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в разных странах [24], показал достоверную ассоциацию мужского пола с такими клиническими проявлениями ББ, как венозные тромбозы (ОР 2,27), поражение глаз (ОР 1,34), псевдофолликулит (ОР 1,26) и псевдопустулез (ОР 1,25) кожи, положительный тест патергии

Таблица 2. Частота клинических проявлений у пациентов с ББ, n (%)

Клинические проявления	Мужчины (n=285)	Женщины (n=140)	ОР (95% ДИ); p
Афтозный стоматит	279 (97,8)	138 (98,6)	H/з
Язвы гениталий	222 (77,9)	94 (67,1)	1,2 (0,77–1,90); 0,012
Поражение кожи:			
всего	254 (89,0)	99 (71,0)	1,67 (0,99–2,81); <0,001
псевдофолликулит	151 (53,0)	29 (21,0)	1,53 (0,96–2,45); <0,001
псевдопустулез	63 (22,0)	22 (16,0)	H/з
узловатая эритема	120 (42,0)	55 (39,0)	H/з
некротизирующий васкулит	3 (1,0)	0	H/з
Тест патергии +	113 (39,6)	34 (24,3)	1,24 (0,78–1,95); 0,001
Поражение ЖКТ	45 (15,8)	26 (18,6)	H/з

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

Таблица 3. Глазная патология у пациентов с ББ, *n* (%)

Характеристика	Мужчины (n=285)	Женщины (n=140)	ОР (95% ДИ); <i>p</i>
Поражение глаз	211 (74,0)	80 (57,0)	1,31 (0,86–2,01); 0,0003
В том числе:			
двустороннее	154 (73,0)	71 (89,0)	0,79 (0,37–1,69); 0,002
Локализация увеита:			
передний	0	4 (5,0)	0,005
задний	71 (34,0)	26 (32,0)	Н/з
генерализованный	140 (66,0)	50 (63,0)	Н/з
Течение увеита:			
острое	6 (3,0)	6 (8,0)	Н/з
рецидивирующее	197 (93,0)	65 (81,0)	1,56 (0,71–3,99); 0,003
хроническое	8 (4,0)	9 (11,0)	0,63 (0,24–1,71); 0,019
Осложнения увеита:			
задние синехии	17 (8,0)	14 (17,0)	0,73 (0,34 – 1,57); 0,019
гипопион	14 (7,0)	3 (4,0)	Н/з
вторичная глаукома	13 (6,0)	2 (2,5)	Н/з
катаракта	84 (40,0)	29 (36,0)	Н/з
деструкция стекловидного тела	108 (51,0)	39 (49,0)	Н/з
атрофия зрительного нерва	38 (18,0)	13 (16,0)	Н/з
геморрагии на сетчатке	6 (3,0)	3 (4,0)	Н/з
тромбоз центральной вены сетчатки	2 (1,0)	0	Н/з
оптический неврит	23 (11,0)	0	0,0004
Острота зрения:			
слабовидящие(0,06–0,2)	44 (21,0)	10 (13,0)	Н/з
слепые(<0,05)	19 (9,0)	2 (2,5)	1,27 (0,29–5,59); 0,04

Таблица 4. Поражение ЦНС у пациентов с ББ, *n* (%)

Клинические проявления	Мужчины (n=285)	Женщины (n=140)	ОР (95% ДИ); <i>p</i>
Поражение ЦНС	77 (27,0)	31 (22,0)	Н/з
Паренхиматозное поражение ЦНС	48 (17,0)	22 (16,0)	Н/з
В том числе:			
острый/подострый менингоэнцефалит	25 (9,0)	14 (10,0)	Н/з
хронический менингоэнцефалит	23 (8,0)	8 (6,0)	Н/з
Непаренхиматозное поражение ЦНС	28 (10,0)	8 (6,0)	Н/з
В том числе:			
тромбоз венозных синусов	25 (9,0)	4 (3,0)	1,31 (0,45–3,85); 0,015
головного мозга			
менингит	3 (1,0)	4 (3,0)	Н/з

Таблица 5. Частота и локализация сосудистых нарушений у пациентов с ББ, *n* (%)

Клинические проявления	Мужчины (n=285)	Женщины (n=140)	ОР (95% ДИ); <i>p</i>
Поражение сосудов	77 (27,0)	15 (11,0)	1,34 (0,74–2,43); <0,001
Поражение венозных сосудов	71 (25,0)	11 (8,0)	1,39 (0,71–2,72); <0,001
В том числе:			
тромбоз глубоких вен	43 (15,0)	3 (2,0)	1,46 (0,44–4,81); <0,001
поверхностный тромбофлебит	28 (10,0)	8 (6,0)	Н/з
Поражение артериальных сосудов	6 (2,0)	4 (3,0)	Н/з
В том числе:			
тромбоз	4 (1,3)	0	Н/з
аневризмы	2 (0,7)	4 (3,0)	Н/з

(ОР 1,14), а женского пола — с язвами гениталий (ОР 0,92), поражением суставов (ОР 0,89) и узловой эритемой (ОР 0,86).

Сравнительный анализ клинических появлений, проведенный нами в российской когорте, включавшей 285 мужчин и 140 женщин с ББ (преобладали этнические представители Северного Кавказа), демонстрирует, что у мужчин

достоверно чаще диагностировались тромбозы сосудов и венозных синусов головного мозга, поражение глаз, кожи, язвы гениталий, тест патергии. Наши данные согласуются с результатами исследований других когорт, в частности иранской, немецкой и турецкой, в которых тоже была прослежена ассоциации мужского пола с поражением сосудов, кожи и глаз [24–26] (табл. 6). Заметим, что частота патоло-

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

Таблица 6. Частота клинических проявлений ББ в разных странах (мужчины/женщины, %) [24–26]

Клинические проявления	Иран, 2016 г. (n=6075)	Германия, 2015 г. (n=747)	Турция, 2014 г. (n=521)	Россия, 2018 г. (n=425)
Афтозный стоматит	97,8/97,0; ОР 1,4; н/з	99,8/99,7; ОР 1,0; н/з	100/100; ОР 1,0; н/з	97,8/98,6; ОР 0,89; н/з
Язвы гениталий	63,2/68,9; ОР 0,8; 0,001	65,2/83,3; ОР 0,78; <0,001	82,5/90,9; н/з	77,9/67,1; ОР 1,2; 0,012
Поражение кожи	70,5/57,1; ОР 1,8; 0,001	84,2/74,0; ОР 1,14; <0,001	72,4/66,2; ОР 1,12; н/з	89,0/71,0; ОР 1,67; <0,001
Тест патергии +	Н/з	31,5/24,4; ОР 1,29; н/з	48,7/45,3; н/з	39,6/24,3; ОР 1,24; 0,001
Сосудистые нарушения	6,9/2,2; ОР 2,7; <0,001	29,3/12,7; ОР 2,31; <0,001	10,6/1,73; ОР 1,63; <0,001	27,0/11,0; ОР 1,34; <0,001
Поражение глаз В том числе: задний увеит васкулит сетчатки	63,0/51,7; <0,001 50,8/37,6; ОР 1,7; <0,001 39,0/26,7; ОР 1,8; <0,001	55,3/43,2; 0,002 44,5/36,8; ОР 1,21; н/з	58,1/36,9; 0,011	74,0/57,0; ОР 1,31; 0,0003 34,0/32,0; н/з
Поражение ЦНС В том числе: тромбоз синусов	9,8/11,6; ОР 0,8; 0,024	10,5/14,3; ОР 0,73; н/з 4,3/0,4; ОР 10,6; 0,004	4,7/0; н/з	27,0/22,0; ОР 1,09; н/з 9,0/3,0; ОР 1,3; 0,015
Поражение суставов	39,5/39,2; ОР 1,0; н/з	48,8/61,4; ОР 0,79; 0,002	6,4/4,2; н/з	60,0/56,0; ОР 1,06; н/з
Поражение ЖКТ	7,4/6,6; ОР 1,1; н/з	10,6/12,7; ОР 0,83; н/з	5,6/6,6; н/з	15,8/18,6; ОР 0,93; н/з
HLA-B5(51) +	51,0/46,1; ОР 1,2; 0,043	67,3/54,7; ОР 1,23; 0,001		67,0/51,5; ОР 1,26; 0,007

гии сосудов у мужчин с ББ в российской когорте была сравнима с таковой в Германии (27 и 29,3% соответственно), но оказалось выше, чем в Турции (10,6%) и Иране (6,9%). Доля мужчин с поражением кожи в российской когорте практически не отличалась от таковой в Германии (89 и 84,2% соответственно) и была несколько выше, чем в Иране (70,5%) и Турции (72,4%). Положительный тест патергии у мужчин в российской когорте выявлялся так же часто, как в немецкой (39,6 и 31,5% соответственно), и реже, чем в турецкой (48,7%).

Частота глазной патологии у мужчин в российской когорте оказалась ближе к таковой в иранской популяции (74 и 63% соответственно); в немецкой и турецкой когортах поражение глаз у мужчин встречалось несколько реже (55,3 и 58,1% соответственно). Тромбозы венозных синусов головного мозга у российских пациентов возникали чаще, чем у немецких (соответственно 9 и 4,3%). Не обнаружено гендерной ассоциации для афтозного стоматита, паренхиматозного поражения ЦНС и вовлечения ЖКТ во всех четырех когортах. Поражение суставов у пациентов в российской когорте отмечалось чаще (60%), чем в остальных трех

популяциях. В немецкой когорте больных вовлечение суставов ассоциировалось с женским полом, в отличие от российской, иранской и турецкой когорт, в которых гендерных ассоциаций по данному признаку не выявлено. Язвы гениталий чаще встречались у турецких больных, как у мужчин, так и у женщин (82,5/90,9% соответственно). В Иране и Германии язвы гениталий были более характерны для женщин [24–26].

В российской когорте отмечена связь мужского пола с высокой активностью ББ по индексу BDCAF и позитивностью по HLA-B5(51), что согласуется с данными, полученными при изучении иранской и немецкой когорт больных.

Выводы. Таким образом, в российской когорте пациентов мужской пол ассоциируется с более тяжелыми проявлениями ББ: патологией глаз, тромбозами глубоких вен, венозных синусов головного мозга, а также с поражением кожи, язвами гениталий, позитивностью в тесте патергии и по HLA-B5(51). Полученные данные свидетельствуют о том, что мужчинам с ББ необходимо назначать иммуносупрессивную терапию уже на ранних стадиях болезни.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алекберова ЗС. Болезнь Бехчета. Москва: ГУ РАМН; 2007. 90 с. [Alekberova ZS. *Bolezni' Bekhcheta* [Behcet's disease]. Moscow: GU RAMN; 2007. 90 p.]
2. Jennette J, Falk R, Bacon P, 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.
3. Zouboulis Ch. Epidemiology of Adamantides — Behcet's disease. In: Zierhut M, Ohno S, editors. *Immunology of Behcet's disease*. Lisse; 2003. P. 1-16.
4. Tursen U, Gü rler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol.* 2003 May;42(5):346-51.
5. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Jan;13(1):57-65. Epub 2016 Jul 11.
6. Takeno M, Ishido T, Horita N, et al. Influence of sex and age on clinical manifestations of Behcet's disease: data of 6627 patients from Japanese nationwide survey database (P44). *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36(Suppl. 115):S172.
7. Bang D, Oh S, Lee KH, et al. Influence of sex on patients with Behcet's disease in Korea. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:59-63.
8. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behcet's disease: is there a gender influence on clinical manifestations? *Int J Rheum Dis.* 2012 Jun;15(3):306-14. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01696.x.
9. Hamuryudan V, Hatemi G, Sut N, et al. Frequent oral ulceration during early disease may predict a severe disease course in males

- with Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 May-Jun;30(3 Suppl 72):S32-4.
10. Tugal-Tutkun I, Önal S, Altan Yaycioglu R, et al. Uveitis in Behcet's disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004 Sep; 138(3):373-80.
11. Jacyk WK. Behcet's disease in South African blacks: report of five cases. *J Am Acad Dermatol*. 1994 May;30(5 Pt 2):869-73.
12. Poon W, Verity DH, Larkin GL, et al. Behcet's disease in patients of west African and Afro-Caribbean origin. *Br J Ophthalmol*. 2003 Jul;87(7):876-8.
13. Yurdakul S, Hammuryudan V, Yazici H. Behcet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Jan;16(1):38-42.
14. Kechida M, Ksaa I, Hammami S, et al. Gender influence in Behcet disease: a bicentric Tunisian stud. 18th International Conference on Behcet's syndrome. Rotterdam, Netherlands, 13-15 September 2018.
15. Ishido T. Clinical manifestations of Behcet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):1918-1927. doi: 10.1093/rheumatology/kex285.
16. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet*. 1990 May 5;335(8697):1078-80.
17. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):338-47. doi: 10.1111/jdv.12107. Epub 2013 Feb 26.
18. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
19. Yavuz S, Akdeniz T, Hancer V, et al. Dual effects of testosterone in Behcet's disease: implications for a role in disease pathogenesis. *Genes Immun*. 2016 Sep;17(6):335-41. doi: 10.1038/gene.2016.28.
20. Ryu HJ, Seo MR, Choi HJ, et al. Clinical phenotypes of Korean patients with Behcet disease according to gender, age at onset, and HLA-B51. *Korean J Intern Med*. 2018 Sep; 33(5):1025-1031. doi: 10.3904/kjim.2016.202. Epub 2017 Jan 12.
21. Голоева РГ, Алекберова ЗС, Гусева ИА и др. Болезнь Бехчета и ассоциации с антигеном HLA-B5 (обзор литературы и собственные данные). *Терапевтический архив*. 2010;(5):45-50. [Goloeva RG, Alekberova ZS, Guseva IA, et al. Behcet disease and association with antigen HLA-B5 (review of literature and own data). *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;(5):45-50 (In Russ.)].
22. Demirseren D, Ceylan G, Akoglu G, et al. HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behcet's disease and their correlation with clinical manifestations. *Genet Mol Res*. 2014 Jul 2;13(3):4788-96. doi: 10.4238/2014.July.2.8.
23. Maldini C, Lavalley M, Cheminant M, et al. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 May;51(5):887-900. doi: 10.1093/rheumatology/ker428. Epub 2012 Jan 11.
24. Bonitsis NG, Luong Nguyen LB, et al. Gender-specific differences in Adamantiades-Behcet's disease manifestations: an analysis of the German registry and meta-analysis of data from the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):121-33. doi: 10.1093/rheumatology/keu247. Epub 2014 Aug 12.
25. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Adult Behcet's disease in Iran: analysis of 6075 patients. *Int J Rheum Dis*. 2016 Jan; 19(1):95-103. doi: 10.1111/1756-185X.12691. Epub 2015 Aug 10.
26. Balta I, Akbay G, Kalkan G, Eksioglu M. Demographic and clinical features of 521 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol*. 2014 May;53(5):564-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05756.x. Epub 2013 Aug 22.

Поступила 15.03.2019

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.

Применение базисных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартрита

Аникин С.Г., Алексеева Л.И., Лиля А.М.

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

Остеоартрит (ОА) является гетерогенным заболеванием с различной степенью выраженности воспалительных реакций, структурных изменений, функциональной недостаточности и прогрессирования в целом. Некоторые фенотипы ОА характеризуются высокой локальной воспалительной реакцией, постоянной болью, упорным синовитом и значительным ограничением функциональной активности. Как правило, применение у таких пациентов традиционной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и введение глюкокортикоидов в сустав не оказывают существенного эффекта. Учитывая важную роль воспаления и вовлечение иммунных реакций в патогенез ОА, существование его эрозивных форм, применение некоторых базисных противовоспалительных препаратов могло бы быть рациональным решением проблемы терапии этого заболевания. Представлен обзор данных, касающихся эффективности и безопасности использования метотрексата и гидроксихлорохина при ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; метотрексат; гидроксихлорохин.

Контакты: Сергей Германович Аникин; artos2000@yandex.ru

Для ссылки: Аникин СГ, Алексеева ЛИ, Лила АМ. Применение базисных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартрита. Современная ревматология. 2019;13(2):90–95.

Use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in the therapy of osteoarthritis

Anikin S.G., Alekseeva L.I., Lila A.M.

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

Osteoarthritis (OA) is a heterogeneous disease with varying degrees of inflammatory responses, structural changes, functional insufficiency, and disease progression as a whole. Some OA phenotypes are characterized by a high local inflammatory response, persistent pain, persistent synovitis, and severe functional limitation. As a rule, the use of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in these patients and the injection of glucocorticoids into the joint show no substantial effect. Taking into account the important role of inflammation and the involvement of immune responses in the pathogenesis of OA, the existence of its erosive forms, the use of some disease-modifying anti-rheumatic drugs could be a rational solution of the problem in the therapy of this disease.

The paper reviews data on the efficiency and safety of using methotrexate and hydroxychloroquine in OA.

Keywords: osteoarthritis; methotrexate; hydroxychloroquine.

Contact: Sergey Germanovich Anikin; artos2000@yandex.ru

For reference: Anikin SG, Alekseeva LI, Lila AM. Use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in the therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):90–95.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-90-95

Остеоартрит (ОА) — одно из самых частых заболеваний скелетно-мышечной системы. Распространенность ОА коррелирует с возрастом, достигая максимальных значений у лиц 65 лет и старше. Для первичного ОА характерно поражение коленных, тазобедренных суставов, суставов кистей и позвоночника. Этиология ОА неизвестна. Считается, что ОА является мультифакторным заболеванием, возникающим при взаимодействии различных биологических и механических причин, приводящих к нарушению равновесия между процессами деградаци и репарации суставного хряща. Согласно современным представлениям, ОА — заболевание суставов, сопровождающееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса вследствие макро- и микроповреждений, которые активируют ненормальные адаптивные процессы восстановления, включая про-

воспалительные реакции иммунной системы, костного ремоделирования и образования остеофитов [1]. Полагают, что воспаление наряду с другими патогенетическими механизмами имеет важнейшее значение для развития и прогрессирования этого заболевания. Воспалительные и иммунные реакции затрагивают синовиальную оболочку, хрящ, субхондральную кость и окружающие ткани, приводя к появлению боли, структурных и функциональных нарушений, усугубляя течение и прогноз ОА в целом [2–4].

Клинически воспаление при ОА проявляется болью, не-продолжительной утренней скованностью и припухлостью сустава. Первоначально симптомы возникают после избыточной механической нагрузки, но по мере прогрессирования ОА могут наблюдаться и в покое, в том числе в ночное время. При обследовании у пациентов могут выявляться си-

новит со скоплением в суставе синовиальной жидкости, которая обычно характеризуется небольшим или умеренным цитозом, а также отеком окружающих мягких тканей. Применение различных методов визуализации позволяет диагностировать синовит у большинства пациентов с ОА. Так, при использовании магнитно-резонансной томографии воспаление синовиальной оболочки выявляется в 70% случаев, а наличие жидкости в суставе — в 95% [5]. Как и при других ревматических заболеваниях (РЗ) с выраженным воспалительным компонентом, при ОА в сыворотке крови и синовиальной жидкости возможны небольшое повышение концентрации ряда провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6, ИЛ17, ИЛ22, снижение уровня противовоспалительных цитокинов, включая ИЛ10, а также развитие адаптивных иммунных клеточных реакций в тканях сустава, хотя и в ограниченном масштабе [4, 6–10]. При гистологическом исследовании у лиц с ОА в синовиальной оболочке определяются разнообразные изменения, характерные для хронического воспаления: ее утолщение, инфильтрация клетками воспаления, прежде всего мононуклеарами, и различная степень фиброза, причем в некоторых случаях картину инфильтрации синовиальной оболочки мононуклеарами бывает трудно отличить от наблюдаемой при ревматоидном артрите (РА), хотя при ОА эти инфильтраты более локальны, имеют несколько иной клеточный состав, чаще располагаются в местах прикрепления синовии к кости [3, 11–13].

Таким образом, в настоящее время значение воспаления в патогенезе ОА не вызывает сомнения, что учитывается при разработке клинических рекомендаций и руководств по лечению таких пациентов. Современная терапия ОА включает в себя ряд фармакологических и нефармакологических методов. Активно используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе локальные формы, симптоматические препараты для лечения ОА с медленным развитием эффекта, внутрисуставное (в/с) введение гиалуроновой кислоты, глюкокортикоидов (ГК). У большинства пациентов, особенно на начальных этапах болезни, удается успешно контролировать течение ОА. Однако в ряде случаев сильная боль в суставах, упорный синовит, часто с накоплением синовиальной жидкости в суставе, затрудняют ведение пациента и требуют более радикального вмешательства, возможности для которого при ОА ограничены. У некоторых пациентов развивается особая форма заболевания — эрозивный ОА (ЭОА), для которого типично поражение суставов кистей с выраженным воспалительным компонентом и образованием эрозий. Как правило, ЭОА сопровождается острой болью, различной степенью скованности, припухлостью и иногда покраснением сустава, что напоминает симптомы РА, псориатического или микрокристаллического артрита [7]. Неблагоприятное течение ЭОА, для которого характерна высокая локальная воспалительная активность, заставляет врачей искать новые терапевтические подходы. Обычно в клинической практике в таких ситуациях применяют высокие дозы НПВП и локальное в/с или периартикулярное введение ГК. Однако использование этих препаратов не всегда оказывается успешным, что ставит перед врачом и пациентом вопрос о необходимости проведения в дальнейшем хирургического лечения. Вместе с тем появление новых данных о патогенезе ОА, выявление роли иммунной системы, локальной активации некоторых провоспалительных цито-

кинов, молекул адгезии, факторов роста и протеолитических ферментов свидетельствуют о существовании сходных механизмов патогенеза ОА и других РЗ. При этом особого внимания заслуживают те фенотипы ОА, которые сопровождаются упорной, выраженной воспалительной реакцией, выпотом в суставе и развитием эрозий, наблюдаемых при ЭОА. В связи с этим делаются попытки назначения больным ОА некоторых лекарственных средств, используемых в терапии других РЗ.

Метотрексат (МТ)

МТ широко применяется в терапии воспалительных РЗ. Он относится к антиметаболитам группы структурных аналогов фолиевой кислоты и оказывает противовоспалительное и антипролиферативное действие, последнее проявляется при использовании высоких доз МТ. Противовоспалительный эффект МТ связывают с его влиянием на аденозинный сигнальный путь. Применение МТ сопровождается повышением высвобождения аденозина из клеток путем избирательного ингибирования фермента аминимидазол-карбоксамид-рибонуклеотидтрансформиллазы. В свою очередь, аденозин является сильным ингибитором воспаления, подавляет функциональную активность нейтрофилов, макрофагов, моноцитов, дендритных клеток и лимфоцитов, а также секрецию ряда провоспалительных цитокинов. В эксперименте было выявлено, что МТ может уменьшать синтез простагландина E_2 , молекул адгезии, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора [14–21]. Антицитокиновые эффекты МТ реализуются посредством подавления внутриклеточного NF- κ B сигнального пути [22], при этом точные молекулярные механизмы влияния МТ на цитокиновые сети до конца не изучены. Применение МТ сопровождается уменьшением разрушения хрящевой ткани у лиц с РА за счет подавления синтеза некоторых матриксных металлопротеиназ (ММП) и повышения уровня тканевых ингибиторов ММП [23–25].

В клинических руководствах и медицинских справочниках пока нет рекомендаций по использованию МТ в терапии ОА. Имеются отдельные описания случаев и единичные исследования эффективности МТ при ОА коленных суставов и ЭОА. МТ назначался пациентам, испытывающим умеренную или сильную боль в суставах, при неэффективности или плохой переносимости НПВП и/или опиоидов. В одном описательном исследовании [26] у пациента с генерализованным ОА и поражением суставов кистей по типу ЭОА, неэффективностью традиционной терапии НПВП назначение МТ в дозе 15 мг/нед через 3 мес привело к значимому уменьшению боли и отказу от регулярного приема НПВП. Спустя 6 мес боль в суставах полностью исчезла. При этом отмечена хорошая переносимость препарата, нежелательные явления (НЯ) отсутствовали на протяжении всего наблюдения. В одном из первых небольших ($n=30$) открытых исследований С.У. Wenham и соавт. [27] выявили значимое влияние МТ на боль в коленном суставе. Эффект МТ был сопоставим с таковым НПВП и опиоидов. К 6-му месяцу терапии у 43% пациентов было достигнуто снижение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) более чем на 30%, у 23% из них отмечалось уменьшение боли на 50% и более, хотя у 13% больных наблюдалось ее усиление. В целом по критериям OARSI (Osteoarthritis Research Society International) у большинства участников исследования при-

менение МТ привело к клинически значимому уменьшению боли. Однако авторы, не выявив корреляции между болью в суставе и выраженностью синовита, предположили, что это может быть связано с особенностью влияния МТ на синовиальную оболочку при ОА: МТ изменял клеточный состав и концентрацию провоспалительных цитокинов в синовии, но значимо не влиял на ее толщину.

Использование МТ при РЗ требует постоянного динамического контроля за пациентом, тщательного титрования дозы в зависимости от клинической картины и данных лабораторных исследований из-за возможного развития НЯ. Вопрос о применении МТ по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами и не упомянутым в официальной инструкции, требует особенно взвешенного подхода с учетом соотношения риска и пользы такой терапии. В большинстве исследований, как и в работе С.У. Wenham и соавт. [27], первоначальная доза МТ была небольшой — 7,5 мг/нед. В дальнейшем ее увеличивали каждые 2 нед на 5 мг и, при хорошей переносимости, довели до максимальной — 20 мг/нед. Существует мнение [27], что для достижения значимого эффекта доза МТ при ОА должна быть такой же, как и при РА, а использование небольших доз, например 7,5 мг/нед, может не оказывать существенного влияния на боль и воспаление, о чем сообщили Н.Т. de Holanda и соавт. [28]. Как и в других исследованиях, авторы отметили удовлетворительную переносимость терапии МТ. Частота и характер НЯ были сопоставимы с теми, которые наблюдаются при использовании МТ у больных РА, но менее существенными, чем при назначении опиоидов.

De Н.Т. Holanda и соавт. [28] провели 4-месячное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание эффективности небольшой дозы МТ (7,5 мг/нед) у 58 больных ОА коленных суставов. Значимых различий в интенсивности боли, индексе WOMAC или индексе Лекена в целом между МТ и плацебо не наблюдалось. А. Abou-Rayа и соавт. [29] представили данные плацебо-контролируемого исследования эффективности МТ при ОА коленных суставов ($n=144$). Использовалась высокая доза МТ (25 мг/нед) на протяжении 28 нед. Сделан вывод о благоприятной эффективности терапии МТ: препарат значимо уменьшал боль в суставах и выраженность синовита. Однако в 2018 г. эта статья была исключена из базы PubMed. При анализе указанной работы комиссия по исследованиям журнала *Annals of the Rheumatic Diseases* пришла к выводу о наличии непреднамеренной неточности при статистической обработке данных и ошибках при сборе информации. В дальнейшем авторы представили три различных набора данных и исправления в тексте и таблицах. Однако из-за существенных исправлений и оставшихся вопросов, связанных с надежностью полученных данных, статья была отозвана. В 2015 г. S.R. Kingsbury и соавт. [30] заявили о начале крупного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого одногруппного исследования PROMOTE. В него включали пациентов с ОА коленных суставов, подтвержденным рентгенологически, и недостаточным ответом на терапию или непереносимостью парацетамола, НПВП или опиоидов ($n=160$). Однако результаты исследования до настоящего времени не представлены.

Эффективность МТ при ЭОА изучалась в открытом 2-месячном исследовании, в котором использовался МТ в дозе 10 мг/нед [31]. После 2 мес терапии отмечено значимое

уменьшение боли (с $54,4 \pm 17$ до $39,7 \pm 19,6$ мм; $p < 0,01$) и скованности (с $28,8 \pm 24$ до $21,8 \pm 19,1$ мин; $p < 0,01$).

Таким образом, в настоящее время опубликованы данные единичных небольших клинических исследований, не позволяющие сделать однозначных выводов об эффективности МТ при ОА. Не определены оптимальные доза препарата и продолжительность лечения, фенотипы ОА, при которых применение МТ будет наиболее целесообразным. Для ответов на эти вопросы нужны дальнейшие крупные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ).

Гидроксихлорохин (ГХ)

ГХ относится к группе аминохинолиновых препаратов и используется в ревматологической практике с 1950-х гг. В целом препарат хорошо переносится и оказывает благоприятный эффект при различных РЗ. ГХ обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, что было продемонстрировано в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, в экспериментах на животных и в клинической практике. ГХ воздействует на функциональную активность лимфоцитов и макрофагов, участвующих в хроническом воспалительном процессе, подавляя клеточную миграцию, синтез и высвобождение лизосомальных ферментов, свободных радикалов и простагландинов [32–36]. При некоторых РЗ ГХ способен снижать уровень провоспалительных цитокинов: ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ17, ИЛ18, ИЛ22. Накапливаясь в тканях сустава, ГХ может оказывать протективное влияние на хрящевую ткань, уменьшая разрушение протеогликанов и синтез провоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов [37–40].

В клинической практике ГХ обычно не используется для терапии ОА. Однако при тяжелом течении ОА, сопровождающемся высокой воспалительной активностью, в том числе при ЭОА, в случае неэффективности НПВП и опиоидов, у отдельных пациентов этот препарат назначают по незарегистрированному показанию [41, 42], хотя однозначного подтверждения его эффективности в крупных контролируемых испытаниях в настоящее время не получено. Большинство исследований эффективности ГХ при ОА было выполнено у лиц с ОА суставов кистей, с узелковой формой или ЭОА. Это были открытые ретроспективные исследования с небольшим числом участников (до 8), принимавших ГХ в дозе от 200 до 400 мг/сут на протяжении 6 мес — 2 лет при неэффективности предшествующей терапии НПВП [43–45]. Дизайн этих работ характеризовался низким уровнем доказательности. В некоторых исследованиях участвовало всего несколько пациентов с невысокими титрами ревматоидного и анти-нуклеарного факторов [43, 44], что, с одной стороны, не исключало диагноз ЭОА, а с другой — не позволяло отрицать дебют других РЗ. В целом авторы отмечали уменьшение боли, продолжительности утренней скованности, выраженности синовита, определяемого клинически, и положительную общую оценку терапии пациентом.

В проспективном исследовании L. Punzi и соавт. [46] применение ГХ при ЭОА на протяжении 12 мес ($n=15$) привело к значимому уменьшению индекса Ричи и лабораторных показателей: СОЭ, концентрации растворимых рецепторов к ИЛ2, являющихся маркером активации лимфоцитов. В то же время в РКИ ($n=88$) R. McKendry и соавт. [47] при сравнении эффективности 6-месячной терапии ГХ 400 мг/сут и плацебо у пациентов с узелковой формой ОА

было выявлено уменьшение числа болезненных суставов и длительности утренней скованности, однако различия с группой плацебо были незначимыми.

В двух других РКИ, включавших 44 и 166 пациентов, была проведена оценка эффективности 400 мг/сут ГХ при ОА коленных суставов. М. Joka и соавт. [48] выявили значимое по сравнению с плацебо уменьшение боли, скованности, функциональной недостаточности и суммарного индекса WOMAC у лиц с незначительной и умеренной болью в суставах. Эффект терапии сохранялся на протяжении всего наблюдения (с 4-й по 24-ю неделю), при этом максимальным он был на 8-й неделе. Кроме того, потребность в приеме НПВП была меньше в группе ГХ. В отличие от работы М. Joka и соавт. [48], в которой оценка проводилась у лиц с умеренной и слабой болью, S. Abou-Raya и соавт. [49] анализировали эффективность ГХ у пациентов с умеренной и сильной болью в коленных суставах. Применение ГХ на протяжении 9 мес у таких пациентов тоже привело к значимому по сравнению с плацебо снижению уровня боли и улучшению функциональной активности по WOMAC, а также к уменьшению клинических признаков синовита, хотя методика их оценки не указана.

Исследования с открытым ретроспективным дизайном или РКИ с небольшим числом участников имеют ограниченный уровень доказательности. Для получения более убедительных данных об эффективности, переносимости и безопасности применения ГХ при ОА требуются крупные многоцентровые плацебо-контролируемые исследования с высоким уровнем доказательности. В 2018 г. были опубликованы данные двух таких исследований, в которых изучалось влияние ГХ на боль и другие симптомы ОА суставов кистей.

В исследование W. Lee и соавт. [50] было включено 196 пациентов с ОА суставов кистей, которые получали ГХ в дозе 400 мг/сут или плацебо на протяжении 6 мес. При анализе данных на 24-й неделе различия между группами были незначимыми по таким показателям, как изменение боли по ВАШ, индексу AUSCAN и AIMS2-SF, при этом переносимость ГХ была удовлетворительной. По сравнению с другими препаратами, активно используемыми в ревматологической практике, ГХ характеризуется небольшим числом НЯ. В данном исследовании их частота была сопоставима с таковой в группе плацебо: 21 пациент в группе ГХ и 24 в группе плацебо имели 1 и более НЯ, хотя частота выбывания из-за серьезных НЯ была выше у лиц, принимавших ГХ (10 пациентов), по сравнению с плацебо (5). Следует отметить, что, в отличие от большинства других работ, ограничений по выраженности боли при включении в исследование не было, что могло повлиять на конечный результат. Отсутствие эффекта терапии при незначительной боли может быть связано не с применением конкретного препарата, а с небольшим показателем боли по ВАШ, при котором невозможно уловить значимые изменения. В противоположность W. Lee и соавт. [50] S.R. Kingsbury и соавт. [51] включили в многоцентровое плацебо-контролируемое исследование HERO (Hydroxychloroquine Effectiveness in Reducing symptoms of hand Osteoarthritis) 248 пациентов с умеренной и сильной болью, не поддающейся терапии НПВП и опиоидами. Все участники исследования получали ГХ в дозе 200; 300 или 400 мг/сут, в зависимости от массы тела (максимально 6,5 мг/кг/сут), или плацебо на протяжении 12 мес. При анализе результатов не выявлено значимых различий между группами по выраженности

боли к 6-му месяцу терапии, являвшейся основным показателем эффективности. Также не установлено значимых различий на 3-м, 6-м и 12-м месяце наблюдения и по дополнительным показателям эффективности: индексу AUSCAN, силе сжатия кисти, выраженности синовита по данным УЗИ и структурным изменениям, выявляемым при рентгенографии. В целом частота серьезных НЯ при использовании ГХ была сопоставима с таковой плацебо: 7 случаев в группе ГХ и 8 в группе плацебо. При этом 3 случая были расценены как связанные с ГХ: удлинение интервала QT с желудочковой аритмией, мультиформная эритема и острый генерализованный эритематозный пустулез.

В 2014 г. был представлен протокол крупного РКИ эффективности и безопасности ГХ при ОА, сопровождающемся выраженной воспалительной реакцией в суставах кистей и ЭОА [52]. В исследование вошли 510 пациентов, которые будут получать ГХ 200–400 мг/сут или плацебо на протяжении 52 нед. Эффективность будет оцениваться по изменению клинических показателей: боли, припухлости, утренней скованности, покраснения сустава, лабораторных признаков активности (СОЭ, СРБ), а также динамике рентгенологических нарушений. При этом основное внимание в данной работе направлено на пациентов с ЭОА, фенотипом ОА, для которого характерны высокая воспалительная активность и развитие эрозий, в отличие от «классического» ОА, сопровождающегося небольшой или умеренной воспалительной активностью и болью в суставах.

Отрицательные результаты крупных исследований вызывают вопросы о целесообразности применения ГХ в терапии ОА. Высказываются предположения о слабой противовоспалительной активности ГХ у лиц с ОА, отсутствии ключевых механизмов патогенеза, на которые мог бы воздействовать этот препарат [51]. Остается открытым вопрос и об эффективности ГХ при ЭОА и ОА с высокой воспалительной активностью и выраженным синовитом, выпотом в коленных, тазобедренных и других крупных суставах и неэффективностью традиционной терапии, что отражает разные фенотипы этого гетерогенного заболевания.

По современному определению, ОА является гетерогенным заболеванием, при котором выраженность воспалительных реакций, процессы разрушения хрящевой ткани и изменения субхондральной кости у пациентов могут значительно различаться. Фенотипы ОА с тяжелым течением и выраженной воспалительной реакцией, сильной болью, упорным синовитом, слабо или вовсе не реагирующие на традиционную терапию НПВП и внутрисуставное введение ГК, с развитием эрозий, требуют особого внимания и поиска новых методов лечения. Применение МТ или ГХ у таких пациентов, по крайней мере, у некоторых из них, могло бы решить эту проблему и отдалить или вовсе предотвратить проведение операции. Вместе с тем в литературе встречается небольшое число клинических исследований этих препаратов при ОА, и большинство из них отличаются низким уровнем доказательности. Для определения места и роли этих препаратов в терапии ОА требуются дальнейшие контролируемые исследования.

В НИИР им. В.А. Насоновой начато открытое 6-месячное исследование эффективности, переносимости и безопасности применения МТ у пациентов с ОА коленных суставов и суставов кистей. В настоящее время проводится набор пациентов. Результаты исследования будут представлены в последующих публикациях.

1. Lane NE, Brandt K, Hawker G, et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 May;19(5):478-82. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.013. Epub 2011 Mar 23.
2. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun; 64(6):1697-707. doi: 10.1002/art.34453. Epub 2012 Mar 5.
3. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Sep; 23(5):471-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.
4. Carla R. Scanzello. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jan;29(1):79-85.
5. Roemer FW, Kassim JM, Guerazzi A, et al. Anatomical distribution of synovitis in knee osteoarthritis and its association with joint effusion assessed on non-enhanced and contrast-enhanced MRI. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Oct;18(10):1269-74. doi: 10.1016/j.joca.2010.07.008. Epub 2010 Aug 5.
6. Altobelli E, Angeletti PM, Piccolo D, de Angelis R. Synovial fluid and serum concentrations of inflammatory markers in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: A Systematic Review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3):170-179. doi: 10.2174/1573397113666170427125918.
7. Gazeley DJ, Yeturi S, Patel PJ, Rosenthal AK. Erosive osteoarthritis: A systematic analysis of definitions used in the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Feb;46(4): 395-403. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.013. Epub 2016 Aug 24.
8. Goldring MB. Anticytokine therapy for osteoarthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2001 Sep;1(5):817-29.
9. Smith MD, Triantafillou S, Parker A, et al. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1997 Feb; 24(2):365-71.
10. Myers SL, Brandt KD, Ehlich JW, et al. Synovial inflammation in patients with early osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1990 Dec;17(12):1662-9.
11. Goldenberg DL, Egan MS, Cohen AS. Inflammatory synovitis in degenerative joint disease. *J Rheumatol*. 1982 Mar-Apr; 9(2):204-9.
12. Lindblad S, Hedfors E. Arthroscopic and immunohistologic characterization of knee joint synovitis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 1987 Oct;30(10):1081-8.
13. Revell PA, Mayston V, Lalor P, Mapp P. The synovial membrane in osteoarthritis: a histological study including the characterization of the cellular infiltrate present in inflammatory osteoarthritis using monoclonal antibodies. *Ann Rheum Dis*. 1988 Apr;47(4):300-7.
14. Hasko G, Cronstein BN. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol*. 2004 Jan;25(1):33-9.
15. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev*. 2005 Jun;57(2):163-72.
16. Miranda-Carus ME, Balsa A, Benito-Miguel M, et al. IL-15 and the initiation of cell contact-dependent synovial fibroblast-T lymphocyte cross-talk in rheumatoid arthritis: effect of methotrexate. *J Immunol*. 2004 Jul 15; 173(2):1463-76.
17. Barrera P, Boerbooms AM, Demacker PN, et al. Circulating concentrations and production of cytokines and soluble receptors in rheumatoid arthritis patients: effects of a single dose methotrexate. *Br J Rheumatol*. 1994 Nov;33(11):1017-24.
18. Barrera P, Haagsma CJ, Boerbooms AM, et al. Effect of methotrexate alone or in combination with sulphasalazine on the production and circulating concentrations of cytokines and their antagonists. Longitudinal evaluation in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995 Aug;34(8):747-55.
19. Gerards AH, de Lathouder S, de Groot ER, et al. Inhibition of cytokine production by methotrexate. Studies in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Oct;42(10):1189-96. Epub 2003 May 30.
20. Mello SB, Barros DM, Silva AS, et al. Methotrexate as a preferential cyclooxygenase 2 inhibitor in whole blood of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 May;39(5):533-6.
21. Vergne P, Liagre B, Bertin P, et al. Methotrexate and cyclooxygenase metabolism in cultured human rheumatoid synovial cells. *J Rheumatol*. 1998 Mar;25(3):433-40.
22. Majumdar S, Aggarwal BB. Methotrexate suppresses NF- κ B activation through inhibition of I κ B α phosphorylation and degradation. *J Immunol*. 2001 Sep 1;167(5):2911-20.
23. Fiedorczyk M, Klimiuk PA, Sierakowski S, et al. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1523-9.
24. Seitz M, Dayer JM. Enhanced production of tissue inhibitor of metalloproteinases by peripheral blood mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients responding to methotrexate treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Jun;39(6):637-45.
25. Tchertverikov I, Kraan MC, van El B, et al. Leflunomide and methotrexate reduce levels of activated matrix metalloproteinases in complexes with α 2 macroglobulin in serum of rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):128-30. Epub 2007 Sep 17.
26. Кашеярова НГ, Таскина ЕА, Кудинский ДМ, Алексеева ЛИ. Опыт назначения метотрексата при эрозивной форме остеоартрита суставов кистей. В кн.: Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге». Сборник тезисов. Санкт-Петербург: Человек и его здоровье; 2018. С. 96-7. [Kashevarova NG, Taskina EA, Kudinskiy DM, Alekseeva LI. Experience in the use of methotrexate in the erosive form of osteoarthritis of the joints of hands. In: Vserossiiskii kongress s mezhduнародnym uchastiem «Dni revmatologii v Sankt-Peterburge». *Sbornik tezisov* [All-Russian Congress with international participation «days of rheumatology in St. Petersburg». Book of abstracts]. Saint-Petersburg: Chelovek i ego zdorov'e; 2018. P. 96-7].
27. Wenham CY, Grainger AJ, Hensor EM, et al. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May;52(5): 888-92. doi: 10.1093/rheumatology/kes386. Epub 2013 Jan 7.
28. De Holanda HT, Pollak DF, Pucinelli ML. Low-dose methotrexate compared to placebo in the treatment of knee osteoarthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47(5):334-40.
29. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Khadrane T. Retracted: Methotrexate in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jul;77(7):e46. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204856. Epub 2014 Mar 27.
30. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Arden NK, et al. Pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis, a pragmatic phase iii trial of treatment effectiveness (PROMOTE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Mar 4;16:77. doi: 10.1186/s13063-015-0602-8.
31. Pavelka K, Olejarova M, Pavelkova A. Methotrexate in the treatment of erosive OA of the hands. *Ann Rheum Dis*. 2006;65 (Suppl II):402.
32. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015 Oct;23(5):231-69. doi: 10.1007/s10787-015-0239-y. Epub 2015 Aug 6.
33. Silva JC, Mariz HA, Rocha LF Jr, et al. Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Jun;68(6):766-71. doi: 10.6061/clinics/2013(06)07.
34. Willis R, Seif AM, McGwin G Jr, et al. Effect of hydroxychloroquine treatment on pro-inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort. *Lupus*. 2012 Jul;21(8):830-5. doi: 10.1177/096120312437270. Epub 2012 Feb 17.
35. Wozniacka A, Lesiak A, Narbutt J, et al. Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus ery-

- thematosis patients. *Lupus*. 2006; 15(5):268-75.
36. Karres I, Kremer JP, Dietl I, et al. Chloroquine inhibits proinflammatory cytokine release into human whole blood. *Am J Physiol*. 1998;274:1058-1064.
37. Ackerman NR, Jubb S, Marlowe SL. Effects of various antiinflammatory and anti-rheumatic agents on the synthesis, secretion and activity of a cartilage proteoglycan-degrading enzyme and other macrophage enzymes. *Biochem Pharmacol*. 1981 Aug 1; 30(15):2147-55.
38. Kamel M, Bassiouni M. Chloroquine inhibits elastase enzyme activity in vitro. *Clin Exp Rheumatol*. 1992 Jan-Feb;10(1):99-100.
39. Lullmann-Rauch R, Pods R, von Witzendorff B. The antimalarial-squinacrine and chloroquine induce weak lysosomal storage of sulphated glycosaminoglycans in cell culture and in vivo. *Toxicology*. 1996 Jun 17;110(1-3):27-37.
40. Cowey FK, Whitehouse MW. Biochemical properties of antiinflammatory drugs. VII. Inhibition of proteolytic enzymes in connective tissue by chloroquine (resorcin) and related antimalarial antirheumatic drugs. *Biochem Pharmacol*. 1966 Aug; 15(8):1071-84.
41. Punzi L, Frigato M, Frallonardo P, Ramonda R. Inflammatory osteoarthritis of the hand. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Jun;24(3):301-12. doi: 10.1016/j.berh.2009.12.007.
42. Ehrlick GE. Erosive inflammatory and primary generalized osteoarthritis. In: Osteoarthritis. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001.
43. Robertson CR, Rice JR, Allen NB. Treatment of erosive osteoarthritis with hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum*. 1993;36(Suppl):S167.
44. Bryant LR, des Rosier KF, Carpenter MT. Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1995 Aug; 22(8):1527-31.
45. Sibbain SK, Kallankara S, Gillott TJ, et al. Role of hydroxychloroquine in management of osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:161-161.
46. Punzi L, Bertazzolo N, Pianon M, et al. Soluble interleukin 2 receptors and treatment with hydroxychloroquine in erosive osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1996 Aug;23(8):1477-8.
47. McKendry R, Thome C, Weisman M, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) versus Acetaminophen (ACM) versus placebo (PL) in the treatment of nodal osteoarthritis (NOA) of the hands. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 28:1421.
48. Jokar M, Mirfeizi Z, Keyvanpajouh K. The effect of hydroxychloroquine on symptoms of Knee osteoarthritis: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Iran J Med Sci*. 2013 Sep;38(3):221-6.
49. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Khadrawe T. Efficacy of hydroxychloroquine in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis in older adults: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 (Suppl 2):756-7.
50. Lee W, Ruijgrok L, Boxma-de Klerk B, et al. Efficacy of Hydroxychloroquine in Hand Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Sep;70(9):1320-1325. doi: 10.1002/acr.23471. Epub 2018 Aug 12.
51. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A, et al. Hydroxychloroquine Effectiveness in Reducing Symptoms of Hand Osteoarthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2018 Mar 20;168(6):385-395. doi: 10.7326/M17-1430. Epub 2018 Feb 20.
52. Detert J, Klaus P, Listing J, et al. Hydroxychloroquine in patients with inflammatory and Erosive osteoarthritis of the hands (OA TREAT): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014 Oct 27; 15:412. doi: 10.1186/1745-6215-15-412.

Поступила 25.03.2019

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.

Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом

Стребкова Е.А., Алексеева Л.И.

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

Остеоартрит (ОА) — самое распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата, характеризующееся постоянной болью, нарушением функции сустава и ранней потерей трудоспособности. В настоящее время встречаемость ОА выросла и, по данным НИИР им. В.А. Насоновой, составляет около 13%, что в 5 раз превышает показатели официальной статистики. Основные цели лечения ОА — уменьшение боли, улучшение функционального состояния сустава, предотвращение развития деформации сустава, улучшение качества жизни пациентов, а также минимизация побочных эффектов фармакотерапии. Препараты гиалуроновой кислоты (ГНК), предназначенные для внутрисуставного введения, долгое время используются как «протез» синовиальной жидкости, однако в недавно опубликованных работах представлены новые данные о механизмах их действия и роли в лечении больных ОА. В многочисленных метаанализах показано, что терапия ГНК по переносимости существенно не отличается от плацебо, обеспечивая при этом значимое уменьшение боли и улучшение функции сустава.

Обзор посвящен некоторым вопросам применения препаратов ГНК для внутрисуставного введения у пациентов с ОА, механизмам действия ГНК, проблемам выбора препарата в зависимости от источника получения, молекулярной массы, методики введения и эффективности терапии по сравнению с другими препаратами.

Ключевые слова: остеоартрит; гиалуроновая кислота; уменьшение боли; внутрисуставные инъекции.

Контакты: Екатерина Александровна Стребкова; ekaterinazlepko@gmail.com

Для ссылки: Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом. Современная ревматология. 2019;13(2):96–104.

Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis

Strebkova E.A., Alekseeva L.I.

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

Osteoarthritis (OA) is the most common disease of the musculoskeletal system, which is characterized by persistent pain, joint dysfunction, and early disability. The incidence of OA has now increased, and, according to the data obtained by the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, amounts to about 13%, which is 5 times higher than official statistics. The major goals of OA treatment are aimed at reducing pain, improving the functional state of the joint, preventing the development of joint deformity, improving the quality of life of patients, and minimizing the side effects of pharmacotherapy. Intra-articular hyaluronic acid (HA) injections have been long used as a synovial fluid prosthesis; however, recently published studies have provided new data on the mechanisms of action of these drugs and the role of this method in the treatment of patients with OA. Numerous meta-analyses have shown that HA therapy does not substantially differ from placebo in tolerance, thereby ensuring significantly reduced pain and improved joint function.

This review deals with some issues of intra-articular HA administration in patients with OA, with the mechanisms of action of HA preparations, with the problems of choosing a drug according to its source, molecular weight, administration methods, and the efficiency of the therapy compared to other drugs.

Keywords: osteoarthritis; hyaluronic acid; pain reduction; intraarticular injections.

Contact: Ekaterina Aleksandrovna Strebkova; ekaterinazlepko@gmail.com

For reference: Strebkova EA, Alekseeva LI. Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):96–104.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-96-104

Остеоартрит (ОА) — наиболее часто встречающееся заболевание суставов, которое характеризуется хронической болью и нарушением функции суставов. Согласно современным представлениям, ОА — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхонд-

ральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц. Распространенность ОА в мире постоянно увеличивается, что связано с увеличением продолжительности жизни, старением населения и «эпидемией» ожирения [1].

Для замедления прогрессирования заболевания применяются консервативные и хирургические методы. Согласно современным рекомендациям зарубежных обществ по изу-

Таблица 1. *Российские и международные рекомендации по применению внутрисуставного введения препаратов ГНК в терапии ОА*

Общество	Рекомендации по внутрисуставному введению ГНК
ESCEO, 2014	Рекомендуется при неэффективности НПВП
EULAR, 2003	Доказана эффективность. Ограничение: стоимость
ACR, 2012	Не рекомендуется как первый шаг терапии. Рекомендуется условно при неэффективности других методов терапии
OARSI, 2014	Неопределенная рекомендация. Возможно применение при ОА коленного сустава после оценки всех рисков. Не рекомендуется при поражении нескольких групп суставов
APP, 2017	Рекомендуется при неэффективности немедикаментозных методов и НПВП

чению ОА, а также российских экспертов в этой области, лечение ОА включает в себя использование нефармакологических методов (лечебная физкультура, ортопедические пособия, физиотерапия) и лекарственных препаратов, таких как парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), симптоматические медленно действующие препараты (Symptomatic Slow-acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), и внутрисуставное введение лекарственных средств [1, 2].

В последние годы общества по изучению ОА предложены различные рекомендации по ведению больных ОА, предусматривающие и применение препаратов гиалуроновой кислоты (ГНК; табл. 1), однако место этих препаратов в лечении ОА до сих пор четко не определено. Европейское общество по изучению клинических и экономических аспектов ОА и остеопороза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) разработало пошаговый алгоритм терапии ОА, в соответствии с которым препараты ГНК используются в тех случаях, когда симптомы ОА сохраняются, несмотря на применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП; уровень доказательности 1B) [2]. Европейская противоревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR) рекомендует препараты ГНК для лечения ОА на основании их эффективности в отношении уменьшения боли и улучшения функции сустава (уровень доказательности 1B) [3]. Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) предлагает назначать препараты ГНК при неэффективности других методов лечения у пациентов с сохраняющимися клиническими проявлениями ОА [4]. Международное общество по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) рекомендацию по применению препаратов ГНК для лечения ОА обозначает как «неопределенную» и предлагает использовать их после оценки всех рисков, коморбидных заболеваний, фенотипа ОА, его локализации и предпочтений пациента [5]. Ассоциация ревматологов России (АРР) считает, что внутрисуставные инъекции ГНК должны применяться при неэффективности предшествующей немедикаментозной терапии и НПВП [1].

Таким образом, по мнению большинства экспертов, лечение ОА препаратами ГНК должно основываться на принципах персонализированной медицины, т. е. учитывать данные анамнеза, клинической картины, фенотипа ОА, все риски терапии у конкретного пациента, а также его предпочтения.

Механизм действия ГНК

ГНК представляет собой компонент синовиальной жидкости и хрящевой матрицы. Это высокомолекулярное соединение, молекула которого состоит из чередующихся остатков N-ацетил-d-глюкозамина и d-глюкуроновой кислоты, соединенных β -1,4- и β -1,3-гликозидными связями. Природная ГНК имеет молекулярную массу от 5000 до 20 000 000 Да. Средняя молекулярная масса ГНК у человека составляет 3 140 000 Да. Основная функция ГНК, содержащейся в синовиальной жидкости, — улучшение скольжения суставных поверхностей, а также участие в регуляции клеточной активности и связывании белков. По мере прогрессирования ОА снижается молекулярная масса эндогенной ГНК (2700–4500 кДа), и, как следствие, уменьшаются механические и вязкоупругие свойства синовиальной жидкости в пораженном суставе [6], поэтому введение экзогенной ГНК при ОА вполне обоснованно, тем более что механизм ее действия достаточно многогранен (рис. 1).



Рис. 1. Механизм действия ГНК

Многочисленные исследования, проведенные за последние 20 лет, доказали хондропротективный эффект препаратов ГНК при ОА. Было показано, что терапия ГНК

снижает апоптоз хондроцитов, одновременно увеличивая их пролиферацию. Связываясь с рецептором CD44 на поверхности хондроцитов, ГНК ингибирует экспрессию интерлейкина (ИЛ) 1 β , что приводит к снижению количества матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 2, 3, 9, 13. Это свойство ГНК описано при исследовании культуры нормальных и пораженных ОА эксплантов хрящей, предварительно инкубированных в присутствии ИЛ1 β [7]. Суставной хрящ обрабатывали ГНК с молекулярной массой 800 кДа, после чего оценивали секрецию ММП, индуцированную ИЛ1 β . Авторы отметили значительное подавление секреции ММП 1, 3 и 13 в нормальной и пораженной ОА культурах хряща. В более поздних работах продемонстрировано, что в результате связывания ГНК с рецепторами CD44 хондроцитов снижается экспрессия ADAMTS, которые участвуют в расщеплении структурных элементов хрящевого матрикса [6]. Известно, что синтез оксида азота (NO), увеличивая апоптоз хондроцитов, приводит к дегенерации хряща. ГНК снижает окислительный стресс, индуцированный ИЛ1 β , ингибируя образование NO в синовиальной оболочке [8]. Более того, связывание молекул ГНК с CD44 вызывает уменьшение выработки простагландина E $_2$ [9], что тоже способствует снижению апоптоза хондроцитов.

Синтез структурных компонентов матрикса хряща. В эксперименте продемонстрировано, что ГНК влияет на синтез протеогликанов и гликозаминогликанов. Известно, что по мере прогрессирования ОА в хряще снижается концентрация протеогликанов и гликозаминогликанов, введение ГНК стимулирует синтез протеогликанов, сдерживая прогрессирование ОА [10]. При ОА лечение препаратами ГНК подавляло деградацию агрекана, основного протеогликана суставного хряща, и увеличивало синтез эндогенных белков, в том числе гликозаминогликанов [11].

Противовоспалительный эффект. Противовоспалительное действие ГНК в результате связывания с рецепторами CD44 на поверхности хондроцитов проявляется снижением секреции ИЛ1 β — провоспалительного цитокина, что, в свою очередь, уменьшает выработку ММП [12]. Высокомолекулярная ГНК способна подавлять синтез и других провоспалительных медиаторов (фактора некроза опухоли α , ИЛ1 β , ИЛ17, ММП13 и NO) посредством связывания с толл-подобными рецепторами (ТЛР2 и 4) [13].

Механический эффект. ГНК улучшает смазочные свойства синовиальной жидкости, благодаря вязкой природе снижает трение суставных поверхностей, способствуя уменьшению дегенерации хряща. ГНК дополнительно защищает капсулу сустава, улучшая амортизацию, вследствие чего уменьшаются давление и вибрация в суставе, приводящие к деградации хондроцитов. При ОА снижаются концентрация и средняя молекулярная масса эндогенной ГНК, вязкоэластические свойства синовиальной жидкости, что становится причиной более выраженного трения суставных поверхностей, чем у здоровых людей [14].

Влияние на субхондральную кость. Ранее показано, что при ОА взаимодействие между остеобластами субхондральной кости и хондроцитами суставного хряща повышает экспрессию ADAMTS4/5 и ММП1, 2, 3, 8, 9, 13, что приводит к развитию воспаления и прогрессированию ОА [15]. ГНК, связываясь с рецепторами CD44 хондроцитов, способствует снижению синтеза ММП13 и ИЛ6, что предотвращает патологические изменения в субхондральной кости [16].

Действие на боль. Влияние ГНК на боль до сих пор обсуждается. В одном из исследований было высказано предположение, что анальгетический эффект ГНК опосредован ее взаимодействием с рецепторами и свободными нервными окончаниями синовиальной оболочки [17], в другой работе указано, что, возможно, при внутрисуставном введении этот эффект достигается в результате снижения чувствительности механосенсорных ионных каналов ноцицептивных нервных окончаний [18].

По современным данным, препараты ГНК оказывают многогранное действие на хрящ при ОА. Ранее препараты ГНК рассматривали только как «протез» синовиальной жидкости благодаря ее смазочным свойствам. Со временем было доказано, что ГНК на клеточном уровне, связываясь с хондроцитами, способствует подавлению действия различных провоспалительных медиаторов, ADAMTS, уменьшает окислительный стресс в клетках хряща при ОА, а также повышает синтез различных структур хрящевого матрикса, что ведет к замедлению прогрессирования заболевания.

Препараты ГНК

Препараты ГНК различаются по методу получения, молекулярной массе (низкая — 500 000–730 000 Да; средняя — 800 000–2 000 000 Да и высокая — 7 000 000 Да), молекулярной структуре (линейная, сшитая или иная), методу сшивания, концентрации (0,8–30 мг/мл), объему, который используется для однократного введения (0,5–6,0 мл).

Известны два метода получения ГНК: физико-химический (экстрагирование гиалуроната из тканей животного сырья) и микробный (на основе бактерий-продуцентов). В течение многих лет традиционным источником ГНК для внутрисуставного введения были петушиные гребни в силу доступности сырья и высокого содержания биополимера. Однако экономически более выгодным оказался метод микробного синтеза ГНК на основе бактериальных штаммов-продуцентов (non-animal stabilized hyaluronic acid, NASHA) [19]. Препарат ГНК NASHA обладает более стабильной структурой, имеет более прочную сшивку и более устойчив к деградации. В коленных суставах человека период полураспада ГНК NASHA составляет 4 нед [20]. Преимущество этого препарата перед препаратом ГНК животного происхождения продемонстрировано в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании CHASE, проведенном в Китае. В исследовании участвовали пациенты с ОА коленных суставов II–III стадии по Kellgren–Lawrence. 175 пациентов получили 1 инъекцию ГНК NASHA 3,0 мл исходно и фиктивные инъекции коленного сустава через 1, 2, 3 и 4 нед. Другим 174 пациентам были выполнены 5 внутрисуставных инъекций ГНК животного происхождения 2,5 мл в те же промежутки времени. Длительность исследования составила 26 нед. Через 18 и 26 нед терапии в обеих группах отмечались значимое уменьшение боли и скованности в коленном суставе, улучшение функции по опроснику WOMAC ($p < 0,05$). Число ответивших на терапию по критериям OMERACT–OARSI в группе ГНК NASHA через 18 нед составило 94,4%, через 26 нед — 93,8%, в группе ГНК животного происхождения — соответственно 92,4 и 93,7%. Основываясь на результатах этого исследования, авторы рекомендуют использовать однократную инъекцию ГНК NASHA вместо 5 инъекций ГНК животного происхождения [21], поскольку эффективность препаратов оказалась равной.

ОБЗОРЫ

В табл. 2 представлены различные препараты ГНК, зарегистрированные в Российской Федерации.

Эффективность внутрисуставной терапии препаратами ГНК при ОА коленных суставов

К настоящему времени накоплен достаточный опыт применения ГНК при ОА. Проведены многочисленные исследования, метаанализы исследований, а также метаанализы метаанализов, которые позволяют оценить эффективность данной терапии у пациентов с ОА. В этих работах продемонстрировано, что терапия ОА коленных суставов с помощью внутрисуставного введения гиалуроновых способствует уменьшению интенсивности боли и улучшению функции. В метаанализе R.R. Bannuru и соавт. [22] обобщаются результаты 49 исследований, в которых был доказан анальгетический эффект ГНК, который отмечался через 4, 8 и 24 нед после ее введения в коленный сустав. R.D. Altman и соавт. [23] наблюдали 433 пациентов с ОА коленных суставов, которые получили 3-недельные курсы 1% гиалуроната натрия. Через 26 нед отмечалось уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на 3,5 мм. R. Leighton и соавт. [24] провели двойное слепое рандомизированное контролируемое испытание (РКИ), в котором 442 больным ОА однократно вводили ГНК NASHA. Через 39 и 52 нед наблюдалось значительное снижение уровня боли по WOMAC ($p < 0,001$).

В исследованиях, проведенных в России, также доказано позитивное влияние ГНК на боль и функцию коленных суставов. В проспективное 6-месячное исследование было включено 20 женщин с первичным ОА коленных суставов, которым выполняли 3 внутрисуставные инъекции препарата ГНК с интервалом 1 нед. Через 1 мес после 1-й инъекции зафиксированы статистически значимое улучшение показателей WOMAC, уменьшение боли в коленных суставах, которое сохранялось на протяжении всего наблюдения. Через 6 мес отмечено снижение потребности в НПВП, улучшение общей оценки состояния здоровья пациентов [25]. По данным российского многоцентрового 12-месячного исследования, у больных первичным ОА коленных и тазобедренных суставов однократное введение ГНК NASHA достоверно уменьшало боль, утреннюю скованность и улучшало функциональный статус на протяжении 12 мес [26]. В 12-месячном исследовании эффективности препарата ГНК (4-кратное применение 1 раз в неделю) у пациентов с ОА коленных суставов I–III стадии уже через 1 мес после начала терапии уменьшилась боль, улучшились показатели WOMAC, достигнутый результат сохранялся в течение всего наблюдения [27].

Таким образом, терапия ГНК достоверно улучшает клиническое течение ОА. Уже через 1 мес применения ГНК отмечаются уменьшение боли в коленных суставах, улучше-

Таблица 2. Препараты ГНК, зарегистрированные в Российской Федерации

Препарат	Источник получения	Молекулярная масса, Да
Низкая молекулярная масса		
Гиалган Фидия	Животного происхождения	500 000–730 000
Суплазин	Биоферментация	500 000–730 000
Средняя молекулярная масса		
Ферматрон	Биоферментация	1 000 000
Ферматрон плюс	Биоферментация	1 000 000
Ферматрон С	Биоферментация	1 000 000
Остенил	Биоферментация	1 200 000–1 400 000
Синокрот	Биоферментация	1 600 000
Виско плюс	Ферментация	2 000 000
Синокрот форте	Биоферментация	2 100 000
Гиалуром	Биоферментация	2 400 000
Гируан плюс	Биоферментация	3 000 000
Русвиск	Биоферментация	3 500 000
Высокая молекулярная масса		
Дьюралан с наличием перекрестных молекул	NASHA	Нет данных
Синвиск	Биоферментация	6 000 000–7 000 000

ние функциональной активности и общего состояния здоровья пациентов.

Оценка эффективности внутрисуставных инъекций ГНК по сравнению с плацебо, НПВП, глюкокортикоидами (ГК) у пациентов с ОА коленных суставов. Во многих исследованиях и метаанализах доказано существенное превосходство препаратов ГНК для внутрисуставного введения над плацебо. В метаанализе исследований, опубликованных в 1960–2014 гг., показано, что пациенты, получавшие препараты ГНК, на 15% чаще отвечали на терапию по критерию OMERACT–OARSI по сравнению пациентами, которым вводили плацебо ($p < 0,05$) [28]. K.D. Brandt [29] сравнивал эффективность и безопасность 3-недельного курса ГНК и физиологического раствора у 226 больных ОА коленных суставов. Через 25 нед в группе, получавшей ГНК, отмечено клиническое улучшение – уменьшение параметров индекса WOMAC по сравнению с группой контроля. В исследовании, проведенном в Швеции и включавшем 210 пациентов старше 60 лет с ОА коленных суставов, продемонстрированы хорошая эффективность, улучшение клинических параметров по индексу WOMAC и качества жизни через 26 нед после внутрисуставной инъекции высокомолекулярной ГНК по сравнению с плацебо [30].

Неоднозначные результаты получены при сравнительной оценке эффективности препаратов ГНК и НПВП. В метаанализе пяти исследований, выполненном R.R. Bannuru и соавт. [31], не выявлено статистически значимых различий в динамике боли, функции и скованности в группах

больных ОА коленных суставов, которые получали НПВП и препараты ГНК, через 4 и 12 нед после начала терапии. Необходимо подчеркнуть, что исследования, включенные в метаанализ, были непродолжительными, что могло повлиять на отсроченные результаты терапии. В другом сравнительном РКИ ($n=200$), проведенном в Японии, через 5 нед определена равнозначная эффективность (уменьшение боли и улучшение функции коленного сустава по японскому опроснику JCOM) у пациентов, которые получали 5-недельный курс внутрисуставных инъекций ГНК и ежедневно НПВП. Частота нежелательных реакций была ниже в группе ГНК ($p=0,026$) [32].

В метаанализе 137 исследований ($n=33\,243$) показано, что внутрисуставное введение ГНК превосходило по эффективности НПВП, внутрисуставные инъекции ГК, пероральный прием плацебо и внутрисуставные инъекции плацебо [33].

При сопоставлении эффективности ГНК и ГК получены неоднозначные результаты. По данным метаанализа R.R. Bannuru и соавт. [33], в который включено семь исследований, выполненных с 1987 по 2004 г., через 2 нед после выполнения внутрисуставных инъекций значимый эффект достигнут у пациентов, которым вводили ГК, через 4 нед эффективность ГК и ГНК была сопоставима. Через 8, 12 и 26 нед более благоприятные результаты наблюдались у пациентов, получавших препараты ГНК. В 12-недельном исследовании сравнивался эффект ГНК ($n=24$) и однократной инъекции триамцинолона ацетонида 10 мг/мл ($n=26$). Через 12 нед после лечения ГНК боль по ВАШ значительно уменьшилась по сравнению с исходным уровнем (с 54,9 до 44 мм; $p=0,0416$), а при использовании ГК в эти же сроки боль уменьшилась с 52,9 до 45,8 мм, однако это различие было статистически незначимым [34]. В недавно опубликованном метаанализе пяти исследований J. Ran и соавт. [35] продемонстрировали равнозначную эффективность внутрисуставной терапии метилпреднизолоном и препаратами ГНК в отношении боли, функции и скованности у пациентов с ОА коленных суставов через 4, 12 и 26 нед. S.H. Liu и соавт. [36] сравнивали эффективность внутрисуставных инъекций ГНК и ГК в течение 2 лет у 412 больных ОА коленных суставов, 77,2% из которых получали ГК, а 22,8% — ГНК. Через 2 года после начала терапии отмечено ухудшение показателей WOMAC как в группе ГК, так и в группе ГНК.

Таким образом, результаты метаанализов и исследований, включавших достаточно большую выборку пациентов, показывают значимую эффективность ГНК для лечения ОА по сравнению с плацебо. В большинстве исследований продемонстрирована большая эффективность ГНК по сравнению с ГК, преимущественно по отсроченным результатам. Эти данные позволяют предположить, что использование ГНК может быть более перспективным, чем применение ГК. В литературе достаточно скромно представлены работы, посвященные сравнению препаратов ГНК и НПВП, но использование ГНК может иметь преимущество перед НПВП у больных с высоким риском осложнений коморбидных заболеваний.

Сравнительная оценка эффективности препаратов ГНК с различной молекулярной массой при ОА коленных суставов. В большинстве клинических испытаний получены противоречивые данные об эффективности препаратов ГНК с различной молекулярной массой. В работе, проведенной в

Швейцарии, показано клинически значимое уменьшение боли в коленных суставах через 6 мес после внутрисуставного введения ГНК с разной (высокая, средняя и низкая) молекулярной массой. При этом различий в клиническом эффекте в зависимости от молекулярной массы ГНК не выявлено [37]. В другом клиническом испытании проанализирована эффективность 3 еженедельных инъекций ГНК со средней и низкой молекулярной массой у пациентов с ОА. Через 6 мес ГНК со средней молекулярной массой обеспечивала более существенное уменьшение боли по WOMAC, чем низкомолекулярная ГНК (на $22,9 \pm 1,4$ и $18,4 \pm 1,5$ мм соответственно; $p=0,021$). В группе ГНК со средней молекулярной массой было значительно больше пациентов, ответивших на терапию по критериям OARSI/OMERACT, по сравнению с группой, получавшей низкомолекулярную ГНК (соответственно 73 и 58%; $p=0,001$) [29].

В недавнем метаанализе 68 исследований препаратов ГНК для лечения ОА коленных суставов показано, что ГНК с молекулярной массой >3000 кДа более эффективна и безопасна по сравнению с препаратами с более низкой молекулярной массой [38].

Таким образом, в большинстве исследований продемонстрированы лучшие показатели эффективности и безопасности препаратов ГНК со средней и высокой молекулярной массой.

Продолжительность терапии и необходимость повторных курсов ГНК. Одной из основных обсуждаемых проблем терапии ГНК является продолжительность лечения и взаимосвязь с эффективностью. Долгосрочные эффекты терапии ГНК были изучены в многоцентровом исследовании AMELIA, в котором участвовали 306 пациентов. Исследователи продемонстрировали клиническую эффективность терапии ГНК при ОА коленных суставов в течение 40 мес. Больные были рандомизированы на две группы: в 1-й группе вводили препарат ГНК с молекулярной массой 900 000 Да 2,5 мл 1%, во 2-й — плацебо (2,5 мл физиологического раствора). Исследование состояло из четырех циклов лечения по 1 инъекции в неделю в течение 5 нед, период наблюдения — 6 мес после 1-го и 2-го циклов и 1 год после 3-го и 4-го циклов. В результате терапии большее число пациентов (54%), получавших ГНК, ответили на терапию по критериям OARSI, в то время как в группе плацебо таких пациентов был 31%. Количество ответивших на терапию увеличивалось после каждого цикла лечения [39]. В метаанализе восьми работ с одним повторным курсом лечения препаратом ГНК сообщалось о продолжающемся снижении боли после 2-го введения препарата. F. Benazzo и соавт. [40] в многоцентровом исследовании показали, что 2 инъекции ГНК с интервалом в 1 нед и повторное введение препарата через 6 мес обеспечивали значительное уменьшение боли по WOMAC ($p<0,001$) на 52-й неделе. В наблюдательном исследовании через 6 нед после двух 5-недельных курсов ГНК было отмечено значительное уменьшение боли у 67% пациентов [41]. D.D. Waddell и соавт. [42] исследовали эффективность ГНК при ОА коленных суставов. Пациентам с положительным эффектом терапии (уменьшение боли по ВАШ на 20 мм по сравнению с исходным уровнем) после 1-го курса лечения препарат вводили повторно в среднем через 20 мес после 1-й инъекции. Через 6 и 12 мес после 2-го курса терапии ГНК все показатели боли (ВАШ, WOMAC) значительно улучшились по сравнению с исходным уровнем.

ОБЗОРЫ

Таблица 3. Эффективность повторных курсов ГНК

Авторы	Дизайн	Тяжесть ОА (KI)	n	Продолжитель- ность, нед	Оценка боли	Результат
1 повторный курс ГНК						
R.D. Altman и соавт., 2011 [23]	РКИ	2, 3	219	26	WOMAC, ВАШ	Среднее снижение боли по ВАШ на 3,5 мм
F. Atamaz и соавт., 2006 [44]	РКИ	2, 3	40	52	ВАШ	Значимое снижение боли
F. Benazzo и соавт., 2016 [40]	Проспективное исследование	2, 3	49	52	WOMAC (боль)	Значимое снижение боли
R. Leighton и соавт., 2014 [24]	РКИ	2, 3	163	52	WOMAC (боль)	Снижение боли через 26 нед
S. Pal и соавт., 2014 [45]	Проспективное исследование	1, 2, 3	11	52	WOMAC (боль)	Значимое снижение боли
R.J. Petrella и C. Wakeford, 2015 [46]	Ретроспективное исследование	1, 2, 3, 4	1263	Неизвестна	ВАШ, тест 6-минутной ходьбы	Значимое снижение боли
V. Strand и соавт., 2016 [47]	РКИ	1, 2, 3	125	26	WOMAC (боль), ВАШ	Снижение боли через 26 нед
≥2 повторных курса ГНК						
M. Abate и соавт., 2017 [48]	Проспективное исследование	1, 2, 3	15	61 (3 повторных курса)	ВАШ, Lesquense, Index KOOS	Значимое снижение боли через 14 мес
F. Navarro-Sarabia и соавт., 2011 [39]	РКИ	2, 3	306	174 (3 повторных курса)	ВАШ	Значимое снижение боли через 40 мес по сравнению с плацебо
T. Pham и соавт., 2004 [49]	РКИ	1, 2, 3, 4	301	52 (2 повторных курса)	ВАШ, Lesquense	Значимое снижение боли
J.J. Scali, 1995 [50]	Проспективное исследование	Неизвестна	75	130 (4 повторных курса)	ВАШ	Значимое снижение боли

Оценка влияния терапии ГНК на долгосрочные результаты (необходимость эндопротезирования) проведена при ретроспективном анализе базы данных пациентов, которые подверглись эндопротезированию с 2007 по 2011 г., 7000 из них получали ГНК и 19 627 не получали этот препарат. Было показано, что каждый курс инъекций ГНК увеличивал время до проведения эндопротезирования. После 4 или более курсов внутрисуставного введения ГНК необходимость в эндопротезировании отодвигалась приблизительно на 2,2 года [43]. Эти данные свидетельствуют о позитивном влиянии терапии ГНК на прогрессирование ОА коленных суставов (табл. 3).

Комбинация ГНК и хондроитина сульфата (ХС). В настоящее время создаются препараты, содержащие ГНК и ХС. В эксперименте на животных было показано, что ГНК увеличивала скорость пролиферации хондроцитов в суставном хряще, однако, по-видимому, она не обладает способностью уменьшать дегенеративные процессы, в то время как ХС стимулирует метаболическую активность хондроцитов, что, вероятно, помогает уменьшить дегенеративные процессы. ХС является ингибитором внеклеточных протеаз, участвующих в метаболизме соединительной ткани, стимулирует продукцию протеогликана хондроцитами *in vitro*; ингибирует образование хрящевых цитокинов и апоптоз хондроцитов [51].

Клинические испытания подтвердили эффективность внутрисуставной терапии комбинированным препаратом. Так, в 3-месячном многоцентровом пилотном исследовании пациентов с ОА коленных суставов изучалась эффективность комбинации ГНК и ХС. Через 12 нед после начала наблюдения отмечалось значимое уменьшение боли в коленных суставах, число ответивших на лечение по критериям OARSI составило 55% через 2 нед и 68% через 12 нед [52]. В НИИР им. В.А. Насоновой проводилось многоцентровое исследование комбинации ХС и ГНК при ОА коленных суставов в течение 6 мес. В этом препарате использован оригинальный метод получения пространственно-сшитых полимеров: ХС выступает агентом сшивания молекул ГНК, что улучшает биосовместимость компонентов и увеличивает молекулярную массу до 3 000 000 Да, препарат вводится однократно.

В исследование было включено 79 пациентов в возрасте 40–75 лет из 6 субъектов Российской Федерации, с достоверным диагнозом ОА коленных суставов II–III стадии по Kellgren–Lawrence. Средний возраст пациентов составил $60,3 \pm 8,7$ года, средний индекс массы тела (ИМТ) — $29,2 \pm 4,7$ кг/м², средняя продолжительность болезни — 6 (3–10) лет. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов уже через 1 нед после внутрисуставного введения препарата статистически значимо уменьшилась

боль в коленных суставах при ходьбе. Больные хорошо переносили лечение. Дальнейшее значимое уменьшение боли наблюдалось на протяжении 3 мес наблюдения. Через 6 мес боль в коленных суставах не усиливалась. При анализе боли, скованности, функции по WOMAC и суммарного индекса WOMAC была выявлена такая же закономерность [53].

Безопасность. Инъекции ГНК относительно безопасны, и метаанализ различных препаратов ГНК для лечения ОА коленных суставов не обнаружил статистически значимых различий в безопасности в группах ГНК и контроля [54]. Сообщалось о псевдосептических реакциях в небольшом числе случаев, чаще встречающихся при шитых рецептурах с наибольшей молекулярной массой [55]. Другой метаанализ безопасности показал, что ГНК с высокой молекулярной массой, шитые рецептуры ГНК в два раза чаще вызывают локальные побочные реакции (относительный риск 1,91; 95% доверительный интервал 1,04–3,49) по сравнению с препаратами со средней и низкой молекулярной массой [56]. Таким образом, в большинстве исследований продемонстрирован хороший профиль безопасности препаратов ГНК.

Клиническая эффективность внутрисуставной терапии препаратами ГНК при ОА тазобедренных суставов

Первое сравнительное исследование, посвященное применению ГНК при ОА тазобедренных суставов, было выполнено Е. Qvistgaard и соавт. в 2006 г. [57]. В этом проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании принял участие 101 пациент с ОА тазобедренного сустава. Больные были разделены на три группы: в 1-й группе вводили ГНК, во 2-й группе — ГК, в 3-й группе — физиологический раствор. Выполняли 3 инъекции с интервалом в 14 дней под контролем УЗИ. Боль при ходьбе по ВАШ оценивалась исходно, через 14, 28, 90 дней. Через 2 нед в группе ГК зафиксировано значимое снижение интенсивности боли по сравнению с группой физиологического раствора. Значимых изменений у пациентов, получавших ГНК, не обнаружено. В другом двойном слепом РКИ у 42 пациентов с ОА тазобедренного сустава проводилось сравнение эффективности ГНК и анальгетика. Под контролем УЗИ пациентам 1-й группы вводили ГНК, пациентам 2-й группы — 2% раствор мепивакаина 4 мл. Через 6 мес значимо лучший эффект наблюдался в группе ГНК [58].

Таким образом, анализ данных литературы показал противоречивые результаты применения ГНК у пациентов с ОА тазобедренных суставов.

Клиническая эффективность внутрисуставной терапии препаратами ГНК при ОА суставов кистей

ОА суставов кистей — распространенное заболевание, сопровождающееся болью, функциональными нарушениями и ухудшением качества жизни. В исследовании, включавшем 33 женщин (средний возраст 62,6 года) с двусторонним ОА I запястно-пястных суставов, подтвержденным рентгенологически и клинически, оценивалась эффективность ГНК по сравнению с физиологическим раствором.

Каждой пациентке в I запястно-пястный сустав одной руки вводили препарат ГНК, в противоположный сустав — физиологический раствор. На 6-й и 24-й неделях оценивали уровень боли по ВАШ, функциональный индекс Dreiser. Обнаружено статистически значимое улучшение функции ($p=0,001$), уменьшение боли ($p=0,002$) на 24-й неделе в группе ГНК [59]. В другом РКИ у 40 женщин с ОА запястно-пястного сустава изучалась эффективность внутрисуставной терапии препаратами ГНК и ГК. Продемонстрировано аналогичное влияние ГНК на боль в суставе. 20 больных получили по 3 инъекции ГНК по 5 мг 1 раз в неделю и 20 — по 1 инъекции триампинолона. Уровень боли достоверно уменьшился в группе ГНК через 6 мес после начала терапии, в группе ГК — через 12 мес [60].

В исследовании В.Е. Heyworth и соавт. [61] 60 пациентов с ОА I запястно-пястного сустава были рандомизированы на три группы: в 1-й группе пациентам дважды с интервалом в 1 нед вводили препарат ГНК, во 2-й группе пациенты получали 1 инъекцию плацебо и через 1 нед — 1 инъекцию ГК, в 3-й группе — 2 инъекции плацебо за 1 нед. Через 2, 4, 12 и 26 нед оценивали боль по ВАШ и подвижность суставов. Пациенты всех трех групп сообщили об облегчении боли через 2 нед. Пациенты, получавшие ГК и плацебо, имели значительно меньшую боль на 4-й неделе по сравнению с исходным уровнем, но этот эффект исчез на 12-й неделе. Только препарат ГНК обеспечивал уменьшение боли по сравнению с исходным уровнем через 12 и 26 нед. Существенных различий в уровне боли между группами не было. Через 26 нед в группе ГНК отмечалось значимое уменьшение симптомов (68%), однако статистически значимых различий по сравнению с группой плацебо (47%) и ГК (58%) не выявлено. Поскольку проведенные исследования показывают противоречивые результаты, в новых рекомендациях EULAR-2018 по лечению ОА суставов кистей ГНК не включена в схему терапии [62].

Заключение

ОА — изнурительная болезнь, поражающая значительную часть населения. С увеличением продолжительности жизни и старением населения распространенность ОА возрастает, что требует разработки и применения различных лекарственных средств для его терапии. ГНК является одним из препаратов, способных влиять на симптомы и замедлять прогрессирование болезни. Ее доказанная эффективность объясняется разнообразными механизмами действия: анальгетическим, противовоспалительным и хондропротективным, смазочными свойствами. Вместе с тем постоянно проводятся исследования состава молекулы ГНК, ее молекулярной массы, комбинаций с другими лекарственными средствами, что позволит повысить эффективность препаратов ГНК. Дальнейшее изучение препаратов ГНК необходимо также для создания клинических рекомендаций по их персонализированному применению с учетом фенотипов ОА, индивидуальных характеристик пациента и его предпочтений.

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 240 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 240 p.]
2. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
3. Altman RD. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritis knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 26;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.
4. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr; 64(4):465-74.
5. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSi guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3): 363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
6. Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M, et al. Inhibition of interleukin-1 β -stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2): 516-25. doi: 10.1002/art.20004.
7. Koga H. Effects of hyaluronic acid on arthritic articular cartilage. *Connect Tissue Res*. 2012;53(1):48-93. doi: 10.3109/03008207.2011.637147.
8. Peng H, Zhou JL, Liu SQ, et al. Hyaluronic acid inhibits nitric oxide-induced apoptosis and dedifferentiation of articular chondrocytes in vitro. *Inflamm Res*. 2010; 59(7):519-530. doi: 10.1007/s00011-010-0156-x.
9. Mongkhon JM, Thach M, Shi Q, et al. Sorbitol-modified hyaluronic acid reduces oxidative stress, apoptosis and mediators of inflammation and catabolism in human osteoarthritic chondrocytes. *Inflamm Res*. 2014;63(8):691-701. doi: 10.1007/s00011-014-0742-4.
10. Williams J. The effects of hyaluronic acid on fibronectin fragment mediated cartilage chondrolysis in skeletally mature rabbits. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Jan;11(1):44-9. doi: 10.1053/joca.2002.0864.
11. Kobayashi K, Matsuzaka S, Yoshida Y, et al. The effects of intraarticularly injected sodium hyaluronate on levels of intact aggrecan and nitric oxide in the joint fluid of patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Jul;12(7):536-42. doi: 10.1016/j.joca.2004.03.005.
12. Sasaki A, Sasaki K, Kontinen YT, et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1 β -induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med*. 2004; 204(2):99-107. doi: 10.1620/tjem.204.99.
13. Campo GM, Avenoso A, Nastasi G, et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Sep;1812(9):1170-81. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.06.006. Epub 2011 Jun 21.
14. Obara T, Mabuchi K, Iso T, Yamaguchi T. Increased friction of animal joints by experimental degeneration and recovery by addition of hyaluronic acid. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 1997 Jun;12(4):246-252. doi: 10.1016/S0268-0033(97)00004-1.
15. Prasadam I, Crawford R, Xiao Y. Aggravation of ADAMTS and matrix metalloproteinase production and role of ERK1/2 pathway in the interaction of osteoarthritic subchondral bone osteoblasts and articular cartilage chondrocytes – possible pathogenic role in osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2012; 39(3):621-634. doi: 10.3899/jrheum.110777.
16. Hiraoka N, Takahashi Y, Arai K, et al. Hyaluronan and intermittent hydrostatic pressure synergistically suppressed MMP-13 and IL-6 expressions in osteoblasts from OA subchondral bone. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(1):S97. doi: 10.1016/S1063-4584(09)60186-2.
17. Gotoh S, Onaya J, Abe M, et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(11): 817-822. doi: 10.1136/ard.52.11.817.
18. Pena Ede L, Sala S, Rovira JC, et al. Elastoviscous substances with analgesic effects on joint pain reduce stretch-activated ion channel activity in vitro. *Pain*. 2002;99(3): 501-508. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00260-9.
19. Tashiro T. Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *Scientific World Journal*. 2012;2012:167928. doi: 10.1100/2012/167928. Epub 2012 Nov 20.
20. Lindqvist U, Tolmachev V, Kairemo K, et al. Elimination of stabilised hyaluronan from the knee joint in healthy men. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(8):603-13.
21. Zhang H, Zhang K, Zhang X, et al. Comparison of two hyaluronic acid formulations for safety and efficacy (CHASE) study in knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, 26-week non-inferiority trial comparing Durolane to Artz. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 10;17:51. doi: 10.1186/s13075-015-0557-x.
22. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Jun;19(6):611-9. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014.
23. Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, Hatoum HT. Safety and efficacy of retreatment with a bioengineered hyaluronate for painful osteoarthritis of the knee: results of the open-label Extension Study of the FLEXX Trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Oct;19(10):1169-75. doi: 10.1016/j.joca.2011.07.001.
24. Leighton R, Akermark C, Therrien R, et al. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Jan;22(1): 17-25. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.009.
25. Аникин СГ, Кашеварова НГ, Короткова ТА и др. Оценка эффективности, переносимости и безопасности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у больных с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2017; 11(3):58-63. [Anikin SG, Kashevarova NG, Korotkova TA, et al. Evaluation of the efficacy, tolerability, and safety of intra-articular hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3): 58-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-58-63
26. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Зайцева ЕМ и др. Результаты многоцентрового годичного исследования препарата дьюралан. Эффективная фармакотерапия. 2011;(37):50-7. [Aleksееva LI, Sharapova EP, Zaitseva EM, et al. Results of a multicenter annual study of the drug duralan. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(37):50-7. (In Russ.)].
27. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Зайцева ЕМ и др. Применение препарата гиалганфидия при остеоартрозе коленных суставов. Эффективная фармакотерапия. 2011;(39):14-21. [Aleksееva LI, Sharapova EP, Zaitseva EM, et al. The use of the drug hyalganfidia in osteoarthritis of the knee. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(39): 14-21. (In Russ.)].
28. Trojian TH, Concoff AL, Joy SM, et al. Scientific Statement Concerning Viscosupplementation Injections for Knee Osteoarthritis: Importance for Individual Patient Outcomes. *Clin J Sport Med*. 2016 Jan;26(1):1-11. doi: 10.1097/JSM.0000000000000274.
29. Brandt KD. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Apr;(385):130-43. doi: 10.1097/00003086-200104000-00021
30. Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Nov;41(11): 1240-8.
31. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):593-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002.
32. Ishijima M, Nakamura T, Shimizu K, et al. Intra-articular hyaluronic acid injection ver-

- sus oral non-steroidal anti-inflammatory drug for the treatment of knee osteoarthritis: a multi-center, randomized, open-label, non-inferiority trial.; Research Group of Cartilage Metabolism. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan 21;16(1):R18. doi: 10.1186/ar4446.
33. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):46-54. doi: 10.7326/M14-1231.
34. Skwara A, Ponelis R, Tibesku CO, et al. Gait patterns after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee — hyaluronan versus triamcinolone: a prospective, randomized, doubleblind, monocentric study. *Eur J Med Res*. 2009;14(4):157–164.
35. Ran J, Yang X, Ren Z, et al. Comparison of intra-articular hyaluronic acid and methylprednisolone for pain management in knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2018 May;53:103-110. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.02.065.
36. Liu SH, Dube CE, Eaton CB, et al. Longterm Effectiveness of Intraarticular Injections on Patient-reported Symptoms in Knee Osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2018 Aug;45(9):1316-1324. doi: 10.3899/jrheum.171385.
37. Juni P, Reichenbach S, Trelle S, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluron or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov;56(11):3610-9.
38. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, et al. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *Am J Sports Med*. 2016 Aug;44(8):2158-65. doi: 10.1177/0363546515609599.
39. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, et al. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1957-62. doi: 10.1136/ard.2011.152017. Epub 2011 Aug 17.
40. Benazzo F, Perticarini L, Padolino A, et al. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis®) in the treatment of knee osteoarthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Mar;20(5):959-68.
41. Neustadt DH. Long-term efficacy and safety of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 May-Jun;21(3):307-11.
42. Waddell DD, Cefalu CA, Bricker DC. A second course of hylan G-F 20 for the treatment of osteoarthritic knee pain: 12-month patient follow-up. *J Knee Surg*. 2005 Jan;18(1):7-15.
43. Abbott T, Altman RD, Dimef R, et al. Do hyaluronic acid injections delay total knee replacement surgery? *Arthritis Rheum*. 2013; 65:S910–S911
44. Atamaz F, Kirazli Y, Akkoc Y. A comparison of two different intra-articular hyaluronan drugs and physical therapy in the management of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2006 Aug;26(10):873-8. Epub 2006 Jan 14.
45. Pal S, Thuppal S, Reddy KJ, Avasthi S, et al. Long-Term (1-Year) Safety and Efficacy of a Single 6-mL Injection of Hylan G-F 20 in Indian Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Open Rheumatol J*. 2014 Oct 2;8:54-68. doi: 10.2174/1874312901408010054.
46. Petrella RJ, Wakeford C. Pain relief and improved physical function in knee osteoarthritis patients receiving ongoing hylan G-F 20, a high-molecular-weight hyaluronan, versus other treatment options: data from a large real-world longitudinal cohort in Canada. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Oct 15; 9:5633-40. doi: 10.2147/DDDT.S88473.
47. Strand V, Lim S, Takamura J. Evidence for safety of retreatment with a single intra-articular injection of Gel-200 for treatment of osteoarthritis of the knee from the double-blind pivotal and open-label retreatment clinical trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Jun 1;17:240. doi: 10.1186/s12891-016-1101-0.
48. Abate M, Vanni D, Pantalone A, Salini V. Hyaluronic acid in knee osteoarthritis: preliminary results using a four months administration schedule. *Int J Rheum Dis*. 2017 Feb; 20(2):199-202. doi: 10.1111/1756-185X.12572.
49. Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, et al. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec;63(12):1611-7.
50. Scali JJ. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: a long-term study. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1995;15:57–62.
51. Bali JP, Cousse H, Neuzil E. Biochemical basis of the pharmacologic action of chondroitin sulfates on the osteoarticular system. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;31(1):58–68. doi: 10.1053/sarh.2000.24874.
52. Maheu E, Zaïm M, Appelboom T, et al. Evaluation of intra articular injections of hyaluronic acid and chondroitine sulfate for knee arthritis treatment: a multicentric pilot study with 3 months follow-up. National rheumatology meeting; 2010 (Societe Franaise de Rheumatologie).
53. Таскина ЕА, Кашеярова НГ, Шаропова ЕП и др. Оценка эффективности и безопасности гиалурома CS у пациентов с остеоартритом коленных суставов (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2018;56(приложение 2):77.
- [Taskina EA, Kashevarova NG, Sharapova EP, et al. Evaluation of efficacy and safety of hyaluroime CS in patients with knee osteoarthritis (preliminary data). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(S2):77. (In Russ.)].
54. Miller LE, Block JE. US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013 Sep 1;6:57-63. doi: 10.4137/CMAMD.S12743. eCollection 2013.
55. Chen AL, Desai P, Adler EM, Di Cesare PE. Granulomatous inflammation after Hylan G-F 20 viscosupplementation of the knee: a report of six cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2002 Jul;84-A(7):1142-7.
56. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15; 57(8):1410-8.
57. Qvistgaard E, Christensen R, Torp-Pedersen S, Bliddal H. Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Feb; 14(2):163-70. Epub 2005 Nov 14.
58. Migliore A, Massafra U, Bizzi E, et al. Comparative, double-blind, controlled study of intra-articular hyaluronic acid (Hyalubrix) injections versus local anesthetic in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6): R183. doi: 10.1186/ar2875. Epub 2009 Dec 9.
59. Figen Ayhan F, Ustü n N. The evaluation of efficacy and tolerability of Hylan G-F 20 in bilateral thumb base osteoarthritis: 6 months follow-up. *Clin Rheumatol*. 2009 May;28(5): 535-41. doi: 10.1007/s10067-008-1080-0.
60. Bahadir C, Onal B, Dayan VY, Gü rer N. Comparison of therapeutic effects of sodium hyaluronate and corticosteroid injections on trapeziometacarpal joint osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2009 May;28(5):529-33. doi: 10.1007/s10067-008-1079-6.
61. Heyworth BE, Lee JH, Kim PD, et al. Hylan versus corticosteroid versus placebo for treatment of basal joint arthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *J Hand Surg Am*. 2008 Jan;33(1):40-8. doi: 10.1016/j.jhsa.2007.10.009.
62. Kroon F, Carmona L, Schoones J, Kloppenburg M. Efficacy and safety of non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment for hand osteoarthritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *RMD Open*. 2018 Oct 11;4(2):e000734. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000734. eCollection 2018.

Поступила 20.03.2019

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.

Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции

Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия
672000, Чита, ул. Горького, 39а

В обзоре отражены данные крупномасштабных зарубежных и российских исследований, посвященных эпидемиологии остеоартрита (ОА). Рассматривается роль модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития ОА, таких как возраст, пол, гормональный статус, ожирение и др. Приводятся данные о наследственной предрасположенности к ОА и наличии врожденных аномалий, способствующих формированию структурных изменений сустава. Анализируются сведения о воздействии расовых и этнических факторов на развитие и прогрессирование ОА. Освещается роль метаболических нарушений в патогенезе этого заболевания. Обобщаются данные о связи ОА с профессиональной деятельностью пациентов.

Ключевые слова: остеоартрит; факторы риска; эпидемиология; зарубежные исследования.

Контакты: Олеся Олеговна Портянникова; Olesya13@bk.ru

Для ссылки: Портянникова ОО, Цвингер СМ, Говорин АВ, Романова ЕН. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции. Современная ревматология. 2019;13(2):105–111.

Analysis of the prevalence and risk factors of osteoarthritis in a population

Portyannikova O.O., Tsvinger S.M., Govorin A.V., Romanova E.N.

*Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Chita, Russia
39a, Gorky St., Chita 672000*

The review contains data from large-scale foreign and Russian studies of the epidemiology of osteoarthritis (OA). It considers the role of modifiable and non-modifiable risk factors for OA, such as age, sex, hormonal status, obesity, etc. There are data on genetic susceptibility to OA and on congenital anomalies that contribute to joint structural changes. Data on the impact of racial and ethnic factors on the development and progression of OA are analyzed. The role of metabolic disorders in the pathogenesis of this disease is highlighted. Data on the relationship of OA to patients' professional activities are summarized.

Keywords: *osteoarthritis; risk factors; epidemiology; foreign studies.*

Contact: *Olesya Olegovna Portyannikova; Olesya13@bk.ru*

For reference: *Portyannikova OO, Tsvinger SM, Govorin AV, Romanova EN. Analysis of the prevalence and risk factors of osteoarthritis in a population. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):105–111.*

DOI: *10.14412/1996-7012-2019-2-105-111*

Остеоартрит (ОА) — самая распространенная форма поражения суставов, занимающая ведущее место в структуре ревматической патологии [1]. В российских клинических рекомендациях ОА определен как гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава. По современным представлениям, первоначально нарушения происходят на молекулярном уровне с последующим формированием анатомических и функциональных изменений, включая дегградацию хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, воспаление и т. д. [2]. Данное заболевание может иметь любую локализацию, но лидирующие позиции по частоте поражения занимают суставы кистей, стоп, коленные и тазобедренные [3]. Прогрессирование ОА во многих случаях приводит к стойкому выраженному нарушению функции сустава и, как следствие, к инвалидизации больного.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 1996 г., в мире 9,6% мужчин и 18% женщин старше 60 лет страдают ОА с выраженными клиническими проявле-

ниями в виде тугоподвижности сустава, уменьшения объема движения и артралгий [4–6]. Анализ обращаемости по поводу заболеваний за 1996 – 2006 гг. на территории Канады, показал увеличение на 13,6% числа случаев диагностики ОА у женщин [7, 8]. В США различные формы ОА зарегистрированы более чем у 26 млн человек [3], в Австралии — примерно у 3 млн [9], и это третья по частоте причина обращения к врачу общей практики. В Индии при проведении масштабного исследования, включавшего 5000 пациентов старше 40 лет, ОА обнаружен в 28,7% случаев [10].

Распространенность ОА в России также ежегодно увеличивается. По статистическим данным Минздрава России, с 2001 по 2005 г. распространенность заболевания выросла на 48%, а выявляемость — более чем на 20% [11]. Первое крупное исследование ОА в СССР было проведено в 1978–1984 гг. под руководством Л.И. Беневоленской [12]. Частота ОА в этом исследовании составила 6,43%. У женщин заболевание выявлялось почти в 2 раза чаще, чем у мужчин: 6,53 и 3,42% соответственно. Самой распространенной формой было поражение коленных суставов, которое встречалось у 76,8% мужчин и у 68% женщин, на втором

месте находился ОА суставов кистей, диагностированный соответственно у 50,3 и 27%.

Как показали результаты эпидемиологического исследования, проведенного в НИИР им. В.А. Насоновой в 2005–2008 гг., распространенность ОА с преимущественным вовлечением в процесс коленных и/или тазобедренных суставов на территории Российской Федерации составила 13,3%, что сопоставимо с данными международных эпидемиологических исследований [13].

Общая заболеваемость ОА в Иркутской области в 2006 г. достигала 8058,9/100 тыс. населения и была более чем в два раза выше по сравнению с данными официальной статистики, фиксированными по обращаемости, — 3633,5/100 тыс. [14]. Можно предполагать, что и в других регионах России истинная картина отличается от статистических показателей [14, 15].

Р.М. Балабанова и соавт. [16] изучили динамику общей и первичной заболеваемости ревматическими болезнями, в том числе ОА, за 2015–2016 гг. по обращаемости в лечебные учреждения, используя материалы статистических отчетов Минздрава России. Анализ проведен в России в целом и в 9 федеральных округах. В Приволжском, Дальневосточном и Сибирском федеральном округах заболеваемость ОА была выше общероссийской. Установлено, что ОА в нашей стране диагностируется чаще, чем другие ревматические болезни. Обращают на себя внимание значительные колебания как общей, так и первичной заболеваемости, даже в пределах одного федерального округа. Авторы связывают сложившуюся ситуацию с недостаточным уровнем обеспечения населения специализированной ревматологической помощью в отдельных регионах и ограниченной доступностью инструментального обследования пациентов.

Зарубежная статистика основывается на данных многоцентровых исследований, в которых наряду с вопросами эпидемиологии анализируются клинические формы и факторы риска развития ОА. Среди них стоит выделить Национальное исследование здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey) I, II и III, проводившееся на территории США с 1971 по 2004 г. [8]; исследование ревматических заболеваний в Греции (Study Of Rheumatic Diseases in Greece; n=10 647) [6]; Европейский проект по ОА (European Project on Osteoarthritis, EPOSA), в котором участвовали пациенты из 6 стран [17]. Фрамингемское исследование (Framingham study), проходившее с 2002 по 2005 г. в штате Массачусетс, и Общественно-ориентированную программу по контролю ревматических заболеваний (Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Disorders, COPCORD), которая началась в 1980 г. и охватывает большое число стран с различным социально-экономическим уровнем [3].

В соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями диагноз ОА верифицируют на основании классификационных критериев R. Altman с учетом рентгенологической классификации J. Kellgren и J. Lawrence [2, 3]. Общеизвестно, что рентгенологические изменения при ОА не всегда ассоциируются с клиническими проявлениями [9]. По данным Фрамингемского исследования, рентгенологические признаки ОА тазобедренных суставов в виде сужения суставной щели и наличия остеофитов были обнаружены в 19,6% случаев, тогда как клинические — лишь в 4,2% [18].

При стандартной рентгенографии коленного сустава характерные для ОА изменения выявляются в латеральных и/или медиальных отделах его тибеофemorальной части, при этом, как отмечают Р. Lanyon и соавт. [19], до 24% пациентов с изменениями в пателлофemorальной части сустава не учитываются. Кроме того, изучение взрослой корейской популяции показало, что 3,8% пациентов страдают изолированным пателлофemorальным ОА [17, 20].

Для большей детализации изменений суставных структур можно использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ). Результаты недавнего исследования [21], в котором сопоставляли клинические, рентгенологические и МРТ-признаки ОА, позволили сформулировать критерии диагностики ОА коленного сустава. Однако в процессе дальнейшего тестирования они зачастую не были сопоставимы с рентгенологической картиной, особенно у пациентов с ранней стадией ОА. Кроме того, данный метод менее доступен. ВОЗ для всех эпидемиологических исследований ОА стандартизировала именно рентгенологические критерии.

ОА является одной из ведущих причин инвалидизации трудоспособного населения, что связано с существенными экономическими потерями как для отдельных пациентов, так и для государства в целом. С сентября 2011 по декабрь 2013 г. в Португалии проводилось исследование EpiReumaPT, включавшее 1286 пациентов 50–64 лет. Более половины опрошенных не работали (51,8%) [22]. В данной когорте распространенность ОА составила 29,7% (16,2% у мужчин и 43,5% у женщин), преобладало поражение коленных суставов. В группе неработающих пациентов отмечались более низкое качество жизни и высокий уровень коморбидности с преобладанием сахарного диабета (СД), гастроинтестинальных заболеваний и неврологической патологии. Показано, что болевой синдром при ОА способствовал раннему прекращению трудовой деятельности (в 50–56 лет, в то время как возраст официального выхода на пенсию — 56 лет). Ежегодные затраты на пациентов с ОА достигают в среднем 656 млн евро. При этом для работающих мужчин расходы на душу населения составляют 1795 евро, для неработающих — 2776 евро; для женщин — соответственно 1102 и 1817 евро [22].

Во всем мире большое внимание уделяется этиологическим факторам ОА. Выделяют системные, местные и внешние факторы риска ОА [2, 23, 24]. К системным факторам относятся возраст, пол, этническая принадлежность, гормональный статус, генетические особенности, плотность костных структур, характер питания, а также неспецифическое субклиническое воспаление. Местные факторы включают предшествующее повреждение сустава, слабость мышц и связочного аппарата, а также отсутствие конгруэнтности суставных поверхностей. Кроме того, немаловажную роль играют внешние причины, такие как спортивная активность и особенности профессии пациента.

Одним из ведущих факторов риска развития ОА является возраст, так как по мере его увеличения происходят необратимые биологические изменения, приводящие к истончению хряща, слабости околоуставного мышечного аппарата, ухудшению проприоцептивной чувствительности, интенсификации перекисного окисления липидов и, как следствие, увеличению оксидативного повреждения [25]. J.L. van Saase и соавт. [26] показали, что увеличение выраженности характерных для ОА рентгенологических изменений коррелирует

с возрастом пациентов независимо от пола и интенсивности нагрузки на сустав. У лиц моложе 45 лет IV стадия ОА встречалась гораздо реже (не более 20% случаев), чем у пожилых пациентов. Частота рентгенологических изменений увеличивалась с возрастом, преимущественно у женщин, особенно после 50 лет (чаще выявлялся ОА коленных суставов). Это увеличение продолжается до 80 лет, после чего первичная заболеваемость падает для всех групп суставов.

Следующий немодифицируемый фактор риска — пол пациента. На это счет мнения ученых неоднозначны. Некоторые исследователи доказывают, что женщины не только более часто страдают ОА, но и могут иметь более тяжелые его формы. Принадлежность к женскому полу увеличивает риск возникновения ОА коленных суставов, а также суставов кистей [27]. В то же время мужчины чаще страдают ОА тазобедренных суставов. Другие авторы утверждают, что у женщин интенсивнее прогрессирует ОА тазобедренного сустава при отсутствии гендерного влияния на течение и риск развития ОА коленных суставов и суставов кистей [28, 29]. По данным Исследовательской базы данных общей практики (General Practice Research Database), в 2005 г. в Великобритании риск тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов в возрасте 50 лет для женщин был выше, чем для мужчин: соответственно 11,6 и 10,8%; 7,1 и 8,1% [30]. В российских обзорах представлены данные, показывающие отсутствие значимых гендерных различий в развитии ОА тазобедренного сустава [31].

Этническая принадлежность также может быть одним из факторов риска возникновения ОА. По данным исследования, проведенного в Бурятии ($n=3000$), у монголоидов ОА выявлялся чаще (11,2%), чем у европеоидов (9,3%). В обеих этнических группах распространенность ОА у женщин была выше, чем у мужчин — суммарно 13,2 и 5,8% соответственно [15]. Результаты Фрамингемского исследования свидетельствуют о более высокой распространенности ОА тазобедренных суставов и суставов кистей в европейской популяции по сравнению с азиатской, изучавшейся в Пекине [32, 33]. У китайцев отмечалась также более высокая частота рентгенологических и клинических проявлений ОА коленных суставов. Данные Инициативы по охране здоровья женщин показывают, что пожилые афроамериканки, представительницы коренного населения Америки, и «не белые» латиноамериканки более склонны к развитию ОА, чем женщины европеоидной расы [34]. При увеличении индекса массы тела (ИМТ) до ≥ 40 кг/м² риск возникновения ОА возрастал у афроамериканок в 3,31 раза, а у коренных жителей Америки в 4,22. Частота ОА тазобедренных суставов у пожилых афроамериканцев была на 33% выше, чем у белых мужчин. Наибольшее сужение суставной щели и более интенсивное образование остеофитов также было присуще афроамериканцам [35].

Одним из факторов риска развития ОА является гормональный профиль пациента. Существуют данные, свидетельствующие о том, что заболеваемость ОА зависит от уровня эстрогена, так как высокие его концентрации способны ингибировать воспаление, а низкие обладают провоспалительным эффектом. Частота ОА у женщин в менопаузе выше, чем у мужчин того же возраста [25]. Это различие связывают с наличием рецепторов к эстрогену [36] в тканях сустава. Показано, что на фоне угасающей функции яичников вследствие естественной или хирургической ме-

нопаузы происходит развитие и прогрессирование ОА, что подтверждает потенциально защитную роль эстрогенов. В экспериментальных исследованиях установлено, что половые гормоны участвуют в регуляции метаболизма хрящевой ткани. Например, 17 β -эстрадиол усиливает синтез гликозаминогликана в культурах хондроцитов суставов кролика. Данные клинических исследований неоднозначны. Так, D.J. Cirillo и соавт. [37] выявили, что пациентки, получавшие заместительную терапию эстрогенами, на 15% чаще нуждались в тотальном эндопротезировании коленных и тазобедренных суставов, чем женщины, которым такое лечение не проводилось. В то же время чрезмерное количество эстрогенов и андрогенов, синтезированных хрящевой тканью, оказывает на нее негативное влияние и может способствовать развитию структурных изменений суставов у женщин и мужчин [38]. Кроме того, ожирение сопровождается дисрегуляцией механизмов взаимодействия цитокинов, адипокинов, системы эстрогена и гормонов щитовидной железы, что ведет к прогрессированию ОА, особенно у женщин в постменопаузе [39].

Определенную роль в развитии и прогрессировании ОА играют наследственные факторы и врожденные аномалии. Данные о влиянии генетических особенностей на развитие и прогрессирование ОА пополняются за счет изучения семейных случаев, близнецов и редких генетических мутаций в эпидемиологических исследованиях. Классические исследования близнецов показали, что вклад генетических факторов (мутации в хромосомах 2q, 9q, 11q, 16p, дефекты генов коллагена II, IX, XI, а также нарушения в системе цитокинов) в рентгенологическое прогрессирование у больных ОА коленных суставов составляет около 60% [40]. H.J. Kerkhof и соавт. [41] установили, что при наличии аллеля С гена *rs3815148* на хромосоме 7q22 ОА коленных суставов наблюдается в 1,14 раза чаще, чем патология суставов кистей, и риск прогрессирования ОА коленного сустава выше на 30%. Некоторые врожденные аномалии (болезнь Пертеса, врожденный подвывих сустава) связывают с развитием ОА тазобедренных суставов. Наличие дисплазии вертлужной впадины в три раза повышает риск возникновения ОА тазобедренных суставов у женщин [42–44]. Однако такие аномалии составляют лишь небольшую долю всех факторов, предрасполагающих к развитию ОА [45].

Как уже отмечалось, избыточная масса тела и ожирение являются серьезными факторами риска развития ОА, преимущественно коленных суставов, и приводят к более быстрому прогрессированию рентгенологических изменений [46]. По прогнозам Центра по контролю и профилактике заболеваний США, к 2030 г. 20% населения страны будет старше 65 лет, при этом 86% жителей будут иметь избыточную массу тела или ожирение. Такая тенденция позволяет предположить увеличение распространенности заболеваний, связанных с возрастом и ожирением, включая ОА. Повышенная нагрузка на суставы способствует возникновению их структурных изменений. Кроме того, жировая ткань секретирует ряд провоспалительных факторов, участвующих в развитии воспаления при ОА, что обуславливает поражение суставов, не испытывающих чрезмерной нагрузки [47]. По данным L. Jiang и соавт. [48], увеличение ИМТ на каждые 5 единиц повышает риск развития ОА коленных суставов на 35%. Результаты Фрамингемского исследования показывают, что риск возникновения выраженных клинических про-

явлений ОА коленных суставов снизился на 50% у женщин, похудевших на 5 кг [49]. М. Reijman и соавт. [50], наблюдавшие 3585 пациентов в возрасте старше 55 лет в течение 6 лет, установили, что ИМТ >27 кг/м² связан с прогрессированием структурных изменений у больных ОА коленных суставов и увеличением стадии рентгенологических изменений по классификации J. Kellgren и J. Lawrence.

Норвежские исследователи, изучавшие связь ожирения (ИМТ >30 кг/м²) с ОА в общей популяции в течение 10 лет, продемонстрировали, что при наличии ожирения частота развития ОА тазобедренных суставов на 5,8% выше, чем при нормальной массе тела. В систематическом обзоре, включавшем 12 исследований, также показана зависимость между ожирением и ОА тазобедренных суставов, причем более четко она просматривалась в работах, в которых оценивались и рентгенологические, и клинические проявления заболевания [51]. Снижение массы тела у больных ОА способствует уменьшению боли и улучшению функционального статуса, а также оказывает положительное влияние на течение коморбидных заболеваний (СД 2-го типа, артериальная гипертензия и др.) [52].

На возникновение ОА также может повлиять характер питания, в частности содержание в пище витаминов. Одним из наиболее значимых является витамин D. При изучении его действия на боль и функцию суставов получены противоречивые результаты [53]. В Фрамингемском исследовании у пациентов с низким (<27 нг/мл) или средним (27–33 нг/мл) содержанием сывороточного 25-гидроксивитамина D в три раза увеличивался риск прогрессирования ОА коленных суставов, тогда как риск возникновения заболевания не возрастал [54]. В то же время L.L. Laslett и соавт. [55] продемонстрировали, что уровень 25-гидроксивитамина D <25 нмоль/л ассоциируется с увеличением интенсивности боли у пациентов с ОА коленных суставов, которых авторы наблюдали в течение 5 лет. Не исключено, что устранение умеренного дефицита витамина D может способствовать уменьшению выраженности артралгий при ОА. Однако на данный момент нет возможности окончательно оценить его роль в развитии и прогрессировании заболевания, а также эффективность и безопасность при лечении ОА.

Витамин К непосредственно участвует в регуляции костной минерализации, являясь кофактором фермента гамма-глутамил карбоксилазы. Этот фермент отвечает за гамма-карбоксилирование и функциональные возможности витамин К-зависимых белков (ВКБ), включая матриксные Gla-протеины, периостин, Gla-богатый протеин, блокирующий рост специфический белок б. Они локализируются в костной и хрящевой ткани. Недостаток витамина К может стать причиной снижения карбоксилирования ВКБ и способствовать развитию дегенеративных изменений суставов [56]. Субклинический дефицит витамина К связан с повышенным риском появления характерных для ОА изменений коленного сустава, которые обнаруживаются при рентгенологическом исследовании и MPT [57].

В комплексном лечении ОА наряду с другими препаратами могут использоваться витамины группы В. Их назначают в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Было проведено двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, включавшее 48 пациентов, которым предстояло тотальное эндопротезирование коленного сустава, с уровнем боли ≥ 7 по

визуальной аналоговой шкале. Они однократно получали внутримышечно диклофенак натрия в виде монотерапии или в сочетании с тиамин, пиридоксин и цианокобаламином. Интенсивность боли оценивали в течение 12 ч после инъекции. Комбинированное использование витаминов и диклофенака давало лучший обезболивающий эффект, чем монотерапия НПВП [58].

Считается, что важной причиной дисфункции хондроцитов и дегенерации суставного хряща является окислительный стресс, поэтому часть исследований посвящена изучению влияния витаминов С и Е, обладающих антиоксидантной активностью [59]. У пациентов с выраженными симптомами ОА коленных суставов назначение витамина Е в терапевтических дозах не сопровождалось достоверным клиническим улучшением и не предотвращало прогрессирование структурных изменений, которые оценивались с помощью MPT [60]. Диета с низким содержанием витамина С ассоциировалась с увеличением риска прогрессирования, но не возникновения ОА коленных суставов у участников Фрамингемского исследования [61]. В то же время у пациентов с высоким содержанием α -, γ -токоферола в сыворотке на 50% снижался риск развития рентгенологических признаков ОА [62].

Известно, что профессиональная деятельность, связанная с высокой нагрузкой на суставы, повышает риск появления ОА. В исследование ESORDIG показано, что распространенность симптоматического ОА коленных суставов в сельской местности была выше, чем в городах и пригородных районах [6]. Авторы отмечают, что у фермеров Великобритании превалирует риск развития ОА тазобедренных суставов [63], причем фермеры, работающие в крупных молочных и свиноводческих хозяйствах, имели повышенный риск его возникновения [63, 64]. В многофакторной модели логистической регрессии риск был выше у тех, кто ежедневно доил более 40 коров или работал в коровниках более 5 ч в день, чем у тех, кто не занимался молочным производством. Фермеры, специализирующиеся на растениеводстве, имели меньший риск появления ОА коленных суставов.

Подобные исследования проводились и в Российской Федерации. Распространенность ОА у работников сельского хозяйства Якутии колеблется от 22 до 36% [1]. Боль в суставах в течение жизни испытывали 32,8% сельских жителей Среднего Урала, боль в поясничном отделе позвоночника – 56,8%. Жалобы чаще регистрировались у женщин ($p < 0,0001$), их распространенность нарастала с возрастом ($p < 0,0001$). Основной причиной суставных жалоб являлся ОА (31,5%). Распространенность ОА среди сельского населения составила 11,4% (5,3% у мужчин и 16,0% у женщин). Преобладала генерализованная форма заболевания (66,7%), частота которой увеличивалась с возрастом [1].

Ряд авторов отмечают повышенную частоту выявления ОА (до 11,5%) у работников промышленных предприятий, превышающую его распространенность в общей выборке городского населения. Узелки Гебердена чаще возникали у рабочих завода по обработке хлопка по сравнению с контрольной группой, что может быть обусловлено интенсивной нагрузкой на мелкие суставы кисти [65]. Риск развития ОА коленных суставов более чем в 2 раза увеличивался у мужчин, чья работа была связана с подъемом и переносом тяжестей и стоянием на коленях (или сидением на корточках) по

ОБЗОРЫ

сравнению с теми, кто не занимался данными видами физической активности. Причем риск возникновения ОА коленных суставов у таких работников выше, чем у имеющих ожирение или занятых подъемом и переносом тяжестей [66].

Одним из факторов риска развития ОА считают сосудистые изменения, возникающие при наличии у пациентов атеросклероза. По мнению ряда исследователей, связь ОА с сердечно-сосудистыми заболеваниями может быть обусловлена как общими патогенетическими механизмами, так и другими факторами. В патогенезе ОА и атеросклероза важную роль играет неспецифическое воспаление. В Роттердамское исследование были включены 5650 пациентов старше 55 лет с подтвержденным ОА. Для верификации атеросклероза у них изучали толщину комплекса интима-медиа и наличие бляшек в сонных артериях. Данное исследование показало взаимосвязь атеросклеротического поражения с ОА коленных суставов и суставов кисти у женщин. В 2003 г. были опубликованы результаты исследования М.М. Наага и соавт. [67], проводившегося с 1978 по 1980 г.

у 3595 финнов 30 лет и старше, которым выполняли рентгенографию кистей. К концу 1994 г. 897 участников исследования умерли. Было показано, что у мужчин ОА суставов кистей ассоциирован с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как женщины имеют более высокий риск смерти в случае наличия рентгенологических признаков симметричного ОА дистальных межфаланговых суставов кистей [67].

Таким образом, представленные в обзоре данные российских и зарубежных исследований наглядно подтверждают высокую распространенность и многофакторную природу ОА. Выделяют ряд факторов, таких как ожирение и сердечно-сосудистые нарушения, которые потенцируют и отягощают течение ОА. Интенсивно изучается связь ОА с характером питания и особенностями гормонального профиля, однако у специалистов нет единого мнения об их роли в развитии заболевания. Необходимо продолжать исследования распространенности и влияния факторов риска на тяжесть и прогрессирование ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Протопопова РН, Эрдес Ш, Кривошапкин ВГ. Эпидемиологическое исследование распространенности остеоартроза среди коренных сельских жителей республики Саха (Якутия). Сообщение 2. Научно-практическая ревматология. 2000;38(3):28–34. [Protopopova RN, Erdes Sh, Krivoshapkin VG. Epidemiological study of the prevalence of osteoarthritis among indigenous rural residents of the Republic of Sakha (Yakutia). Message 2. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2000;38(3):28–34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2000-1445
2. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 42–50. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 42–50.].
3. Cooper C, Dennison E, Edwards M, et al. Epidemiology of osteoarthritis. *Medicographia*. 2013;35:145–51.
4. Leung YY, Pua YH, Thumbo J. A perspective on osteoarthritis research in Singapore. *Proceeding of Singapore healthcare*. 2013; 22(1):31–9.
5. Murray CJ, Lopez AD, Mathers CD, et al. Global burden of disease and risk factors. Washington: World Bank, Oxford University Press; 2006. 475 p.
6. Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG, et al. Prevalence of symptomatic knee, hand and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. *J Rheumatol*. 2006 Dec;33(12):2507–13.
7. Kopec JA, Rahman MM, Sayre EC, et al. Trends in physician-diagnosed osteoarthritis incidence in an administrative database in British Columbia, Canada, 1996–1997 through 2003–2004. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul 15;59(7):929–34. doi: 10.1002/art.23827.
8. Nguyen US, Zhang Y, Zhu Y, et al. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data. *Ann Intern Med*. 2011 Dec 6;155(11):725–32. doi: 10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00004.
9. March LM, Bagga H. Epidemiology of osteoarthritis in Australia. *Med J Aust*. 2004 Mar 1;180(5 Suppl):S6–10.
10. Pal CP, Singh P, Chaturvedi S, et al. Epidemiology of knee osteoarthritis in India and related factors. *Indian J Orthop*. 2016 Sep; 50(5):518–522.
11. Фоломеева ОМ, Эрдес ШФ. Распространенность и социальная значимость ревматических заболеваний в Российской Федерации. Доктор (ревматология). 2007;(10):3–12. [Folomeeva OM, Erdes ShF. Prevalence and social significance of rheumatic diseases in the Russian Federation. *Doktor (revmatologiya)*. 2007;(10):3–12. (In Russ.)].
12. Беневоленская ММ, Бржезовский ЛИ. Эпидемиология ревматических болезней. Москва: Медицина; 1988. 115 с. [Benevolenskaya MM, Brzhezovskii LI. *Epidemiologiya revmaticheskikh boleznei* [Epidemiology of rheumatic diseases]. Moscow: Meditsina; 1988. 115 p.].
13. Галушко ЕА, Эрдес ШФ, Алексеева ЛИ. Остеоартроз в амбулаторной практике. Современная ревматология. 2012;6(4):66–70. [Galushko EA, Erdes ShF, Alekseeva LI. Osteoarthritis in outpatient practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(4):66–70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2012-766
14. Меньшикова ЛВ. Остеоартроз (диагностика, лечение, реабилитация): Пособие для врачей. Иркутск: РИО ИГИУВ; 2007. 40 с. [Men'shikova LV. *Osteoartroz (diagnostika, lechenie, reabilitatsiya): Posobie dlya vrachei* [Osteoarthritis (diagnosis, treat-
- ment, rehabilitation): Manual for doctors]. Irkutsk: RIO IGIUV; 2007. 40 p.].
15. Данчинова АМ, Батудаева ТИ, Меньшикова ЛВ. Эпидемиология остеоартроза в республике Бурятия. Сибирский медицинский журнал. 2012;(6):112–4. [Danchinova AM, Batudaeva TI, Men'shikova LV. Epidemiology of osteoarthritis in the Republic of Buryatia. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2012;(6):112–4. (In Russ.)].
16. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15–21. [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, et al. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):15–21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21
17. De Koning EJ, Timmermans EJ, van Schoor NM, et al. Within - Person pain variability and mental health in older adults with osteoarthritis: an analysis across 6 european cohorts. *J Pain*. 2018 Jun;19(6):690–698. doi: 10.1016/j.jpain.2018.02.006. Epub 2018 Mar 2.
18. Kim C, Linsenmeyer KD, Vlad SC, et al. Prevalence of radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in an urban United States community: the Framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Nov;66(11):3013–7. doi: 10.1002/art.38795.
19. Lanyon P, O'Reilly S, Jones A, et al. Radiographic assessment of symptomatic knee osteoarthritis in the community: definitions and normal joint space. *Ann Rheum Dis*. 1998 Oct;57(10):595–601.
20. Cho HJ, Gn KK, Kang JY, et al. Epidemiological characteristics of patellofemoral osteoarthritis in elderly

- Koreans and its symptomatic contribution in knee osteoarthritis. *Knee*. 2016 Jan;23(1):29-34. doi: 10.1016/j.knee.2015.09.003. Epub 2015 Dec 31.
21. Hunter D, Arden N, Conaghan P, et al. Definition of osteoarthritis on MRI: results of a Delphi exercise. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Aug;19(8):963-9. doi: 10.1016/j.joca.2011.04.017. Epub 2011 May 12.
22. Lares P, Canhao H, Rodrigues AM, et al. The impact of osteoarthritis on early exit from work: results from a population-based study. *BMC Public Health*. 2018 Apr 11;18(1):472. doi: 10.1186/s12889-018-5381-1.
23. Arden N, Nevitt M. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Feb;20(1):3-25.
24. Felson D, Lawrence R, Dieppe P, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: The disease and its risk factors. *Ann Intern Med*. 2000 Oct 17;133(8):635-46.
25. Zhang Y, Jordan J. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010 Aug;26(3):355-69. doi: 10.1016/j.cger.2010.03.001.
26. Van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis*. 1989 Apr;48(4):271-80.
27. Oliveria S, Felson D, Reed J, et al. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum*. 1995 Aug;38(8):1134-41.
28. Dougados M, Gueguen A, Nguyen M, et al. Radiological progression of hip osteoarthritis: definition, risk factors and correlations with clinical status. *Ann Rheum Dis*. 1996 Jun;55(6):356-62.
29. Loeser R, Shakoar N. Aging or osteoarthritis: which is the problem? *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 Nov;29(4):653-73.
30. Culliford D, Maskell J, Kiran A, et al. The lifetime risk of total hip and knee arthroplasty: results from the UK General Practice Research Database. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Jun;20(6):519-24. doi: 10.1016/j.joca.2012.02.636. Epub 2012 Mar 3.
31. Светлова МС. Остеоартроз тазобедренного сустава: клиника, диагностика, подходы к лечению. Современная ревматология. 2013;7(1):46-50. [Svetlova MS. Hip osteoarthrosis: clinical presentation, diagnosis, approaches to treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(1):46-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2367
32. Nevitt MC, Xu L, Zhang YQ, et al. Very low prevalence of hip osteoarthritis among Chinese elderly in Beijing compared to Caucasians in the U.S.: the Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 2002 Jul;46(7):1773-9.
33. Zhang YQ, Xu L, Nevitt MC, et al. Lower prevalence of hand osteoarthritis among Chinese subjects in Beijing compared with white subjects in the United States: the Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr;48(4):1034-40.
34. Wright NC, Riggs GK, Lisse JR, et al. Self-Reported Osteoarthritis, Ethnicity, Body Mass Index, and Other Associated Risk Factors in Postmenopausal Women – Results from the Women's Health Initiative. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Sep;56(9):1736-43. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01812.x. Epub 2008 Jul 17.
35. Nelson E, Braga L, Benner J, et al. Characterization of individual radiographic features of hip osteoarthritis in African American and White women and men: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Feb;62(2):190-7. doi: 10.1002/acr.20067.
36. Roman-Blas JA, Castaneda S, Largo R, et al. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):241. doi: 10.1186/ar2791. Epub 2009 Sep 21.
37. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3194-204.
38. Feresin RG, Elam M, Zhao Y, et al. The relationships between sex hormones and osteoarthritis. *FASEB Journal*. 2013;27(1):1053.15.
39. Bay-Jensen AC, Slagboom E, Chen-An P, et al. Role of hormones in cartilage and joint metabolism: understanding an unhealthy metabolic phenotype in osteoarthritis. *Menopause*. 2013 May;20(5):578-86. doi: 10.1097/GME.0b013e3182745993.
40. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl A:S39-44.
41. Kerkhof HJ, Lories RJ, Meulenbelt I, et al. A genome-wide association study identifies an osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 7q22. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):499-510. doi: 10.1002/art.27184.
42. Murray RO. The aetiology of primary osteoarthritis of the hip. *Br J Radiol*. 1965 Nov;38(455):810-24.
43. Stulberg SD, Cooperman DR, Wallsten R. The natural history of Legg-Calve-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am*. 1981 Sep;63(7):1095-108.
44. Harris WH. Etiology of osteoarthritis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 1986 Dec; (213):20-33.
45. Fernandez-Moreno M, Rego I, Carreira-Garcia V. Genetics in Osteoarthritis. *Curr Genomics*. 2008 Dec;9(8):542-7. doi: 10.2174/138920208786847953.
46. Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Остеоартроз и ожирение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):542-52. [Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis and obesity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):542-52. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-542-552
47. Насонова ВА, Мендель ОИ, Денисов ЛН и др. Остеоартроз и ожирение: клико-патогенетические взаимосвязи. Профилактическая Медицина. 2011;(1):29-37. [Nasonova VA, Mendel' OI, Denisov LN, et al. Osteoarthritis and obesity: clinical and pathogenetic relationships. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2011;(1):29-37. (In Russ.)].
48. Jiang L, Tian W, Wang Y, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2012 May;79(3):291-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015. Epub 2011 Jul 30.
49. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, et al. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1992 Apr 1;116(7):535-9.
50. Reijman M, Pols H, Bergink AP, et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam study. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):158-62. Epub 2006 Jul 12.
51. Lieven AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, et al. Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Oct;41(10):1155-62.
52. Алексенко ЕЮ, Говорин АВ, Цвингер СМ. Медиаторы воспаления у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией. Медицинская иммунология. 2010;12(4-5):429-32. [Alekseenko EYu, Govorin AV, Tsvinger SM. Mediators of inflammation in patients with osteoarthritis in combination with hypertension. *Meditsinskaya immunologiya*. 2010;12(4-5):429-32. (In Russ.)].
53. Mabey T, Honsawek S. Role of Vitamin D in Osteoarthritis: Molecular, Cellular, and Clinical Perspectives. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:383918. doi: 10.1155/2015/383918. Epub 2015 Jul 2.
54. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1996 Sep 1;125(5):353-9.
55. Laslett LL, Quinn S, Burgess JR, et al. Moderate vitamin D deficiency is associated with changes in knee and hip pain in older adults: a 5-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr;73(4):697-703. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202831. Epub 2013 Apr 17.
56. Thomas S, Browne H, Mobasheri A, et al. What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(suppl №4):iv61-iv74. doi: 10.1093/rheumatology/key011.
57. Misra D, Booth SL, Tolstykh I, et al. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis. *Am J Med*. 2013 Mar;126(3):243-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.10.011.

58. Magana-Villa MC, Rocha-Gonzalez HI, Fernandez del Valle-Laisequilla C, et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study. *Drug Res (Stuttg)*. 2013 Jun;63(6):289-92. doi: 10.1055/s-0033-1334963. Epub 2013 Mar 22.
59. Li X, Dong Z, Zhang F, et al. Vitamin E slows down the progression of osteoarthritis. *Exp Ther Med*. 2016 Jul;12(1):18-22. Epub 2016 May 10.
60. Wluka AE, Stuckey S, Brand C, Cicuttini FM. Supplementary vitamin E does not affect the loss of cartilage volume in knee osteoarthritis: a 2 year double blind randomized placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2002 Dec;29(12):2585-91.
61. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*. 1996 Apr;39(4):648-56.
62. Jordan JM, De Roos AJ, Renner JB, et al. A case-control study of serum tocopherol levels and the alpha- to gamma-tocopherol ratio in radiographic knee osteoarthritis: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Am J Epidemiol*. 2004 May 15;159(10):968-77.
63. Croft P, Cooper C, Wickham C, Coggon D. Osteoarthritis of the hip and occupational activity. *Scand J Work Environ Health*. 1992 Feb;18(1):59-63.
64. Thelin A, Vingard E, Holmberg S. Osteoarthritis of the hip joint and farm work. *Am J Ind Med*. 2004 Feb;45(2):202-9.
65. Lawrence JS. Rheumatism in cotton operatives. *Br J Ind Med*. 1961 Oct;18:270-6.
66. Hadler NM, Gillings DB, Imbus HR, et al. Hand structure and function in an industrial setting. *Arthritis Rheum*. 1978 Mar;21(2):210-20.
67. Haara MM, Manninen P, Kroger H, et al. Osteoarthritis of finger joint in Finns ages 30 or over prevalence, determinants and association with mortality. *Ann Rheum Dis*. 2003 Feb;62(2):151-8.

Поступила 5.09.2018

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.

Результаты изучения клинической эффективности и безопасности тофацитиниба в лечении псориатического артрита

Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.

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

Представлен обзор данных литературы, касающихся клинической эффективности и безопасности тофацитиниба (ТОФА) в лечении псориатического артрита (ПсА). Рассмотрен механизм действия ТОФА, который заключается в преимущественно избирательном ингибировании передачи сигналов за счет влияния на активность JAK3 и/или JAK1 — ферментов, обеспечивающих функцию «включения» и «выключения» сигналов, передаваемых цитокинами. Отмечено, что ТОФА прямо или косвенно действует на широкий спектр ряда молекул, играющих важную роль в патогенезе ПсА.

Проанализированы современные данные о клинической эффективности ТОФА в лечении ПсА, полученные в 12-месячном исследовании OPAL Broaden у пациентов с ПсА и неадекватным ответом на прием синтетических базисных противовоспалительных препаратов и в 6-месячном исследовании OPAL Beyond у пациентов с ПсА и неадекватным ответом на ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α . Отмечено, что результаты этих исследований подтвердили эффективность препарата в лечении ПсА не только по данным объективного (врачебного) контроля, но и по субъективным характеристикам выраженности боли, общей оценке активности заболевания, утомляемости, ментальной и физической компонентам опросника качества жизни SF-36.

Сделано заключение о том, что полученные к настоящему времени данные позволяют рекомендовать использование ингибиторов JAK в качестве нового патогенетически обоснованного подхода к лечению ПсА и свидетельствуют о преимуществах ТОФА в лечении пациентов, резистентных к терапии ингибиторами ФНО α .

Ключевые слова: псориатический артрит; тофацитиниб; клиническая эффективность; безопасность; фактор некроза опухоли; минимальные клинически значимые улучшения.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Для ссылки: Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Результаты изучения клинической эффективности и безопасности тофацитиниба в лечении псориатического артрита. Современная ревматология. 2019;13(2):112–118.

Results of studying the clinical efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of psoriatic arthritis

Korotaeva T.V., Loginova E.Yu.

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

The paper reviews of the data available in the literature on the clinical efficacy and safety of tofacitinib (TOFA) in the treatment of psoriatic arthritis (PsA). It considers the mechanism of action of TOFA, which is mainly in the selective inhibition of signal transmission due to its effect on the activity of JAK3 and/or JAK1, the enzymes that ensure the function of turning on and turning off the signals transmitted by cytokines. TOFA is noted to directly or indirectly act on a wide range of a number of molecules that play an important role in the pathogenesis of PsA.

The paper analyzes the current data on the clinical efficacy of TOFA in treating PsA, which have been obtained in the 12-month OPAL Broaden study including patients with PsA and an inadequate response to synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs and in the 6-month OPAL Beyond study enrolling those with PsA and an inadequate response to tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors. It is noted that the results of these studies confirmed the efficacy of the drug in treating PsA not only according to the data of objective (medical) monitoring, but also to the subjective characteristics of pain, to the global assessment of disease activity, fatigue, as well as the mental and physical components of the SF-36 quality of life questionnaire.

It is concluded that the current findings allow JAK inhibitors to be recommended as a new pathogenetically sound approach to treating PsA and suggest that TOFA has benefits in managing patients unresponsive to therapy with TNF- α inhibitors.

Keywords: psoriatic arthritis; tofacitinib; clinical efficacy; safety; tumor necrosis factor; minimal clinically significant improvements.

Contact: Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@googlegmail.com

For reference: Korotaeva TV, Loginova EYu. Results of studying the clinical efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):112–118.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-112-118

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое системное иммуновоспалительное заболевание с множественными проявлениями, включающими периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит, псориатическое поражение кожи и ногтей [1, 2]. Основная цель фармакотерапии ПсА — достижение ремиссии или минимальной активности заболевания, замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов, а также снижение риска развития коморбидных заболеваний [3–5].

Для лечения ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК), синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), таргетные синтетические БПВП, а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α , ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 12/23 и ИЛ17 [4–7]. У большинства пациентов с ПсА наблюдается хороший ответ на терапию ГИБП уже через 3–6 мес после начала лечения, однако у части из них эффект может отсутствовать или быть недостаточным, что требует коррекции терапии. У некоторых пациентов на фоне применения ГИБП возможно развитие вторичной неэффективности, это может быть связано с появлением нейтрализующих антител к препарату [2, 5, 6].

В последние годы для лечения ПсА используется также ингибитор Янус-киназ (JAK) тофацитиниб (ТОФА), который по влиянию на основные клинические проявления ПсА сопоставим с ингибитором ФНО α адалимумабом (АДА) [7, 8]. Установлено, что ТОФА, как и ингибиторы ФНО α , ИЛ12/23, ИЛ17, обладает способностью существенно замедлять прогрессирование структурных изменений при ПсА [9–11].

Механизм действия

ТОФА — пероральный селективный ингибитор семейства JAK. Препарат преимущественно ингибирует передачу сигналов избирательно через JAK3 или JAK1 (или через оба фермента), не затрагивая JAK2 [12]. Фармакокинетика и фармакодинамика ТОФА подробно описаны М.Е. Dowty и соавт. [13]. Показано, что около 70% препарата метаболизируется печенью, 30% выводится с мочой. Предполагают, что ТОФА главным образом метаболизируется цитохромом CYP3A4 и в меньшей степени — CYP2C19.

Известно, что иммунный ответ координируется и регулируется растворимыми медиаторами, наиболее известными из которых являются цитокины. Эффект большинства цитокинов опосредован сигнальным путем JAK/STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). JAK — группа ферментов, обеспечивающих функцию «включения» и «выключения» сигнала, передаваемого цитокином, эти ферменты рассматриваются в качестве терапевтической мишени при необходимости подавления гиперактивных иммунных реакций [14].

Основное действие ТОФА — ингибирование ферментов JAK1/3, однако в более высоких дозах он может также оказывать определенный эффект на JAK2-опосредованную передачу сигнала, которая играет важную роль в регуляции гемопоэза. Именно низкой активностью ТОФА в отношении JAK2 объясняются меньшие, чем при использовании других ингибиторов JAK, частота и выраженность цитопении [12, 14].

JAK1 и JAK3 также являются важными сигнальными молекулами. Об этом свидетельствует то, что мутации, приводящие к потере функции JAK3, сопровождаются развитием синдрома тяжелого комбинированного иммунодефицита. Таким образом, терапевтической целью ингибиторов JAK является ослабление, но не полная блокада передачи JAK-сигналов. Поставленная задача может быть реализована с помощью обратимого конкурентного ингибитора центра связывания в каталитической области JAK 1/3, такого как ТОФА [15].

Наиболее важными эффектами ингибирования JAK1/3 в отношении цитокинов являются снижение опосредованной интерфероном (ИФН) передачи сигнала, а также активности семейства ИЛ10, в том числе ИЛ22, и всех цитокинов с общей γ -цепью (ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ15 и ИЛ21). При этом ИЛ2, ИЛ4, ИЛ15, ИЛ7 способствуют пролиферации Т-лимфоцитов.

Если CD4+ Т-лимфоциты способны к самостоятельной продукции ИЛ2, то CD8+ Т-лимфоцитам требуется ИЛ2, который секретируют CD4+ Т-лимфоциты. При этом регуляторным Т-лимфоцитам для нормального функционирования также необходим экзогенный ИЛ2. В свою очередь, ИЛ2 вырабатывается преимущественно Т-хелперами, кератиноциты могут продуцировать ИЛ15. Считается, что терапевтический эффект ТОФА в отношении очаговой алопеции достигается главным образом благодаря ингибированию активности CD8+ Т-лимфоцитов, опосредованно повреждающих волосяной фолликул за счет действия ИЛ15 и ИФН γ [16]. В этом контексте важнейшую роль играет ИЛ21, поскольку этот цитокин продуцируется преимущественно CD4+ Т-лимфоцитами и, по-видимому, необходим для реализации устойчивой эффекторной активности CD8+ Т-лимфоцитов [14].

ТОФА действует на все подтипы ИФН, в том числе на клетки иммунной системы, изменяя их противовирусную и цитотоксическую активность, а также продукцию Т-лимфоцитами ИФН γ . Кроме того, препарат влияет на выработку широкого спектра тканевых хемокинов, в частности, CXCL10 и CCL2, что, в свою очередь, уменьшает миграцию макрофагов или лимфоцитов в ткани. ТОФА также снижает опосредованную остеокластами резорбцию костной ткани, что, по-видимому, является следствием подавления активности Т-лимфоцитов и экспрессии RANKL.

ТОФА прямо или косвенно влияет на широкий спектр других молекул, играющих важную роль в развитии псориаза и ПсА, в частности на экспрессию ИЛ23R, изменяя тем самым активность Th17 и ИЛ12, ИЛ23, ИЛ22, ИЛ24, ИЛ19, которые являются ключевыми медиаторами для реализации некоторых специфических проявлений заболевания [17].

Проведен ряд исследований, в которых при изучении культуры клеток кожи, пораженной псориазом, и синовиальной/суставной ткани показана более выраженная активация JAK1- и JAK3-зависимого пути в резидентных клетках, в том числе в синовиальных фибробластах и инфильтрирующих лейкоцитах по сравнению со здоровыми контрольными клетками и образцами крови и тканей [18–20].

По механизму действия ТОФА отчасти напоминает циклоспорин А или метотрексат (МТ), для которых характерен широкий спектр влияния как на иммунные (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги) и резидентные клетки (синовиоциты, кератиноциты и остеокласты), так и на медиато-

ры, опосредующие их эффект. В свою очередь, ТОФА действует не только на лимфоциты, но и непосредственно на цитокины, вызывающие характерные для псориаза и ПсА изменения морфологии кожи (ИЛ22, ИЛ19, ИЛ24) и костной ткани.

Клиническая эффективность

В двух исследованиях III фазы изучалась клиническая эффективность ТОФА у пациентов с ПсА [7, 10, 21, 22]. В 12-месячном двойном слепом активном плацебо-контролируемом исследовании фазы III OPAL Broaden 422 пациента с активным ПсА и длительностью заболевания от 5 до 7 лет были рандомизированы в группы, получавшие ТОФА в дозе 5 или 10 мг 2 раза в день; АДА 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед или плацебо с заслепленным переходом на ТОФА в дозе 5 или 10 мг через 3 мес [7]. В исследование были включены пациенты, у которых ранее наблюдался неудовлетворительный ответ на различные синтетические БПВП и которые никогда не получали ингибиторы ФНО α . Число болезненных и припухших суставов у пациентов во всех группах в среднем составляло от 10 до 13, более чем у половины пациентов отмечались энтезит и дактилит, а тяжесть псориаза была умеренной. У 90% больных во всех лечебных группах и группе плацебо имелись эрозии суставов по данным рентгенографии кистей и стоп и функциональные нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата. Пациенты принимали ТОФА в 95% случаев в комбинации с МТ в среднем в дозе 15,5 мг/нед, меньшее количество пациентов применяли другие БПВП — лефлуномид, сульфасалазин, плаквенил или ГК. До включения в исследование все пациенты были обследованы на наличие туберкулеза. Пациенты с выявленным латентным или активным туберкулезом к участию в исследовании не допускались.

В качестве основного показателя эффективности оценивали число пациентов, у которых через 3 мес после начала лечения было достигнуто 20% улучшение по критериям ACR (ACR20), т. е. снижение не менее чем на 20% от исходного числа болезненных (из 68) и припухших (из 66) суставов, а также 20% улучшение как минимум любых трех дополнительных показателей из следующих: оценка активности заболевания пациентом; боль; оценка активности заболевания врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); уровень СРБ; индекс HAQ-DI.

В качестве дополнительных показателей эффективности учитывались: число больных с 50 и 70% ответом по ACR (ACR50 и ACR70), улучшение по индексу тяжести псориаза (PASI) на 75% (PASI75) по сравнению с исходным уровнем, а также Лидский индекс тяжести дактилита и энтезита, выраженность энтезита по индексу энтезита Канадского консорциума по изучению спондилоартритов (SPARCC), достижение минимальной активности заболевания (МАЗ), динамика DAS28, утомляемость по опроснику FACIT и качества жизни по SF-36 (версия 2). До начала лечения и после 12 мес терапии оценивали способность ТОФА задерживать рентгенологическое прогрессирование по динамике общего модифицированного для ПсА счета Sharp.

Исследование показало, что на фоне применения ТОФА в дозах 5 и 10 мг ответ по ACR20 уже через 3 мес отмечался чаще (50 и 61% соответственно), чем при использовании плацебо (33%). В группе пациентов, получавших АДА, ответ по ACR20 зарегистрирован в 52% случаев. К этому сроку

улучшение по индексу HAQ-DI при использовании ТОФА в дозах 5 мг (-0,35) и 10 мг (-0,40) было более выраженным, чем при назначении плацебо (-0,18). Доля пациентов, достигших PASI75, в группе ТОФА ($p < 0,001$) была статистически значимо выше, чем в группе плацебо. Изменение индекса тяжести дактилита в группе, получавшей ТОФА в дозе 5/10 мг, было значимо выше, чем в группе плацебо, и после 3 мес терапии составило -0,8/-1,5 и -0,4 соответственно. У пациентов, леченных АДА 40 мг, динамика этого параметра составила -1,1. К 12-му месяцу терапии, когда часть пациентов была переведена с плацебо на терапию ТОФА по 5 и 10 мг, динамика энтезита стала более заметна и достигла -1,4/-1,9 соответственно. В группах пациентов, которым проводилась терапия ТОФА по 5 и 10 мг и АДА по 40 мг в течение всего срока наблюдения, к 12-му месяцу тяжесть энтезита уменьшилась еще более значительно (на -1,7/-1,6 и на -1,6 соответственно). Такая же тенденция наблюдалась и при изучении динамики тяжести дактилита к 3-му и 12-му месяцам терапии.

Анализ всех дополнительных показателей эффективности показал, что ТОФА по основным критериям ответа превосходит плацебо. Через 12 мес частота ACR50/ACR70 в группах ТОФА 5/10 мг и АДА была сопоставима (45—48—41 и 23—31—39% соответственно). Одновременно с уменьшением числа пораженных суставов, энтезитов и дактилитов значимо снизилась утомляемость пациентов, улучшились ментальный и физический компоненты опросника SF-36. Через 3 мес МАЗ отмечена у 26% пациентов группы ТОФА 5 и 10 мг и у 25% пациентов группы АДА, после 12 мес наблюдения — соответственно у 34; 40 и 41% больных. МАЗ также зафиксирована у трети пациентов, переключенных с плацебо на терапию ТОФА. После 12 мес рентгенологические данные у 91—98% больных ПсА во всех исследуемых группах соответствовали критериям отсутствия прогрессирования [7]. Результаты этого исследования важны еще и потому, что в нем не проводилось прямых сравнений различных лекарственных средств, тем не менее представлены данные о сопоставимой эффективности ТОФА и наиболее часто применяемого ингибитора ФНО α АДА в отношении всех проявлений ПсА, включая эрозивные изменения суставов.

В 6-месячном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании III фазы OPAL Beyond участвовали 395 пациентов с активным ПсА по критериям CASPAR, которые ранее без эффекта получали по меньшей мере один ингибитор ФНО α [10]. Они были рандомизированы в четыре группы: 132 больных получали ТОФА 5 мг 2 раза в день; 132 пациента — ТОФА 10 мг 2 раза в день; 131 пациент — плацебо в течение 3 мес, которое затем у 66 больных заменяли на ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день, а у 65 больных — на ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в день. Пациентам назначали различные БПВП в фиксированной дозе на протяжении всего исследования. Дактилит был отмечен у 48—50% пациентов, энтезит — у 63—75% во всех группах, включая группу плацебо. Среднее число воспаленных суставов, повышение уровня СРБ было сходным с таковыми в исследовании OPAL Broaden. Большинство пациентов (до 77%) принимали ТОФА в комбинации с МТ в средней дозе 14,1 мг/нед. Также у больных отмечались выраженная утомляемость по индексу FACIT и нарушение физического функционирования по SF-36.

При использовании ТОФА в дозах 5 и 10 мг ответ по ACR20 через 3 мес был достигнут у 50 и 47% больных соот-

ответственно по сравнению с 24% пациентов в группе плацебо. При этом улучшение по индексу HAQ-DI было значимо выше, чем в группе плацебо, и составило -0,39/-0,35 и -0,14 соответственно. На фоне непрерывного приема ТОФА 5 и 10 мг в течение 6 мес частота ответа по ACR20 составляла 60 и 49% соответственно и существенно не отличалась от соответствующих показателей, зафиксированных через 3 мес. При этом у пациентов, переведенных с плацебо на ТОФА, после 3 мес терапии наблюдался сходный ответ. Частота ACR50 в группах, получавших ТОФА в дозах 5 мг ($p=0,003$) и 10 мг ($p=0,007$), была статистически значимо выше, чем в группе плацебо, и составила 30; 28 и 15% соответственно. Значимых различий по частоте ACR70 при использовании ТОФА и плацебо не зарегистрировано. Частота ответа PASI75 через 3 мес в группе ТОФА 10 мг составила 43%, тогда как в группах ТОФА 5 мг и плацебо такой ответ не достигнут ($p<0,001$). На фоне терапии значимо уменьшились число воспаленных энтезисов и тяжесть дактилита уже начиная с 3-го месяца терапии. Улучшение этих параметров сохранялось до конца наблюдения. В обеих группах, получавших ТОФА (5 и 10 мг/сут), частота ответа по ACR20 уже ко 2-й неделе терапии была значимо выше, чем в группе плацебо. МАЗ через 3 мес была достигнута у 21% больных группы ТОФА 10 мг, у 23% пациентов группы ТОФА 5 мг и у 15% пациентов группы плацебо [10].

В целом результаты исследования свидетельствовали о том, что ТОФА в дозах 5 и 10 мг в течение 3 мес терапии более эффективен, чем плацебо, в отношении снижения активности заболевания у пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО α . При этом достоверные различия отмечались по частоте ответа по ACR20 и ACR50, но не ACR70. Число пациентов, достигших ответа по ACR20, в группе ТОФА 10 мг через 3 мес было меньше, чем в группе ТОФА 5 мг, однако у пациентов, получавших препарат по 10 мг, исходно было зарегистрировано большее количество пораженных суставов, чем, возможно, и объясняются эти различия.

Дополнительный анализ изменения таких композитных индексов активности ПсА, как PASDAS, DAPSA и CPDAI, продемонстрировал значимое улучшение на 3-м месяце терапии ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в сутки и 10 мг 2 раза в сутки. Так, в OPAL Broaden медиана уменьшения PASDAS составила -2,0 [0,14; 1,73], -2,4 [0,14; 2,4]; DAPSA -20,2 [1,72; 0,9], -24,4 [1,73; 1,23] и CPDAI -2,9 [0,34; 1,03], -2,2 [0,36; 1,53]; в OPAL Beyond – PASDAS -1,9 [0,14; 1,53], -2,1 [0,14; 1,84]; DAPSA -22,5 [1,67; 0,81], -21,0 [1,70; 0,84] и CPDAI -3,3 [0,31; 1,41], -3,4 [0,31; 1,45] соответственно. Наиболее выраженные статистически значимые изменения ($p<0,05$) к 3-му месяцу терапии по сравнению с исходным уровнем были отмечены при обеих схемах лечения ТОФА по сравнению с плацебо для всех показателей эффективности, за исключением CPDAI при приеме ТОФА 5 мг 2 раза в сутки в OPAL Broaden. Выраженность эффекта существенно увеличилась с 3-го по 6-й месяц лечения. Средние изменения выраженности боли, оценки активности заболевания по мнению врача и пациента, выраженность утомляемости и функциональных нарушений по сравнению с исходным уровнем при любой схеме лечения были выше у пациентов, достигших МАЗ, по сравнению с пациентами, имевшими более высокую активность [21, 22].

В целом в исследованиях III фазы OPAL Broaden и OPAL Beyond у пациентов с активным ПсА, получавших

ТОФА в дозах 5 и 10 мг 2 раза в сутки, было выявлено улучшение состояния по оцениваемым комбинированным показателям эффективности по сравнению с плацебо в течение 3-месячного плацебо-контролируемого периода. Эти позитивные изменения сохранялись до 6-го месяца в OPAL Beyond и до 12-го месяца в OPAL Broaden. При этом АДА по аналогичным показателям характеризовался сравнимой с ТОФА эффективностью в OPAL Broaden.

В OPAL Broaden и OPAL Beyond участвовали две разные группы пациентов с ПсА: с недостаточным ответом на синтетические БПВП без опыта применения ингибиторов ФНО α и с неэффективностью как минимум одного ингибитора ФНО α . Показано, что в обоих исследованиях ответ на терапию ТОФА в двух дозах по основным критериям эффективности был в целом сходным, хотя в количественном выражении, в частности, по частоте ответа по ACR 20/50/70, он оказался несколько выше в OPAL Broaden по сравнению с OPAL Beyond. Это свидетельствует о том, что ТОФА может эффективно применяться как у пациентов с активным ПсА, не леченных ранее ГИБП, так и у больных с недостаточным ответом на фоне терапии ингибиторами ФНО α . Полученные данные согласуются с результатами изучения других таргетных препаратов, используемых для лечения ПсА [23, 24].

Активность ПсА по композитному индексу PASDAS в OPAL Broaden была сопоставима со значениями, установленными ранее в аналогичной популяции больных [25], однако, как и уровни PASDAS у больных, включенных в OPAL Beyond, этот показатель был несколько выше по сравнению с тем, о котором сообщали L.C. Coates и соавт. [26] и F. Salaffi и соавт. [27].

В соответствии с проведенными ранее исследованиями по проекту GRACE, которые инициировала Группа по изучению псориаза и псориатического артрита, значение 5,3 комбинированного индекса активности ПсА PASDAS соответствует высокой активности болезни [28]. Таким образом, у больных включенных как в OPAL Broaden, так и в OPAL Beyond, данный параметр соответствовал высокой активности ПсА: 5,92 и 6,43 соответственно. В исследовании GRACE было установлено, что хороший ответ на лечение соотносится со значением PASDAS, не превышающим 3,2, при одновременном его снижении как минимум на 1,6 от исходного уровня [29]. В OPAL Broaden такая динамика на 12-м месяце терапии отмечалась у 44,2 и 47,5% пациентов, получавших ТОФА 5 и 10 мг 2 раза в сутки соответственно, а в OPAL Beyond – на 6-м месяце у 28,5 и 28,9%. Подобная динамика зафиксирована и в группе пациентов, которым проводилась терапия АДА. В целом данный анализ подтвердил как эффективность ТОФА в двух дозах по сравнению с плацебо, так и сходные результаты лечения АДА. Следует отметить, что PASDAS $\leq 3,2$ рассматривается как признак низкой, а PASDAS $\leq 1,9$ – очень низкой активности заболевания [29]. Снижение PASDAS до 3,05 было отмечено только в OPAL Broaden к 12-му месяцу терапии ТОФА по 10 мг 2 раза в сутки. Подобные субанализы результатов опубликованных известных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) важны для разработки и тестирования новых композитных индексов, которые максимально учитывают клиническую гетерогенность ПсА и параметры, связанные с функциональными возможностями пациентов.

В исследованиях OPAL Beyond и OPAL Broaden было изучено влияние ТОФА на параметры субъективной оценки пациента (ПСОП), например выраженность боли, общую оценку активности заболевания, усталость, физическую и ментальную составляющие опросников качества жизни [30]. В настоящее время используется понятие «минимальные клинически значимые улучшения» (МКЗУ) для оценки эффективности терапии пациентами [31]. Оценка улучшений, равных или превышающих МКЗУ, помогает интерпретировать клиническое значение изменений для пациентов и врачей, а изучение динамики этих показателей позволят оценить эффективность лечения с позиции пациентов [32].

В упомянутых выше исследованиях было выявлено статистически значимое улучшение состояния пациентов с ПсА в ходе лечения, при этом динамика общего счета по опроснику FACIT была значимой только в OPAL Broaden. Улучшение характеристик качества жизни пациентов по шкалам интенсивности боли и физического функционирования SF-36 было зарегистрировано для обоих режимов приема ТОФА и в OPAL Beyond, и в OPAL Broaden. В то же время значения шкал ментального функционирования, связанного с физическим состоянием, социального функционирования и общего состояния здоровья статистически значимо отличались от аналогичных показателей в группе пациентов, принимавших плацебо, только в OPAL Beyond, а различия по шкале общего состояния здоровья были значимы только в OPAL Broaden.

В целом у пациентов с активным ПсА, резистентных к применению ингибиторов ФНО α , получавших ТОФА, уже к 3-му месяцу лечения отмечалось клинически значимое улучшение параметров, связанных с субъективной оценкой больным своего состояния, особенно боли и утомляемости, по сравнению с соответствующими показателями в группе плацебо. Выявленные позитивные изменения сохранялись в течение 6 мес терапии в OPAL Beyond и в течение 12 мес в OPAL Broaden.

Безопасность и переносимость терапии

В исследовании OPAL Broaden в течение 3 мес лечения частота нежелательных явлений (НЯ) на фоне лечения ТОФА в дозе 10 мг составила 45%, в дозе 5 мг — 39%, при использовании АДА — 46% и была выше, чем в группе плацебо (35%). Наиболее часто встречались назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и головная боль. Полученные данные сопоставимы с результатами оценки безопасности в OPAL Beyond, в котором на фоне применения ТОФА в дозе 10 мг отмечалась более высокая частота НЯ и самостоятельной отмены препарата [14].

Опоясывающий лишай был зарегистрирован у 3 пациентов в OPAL Beyond (1 из них получал 5 мг и 2 — 10 мг ТОФА) и у 4 в OPAL Broaden (2 из них принимали 5 мг и 2 — 10 мг ТОФА).

В течение 6 мес в OPAL Beyond наблюдалось 4 эпизода тяжелых инфекционных осложнений в группах больных, получавших ТОФА (по 1 случаю пневмонии и орального кандидоза у пациентов, принимавших 5 мг ТОФА, а также по 1 случаю двустороннего пиелонефрита и паротита при использовании 10 мг ТОФА). В OPAL Broaden выявлено 3 эпизода тяжелых инфекционных осложнений в течение 12 мес (грипп, острый аппендицит и пневмония) в группе ТОФА и 1 эпизод тяжелой инфекции в группе АДА (простой герпес и стрепто-

кокковая пиодермия). В обоих исследованиях не было тяжелых инфекционных осложнений в группах плацебо [14].

В OPAL Beyond ни у кого из пациентов не отмечено развития злокачественных новообразований. В OPAL Broaden в течение 12 мес у пациентов, которые получали ТОФА, зарегистрировано 4 случая развития новообразований: в 1 наблюдении выявлена переходноклеточная карцинома мочевого пузыря в 1-й день исследования, в 1 — сквамозная карцинома вульвы на 11-й день, в 1 — инвазивный протоковый рак молочной железы на 232-й день и в 1 — базально-клеточная карцинома на 103-й день.

В OPAL Beyond было 2 тяжелых сердечно-сосудистых события (инфаркт миокарда на фоне лечения 5 мг ТОФА и ишемический инсульт на фоне приема 10 мг ТОФА). В рамках OPAL Broaden была зарегистрирована 1 смерть от остановки сердца у пациента, переведенного на 3-м месяце исследования с плацебо на ТОФА в дозе 5 мг (через 1 мес после назначения ТОФА).

В ходе терапии ТОФА в исследованиях OPAL отмечались изменения липидного профиля крови, однако дополнительного повышения концентрации липидов в течение 3 мес не наблюдалось. В OPAL Beyond у 1 пациента, получавшего в непрерывном режиме 10 мг ТОФА, выявлено снижение количества нейтрофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$, в связи с чем он был исключен из исследования. В OPAL Broaden у 1 пациента отмечено более выраженное снижение количества нейтрофилов на фоне лечения в течение 3 мес по сравнению с плацебо, при этом лимфопении ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$) или нейтропении ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$) не зарегистрировано. В OPAL Beyond повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы наблюдалось у 30 и 32% больных соответственно на фоне непрерывного приема ТОФА. Повышение уровня ферментов (≥ 3 верхних границ нормы) в этом исследовании выявлено у 6 пациентов. Лекарственного повреждения печени у больных не зафиксировано. Повышение уровня активности печеночных ферментов отмечалось также у больных, включенных в OPAL Broaden [14].

Заключение

Полученные к настоящему времени данные позволяют рекомендовать использование ингибиторов JAK в качестве нового патогенетически обоснованного подхода к лечению ПсА. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о преимуществах применения ТОФА в лечении пациентов, резистентных к терапии ингибиторами ФНО α . До назначения ТОФА следует провести скрининг на туберкулез и другие активные инфекционные процессы, как это принято для ГИБП.

Эффективность и безопасность приема ТОФА в дозах 5 и 10 мг 2 раза в сутки продемонстрированы в 12-месячном исследовании OPAL Broaden у пациентов с ПсА и неадекватным ответом на прием синтетических БПВП и в 6-месячном исследовании OPAL Beyond у пациентов с ПсА и неадекватным ответом на ингибиторы ФНО α . Анализ результатов обоих исследований свидетельствовал об эффективности препарата в лечении ПсА не только по данным объективного (врачебного) контроля, но и по ПСОП, в частности по выраженности боли, общей оценке активности заболевания, утомляемости, ментальной и физической компонентам опросника качества жизни SF-36. Подтверждено, что лечение ТОФА позволяет достичь практически нормальных уровней

ОБЗОРЫ

ряда этих показателей, что согласуется с результатами других исследований, в которых проводилась оценка состояния больных ПсА по данным параметрам [33, 34].

В настоящее время пероральные таблетированные формы ТОФА препараты Яквикус® 5 мг и Яквикус® XR 10 мг одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and

Drug Administration, FDA) для лечения активного ревматоидного артрита и ПсА средней и тяжелой степени. В Российской Федерации ТОФА 5 мг одобрен для лечения пациентов с бляшечным псориазом и ПсА с неэффективностью терапии синтетическими БПВП. Применение ТОФА в клинической практике, несомненно, расширит возможности терапии этой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
- FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther.* 2015 May 7; 17:115. doi: 10.1186/s13075-015-0640-3.
- Коротаяева ТВ, Зоткин ЕГ, Несмеянова ОБ и др. Применение ингибитора интерлейкина 17-А секукинама при псориатическом артрите. Субанализ российской популяции международных рандомизированных клинических исследований FUTURE 1 и FUTURE 2. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2): 151-8. [Korotayeva TV, Zotkin EG, Nesmeyanova OB, et al. The use of an inhibitor of interleukin-17-A secukinumab in psoriatic arthritis. A subanalysis of Russian population of international randomized clinical trials FUTURE 1 and FUTURE 2. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017; 55(2):151-8.] doi: 10.14412/1995-4484-2017-151-158.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337. Epub 2015 Dec 7.
- Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Lancet.* 2015 Dec 19;386(10012): 2489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5. Epub 2015 Oct 1.
- Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakis N, et al. Prevalence of TNF- α blocker immunogenicity in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2015 Jan;42(1):73-8. doi: 10.3899/jrheum.140685. Epub 2014 Nov 15.
- Mease P, Hall S, Fitzgerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017 Oct 19; 377(16):1537-1550. doi: 10.1056/NEJMoA1615975.
- Papp KA, Menter MA, Abe M, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol.* 2015 Oct;173(4):949-61. doi: 10.1111/bjd.14018.
- Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun; 73(6):990-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655. Epub 2014 Jan 30.
- Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med.* 2017 Oct 19;377(16): 1525-1536. doi: 10.1056/NEJMoA1615977.
- Helliwell P, Coates LC, FitzGerald O, et al. Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. *Arthritis Res Ther.* 2018 Oct 29;20(1):242. doi: 10.1186/s13075-018-1739-0.
- Meyer DM, Jesson MI, Li X, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/ JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant induced arthritis. *J Inflamm (Lond).* 2010 Aug 11;7:41. doi: 10.1186/1476-9255-7-41.
- Dowty ME, Lin J, Ryder TF, et al. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a Janus Kinase inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2014 Apr;42(4):759-73. doi: 10.1124/dmd.113.054940. Epub 2014 Jan 24.
- Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Sep;14(9):719-730. doi: 10.1080/1744666X.2018.1512404.
- Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al. The mechanism of action of tofacitinib – an oral Janus Kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Mar-Apr;34(2):318-28. Epub 2016 Mar 10.
- Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med.* 2014 Sep;20(9):1043-9. doi: 10.1038/nm.3645. Epub 2014 Aug 17.
- Krueger J, Clark JD, Suarez-Farinas M, et al. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: a randomized phase 2 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Apr;137(4):1079-1090. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1318.
- Fiocco U, Accordi B, Martini V, et al. JAK/STAT/PKCdelta molecular pathways in synovial fluid T lymphocytes reflect the in vivo T helper-17 expansion in psoriatic arthritis. *Immunol Res.* 2014 Jan;58(1):61-9. doi: 10.1007/s12026-013-8481-0.
- Alves de Medeiros AK, Speckaert R, Desmet E, et al. JAK3 as an emerging target for topical treatment of inflammatory skin diseases. *PLoS One.* 2016 Oct 6;11(10): e0164080. doi: 10.1371/journal.pone.0164080. eCollection 2016.
- Gao W, McGarry T, Orr C, et al. Tofacitinib regulates synovial inflammation in psoriatic arthritis, inhibiting STAT activation and induction of negative feedback inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):311-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207201. Epub 2015 Sep 9.
- Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden-a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs. *RMD Open.* 2019 Jan 11;5(1):e000806. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000806.
- Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL Beyond. *RMD Open.* 2019 Jan 11;5(1): e000808. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000808.
- Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Efficacy of subcutaneous secukinumab in patients with active psoriatic arthritis stratified by prior tumor necrosis factor inhibitor use: results from the randomized placebo-controlled FUTURE 2 study. *J Rheumatol.* 2016 Sep;43(9):1713-7. doi: 10.3899/jrheum.160275. Epub 2016 Jun 15.
- Chatzidionysiou K, Kristensen LE, Eriksson J, et al. Effectiveness and survival-on-drug of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis in clinical practice: results from the national Swedish register. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(6):431-7. doi: 10.3109/03009742.2015.1026840. Epub 2015 Jun 18.
- Helliwell PS, Kavanaugh A. Comparison of composite measures of disease activity in

О Б З О Р Ы

- psoriatic arthritis using data from an interventional study with golimumab. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 May;66(5):749-56. doi: 10.1002/acr.22204.
26. Coates LC, Mahmood F, Emery P, et al. The dynamics of response as measured by multiple composite outcome tools in the TIGHT Control of inflammation in early Psoriatic Arthritis (TICOPA) trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 Oct;76(10):1688-1692. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211137. Epub 2017 Jun 12.
27. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M, et al. Disease activity in psoriatic arthritis: comparison of the discriminative capacity and construct validity of six composite indices in a real world. *Biomed Res Int*. 2014;2014:528105. doi: 10.1155/2014/528105. Epub 2014 May 20.
28. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):986-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201341. Epub 2012 Jul 13.
29. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J. Composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2013 meeting on development of cutoffs for both disease activity states and response. *J Rheumatol*. 2014 Jun;41(6):1212-7. doi: 10.3899/jrheum.140172.
30. Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, et al. Effect of certolizumab pegol on multiple facets of psoriatic arthritis as reported by patients: 24-week patient-reported outcome results of a phase III, multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):1085-92. doi: 10.1002/acr.22256.
31. Beaton DE, Bombardier C, Katz JN, et al. Looking for important change/differences in studies of responsiveness. OMERACT MCID Working Group. Outcome measures in rheumatology. Minimal clinically important difference. *J Rheumatol*. 2001 Feb;28(2):400-5.
32. Biswas A. Number needed to treat. *J Pract Cardiovasc Sci*. 2017;3:106-8.
33. McInnes IB, Mease PJ, Schett G, et al. Secukinumab provides rapid and sustained pain relief in psoriatic arthritis over 2 years: results from the FUTURE 2 study. *Arthritis Res Ther*. 2018 Jun 7;20(1):113. doi: 10.1186/s13075-018-1610-3.
34. Strand V, Schett G, Hu C, et al. Patient-reported Health-related Quality of Life with apremilast for psoriatic arthritis: a phase II, randomized, controlled study. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1158-65. doi: 10.3899/jrheum.121200. Epub 2013 Apr 15.

Поступила 1.04.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Пфайзер Инновации». 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.

Развитие лимфангиолейомиоматоза у пациентки с болезнью Шёгрена: обзор литературы и описание случая

Хван Ю.И.¹, Пальшина С.Г.¹, Васильев В.И.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²Клиника МЕДСИ, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²123056, Москва, Грузинский переулок, 3А

Кистозно-буллезная трансформация легких встречается при заболеваниях различного генеза: опухолевых, генетически детерминированных, ревматических, лимфопролиферативных, инфекционных. В статье приводится обзор литературы и клиническое наблюдение молодой пациентки, длительно страдавшей болезнью Шёгрена. Через 15 лет после начала заболевания у пациентки возникла кистозно-буллезная трансформация легких и ангиомиолипома почки, расцененные как проявление вероятного лимфангиолейомиоматоза.

Ключевые слова: болезнь Шёгрена; синдром Шёгрена; лимфангиолейомиоматоз; кистозные заболевания легких; клинический случай.

Контакты: Юлия Иннокентьевна Хван; julija.hwan@gmail.com

Для ссылки: Хван ЮИ, Пальшина СГ, Васильев ВИ.

Развитие лимфангиолейомиоматоза у пациентки с болезнью Шёгрена: обзор литературы и описание случая. Современная ревматология. 2019;13(2):119–123.

Development of lymphangiomyomatosis in a female patient with Sjögren's disease: a review of literature and a case report

Khvan Yu.I.¹, Palshina S.G.¹, Vasiliev V.I.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²MEDSI Clinic, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²3A, Gruzinskiy pereulok, Moscow 123056

Cystic and bullous lung transformation occurs in diseases of various origins: neoplastic, genetically determined, rheumatic, lymphoproliferative, and infectious diseases. The paper presents a review of the literature and a clinical case of a young female patient with a long history of Sjögren's disease. Fifteen years after the onset of the disease, the patient developed cystic and bullous lung transformation and renal angiomyolipoma, which are regarded as a manifestation of probable lymphangiomyomatosis.

Keywords: Sjögren's disease; Sjögren's syndrome; lymphangiomyomatosis; cystic lung diseases; clinical case.

Contact: Yulia Innokentievna Khvan; julija.hwan@gmail.com

For reference: Khvan YuI, Palshina SG, Vasiliev VI. Development of lymphangiomyomatosis in a female patient with Sjögren's disease: a review of literature and a case report. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):119–123.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-119-123

В 2008 г. члены Fleischner Society предложили новую дефиницию терминов для описания изменений, выявляемых при рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки [1]. Они определяют кисту как тонкостенное (толщина стенки <2 мм) круглое воздушное пространство, окруженное нормальной, неизменной легочной тканью. Булла представляет собой тонкостенное (толщина стенки <1 мм) круглое воздушное пространство, диаметром >1 см, часто ассоциированное с эмфизематозными изменениями.

Дифференциальная диагностика кистозно-буллезной трансформации легких проводится с широким спектром различных заболеваний, классифицируемых в зависимости от лежащих в основе их развития патофизиологических механизмов (неопластических, генетических, ревматических, инфекционных, воспалительных, лимфопролиферативных, связанных с курением) [2, 3]. Среди заболеваний, от которых следует отличать кистозно-буллезную трансформацию легких, выделяют опухолевые, включая лимфангиолейомиоматоз

(ЛАМ) и гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса, генетические нарушения (синдром Бёрта–Хога–Дьюба, ассоциированный с генами фолликулина), лимфопролиферативные заболевания, интерстициальную пневмонию, диффузные болезни соединительной ткани, прежде всего болезнь Шёгрена (БШ) и синдром Шёгрена (СШ), а также инфекционные болезни (пневмоцистная пневмония) и др. [4].

ЛАМ — редкое медленно прогрессирующее системное заболевание, поражающее в первую очередь легкие, в которых происходит образование кистозных полостей, вследствие пролиферации гладкомышечных клеток (ЛАМ-клеток), с развитием пневмоторакса и хилоторакса. Выявляются также асцит, опухолевидные образования (ангиомиолипомы) органов брюшной полости (преимущественно почек), менингиомы [5, 6]. ЛАМ встречается в основном у молодых женщин, как правило, репродуктивного возраста (крайне редко у мужчин). По одной из гипотез, в его основе лежит гормонозависимость: именно эстрогены усиливают опухолевый потенциал и выживание ЛАМ-клеток [6], поэтому

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

обострения происходят во время менструации, беременности или на фоне приема эстроген-содержащих препаратов. ЛАМ может быть как спорадическим, так и ассоциированным с туберозным склерозом — редким генетически детерминированным системным заболеванием, характеризующимся образованием гамартом кожи, головного мозга, сердца, почек. Клиническая картина разнообразна — от бессимптомного течения до развития прогрессирующей одышки и спонтанных пневмотораксов.

Согласно диагностическим критериям Европейского респираторного общества (European Respiratory Society) 2010 г., основанным на результатах исследований и мнении экспертов, выделяют определенный (definite), вероятный (probable) и возможный (possible) ЛАМ [7].

Определенный ЛАМ: 1) характерная или сходная с ЛАМ картина изменений в легких, которая выявляется при КТ высокого разрешения (КТВР), и свойственная ЛАМ патологическая картина в биоптате легкого или 2) характерная картина изменений в легких при КТВР в сочетании с одним из следующих признаков: ангиомиолипома в почке; хилезный выпот в плевральной или брюшной полости; лимфангиолейомиома; поражение ЛАМ лимфатических узлов; определенный или вероятный туберозный склероз.

Вероятный ЛАМ: 1) типичные изменения в легких при КТВР и характерное клиническое течение болезни или 2) сходная с ЛАМ картина изменений в легких при КТВР в сочетании с одним из следующих признаков: ангиомиолипома в почках; хилезный выпот в плевральной или брюшной полости.

Возможный ЛАМ: характерная или напоминающая ЛАМ картина изменений в легких при КТВР [7]. Кистозные изменения в легких, типичные для ЛАМ, должны присутствовать у всех пациентов. Их форма, размеры, контуры могут варьироваться. Обычно диаметр кист составляет 2–5 мм, но может достигать и 50 мм [7]. Кисты, как правило, имеют тонкие стенки, округлую форму и равномерно распределяются в нормальной паренхиме легких.

Гистологический диагноз ЛАМ основывается на специфической морфологической картине (два типа гистологических изменений — кисты и множественная узелковая пролиферация незрелых гладкомышечных клеток и периваскулярно расположенных эпителиоидных клеток) и на результатах иммуногистохимических исследований (положительная реакция на актин гладких мышц и антитела к HMB-45) [7].

В начале 90-х годов при тщательном рентгенологическом и функциональном исследовании органов дыхания у пациентов с БШ мы столкнулись с нередким развитием кистозно-буллезной трансформации легких, чаще с интерстициальными поражениями [8].

По данным литературы, наиболее часто встречающимся ревматическим заболеванием, ассоциированным с ЛАМ, является БШ. Так S. Futami и соавт. [9] в группе из 152 женщин с достоверным ЛАМ выделили несколько пациенток с сопутствующей аутоиммунной патологией: БШ (n=2), БШ с антифосфолипидным синдромом (n=1), системной красной волчанкой (n=1), ревматоидным артритом (n=1).

Кистозно-буллезная трансформация легких у пациентов с БШ чаще встречается в сочетании с интерстициальными изменениями (лимфоцитарная интерстициальная пневмония, фолликулярный бронхиолит и др.) [2]. В ряде исследований при проведении КТ органов грудной клетки пато-

логические изменения в легких выявлялись у 58–90% пациентов, кистозные изменения — у 12–46% [10, 11]. Средний размер кисты составлял около 16 мм (3–52 мм) [10]. О. Honda и соавт. [12] обнаружили кистозно-буллезную деформацию легких у 14 (82%) из 17 пациентов с лимфоцитарной интерстициальной пневмонией и только у 1 (2%) из 44 пациентов с лимфомой. Изолированное поражение легких в виде кист на фоне неизменной легочной ткани встречается не так часто.

БШ — хроническое аутоиммунное и лимфопрлиферативное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся поражением слюнных и слезных желез, развитием системных и лимфопрлиферативных нарушений у 25% больных при отсутствии патогенетически обоснованной терапии [13]. Различные варианты кистозно-буллезной трансформации обычно возникают на фоне интерстициальных поражений легких, развитие таких изменений на фоне нормальной паренхимы легочной ткани встречаются крайне редко [14].

Представляем описание молодой пациентки, у которой через 15 лет после дебюта БШ без признаков интерстициального поражения легких развился ЛАМ.

Пациентка Т., 29 лет, не курит, с 1995 г. (с 7 лет) отмечался пришеечный кариес, с 2002 г. (с 12 лет) — сухость во рту. В 13 лет после правостороннего паротита усилилась сухость во рту, появились отделяемое в уголках глаз, резь в глазах, слабость. Обратилась в НИИР им. В.А. Насоновой, где была диагностирована достоверная БШ. Данные о клинических проявлениях и обследованиях, которые проводились в течение 15 лет наблюдения этой больной, представлены в таблице. Уровни антител к ДНК, С3/С4-компонентов комплемента и функция щитовидной железы были в пределах нормы на протяжении всего наблюдения и не внесены в таблицу. С 13 лет у пациентки наблюдались высокая иммунологическая активность, односторонняя и далее двухсторонняя цитопения (анемия, лейкопения), что существенно ограничивало подходы к терапии. В связи с увеличением переднешейных и поднижнечелюстных лимфатических узлов выполнена пункционная биопсия (реактивный лимфаденит), а значительное увеличение слезных желез и наличие нарушений в соотношении к/λ-легких цепей при иммунохимическом исследовании крови потребовали проведения биопсии слезных желез для исключения MALT-лимфомы. При морфологическом исследовании биоптата выявлена лимфоплазмочитарная инфильтрация при отрицательной В-клеточной клоальности. Учитывая наличие стойкой анемии и нейтропении, были исключены Т-клеточная лейкокемия из гранулированных лейкоцитов и миелодиспластический синдром. Проводилось исследование миелограммы, материала трепанобиопсии и Т-клеточной клоальности в периферической крови. Данные трепанобиопсии: скопление плазматических клеток реактивного характера вдоль капилляров и многочисленные макрофаги, нагруженные гемосидерином. Признаков миелодиспластического синдрома на основании миелограммы и трепанобиопсии не отмечалось. Лимфопрлиферативные и миелопрлиферативные заболевания исключены. Принимая во внимание наличие длительной анемии с анизоцитозом, пойкилоцитозом, микроцитозом, ретикулоцитозом и нормальным уровнем железа сыворотки, был проведен электрофорез гемоглобина (Hb). Выявлены снижение концентрации HbA до 92% (норма 97–98%), повышение содержания HbA2 до 5,5% (норма 2,2–3,2%), патологический уровень HbF — 2,4% (норма

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

Динамика клинико-лабораторных показателей у больной Т.

Показатель	2003	2005	2008	Год	2011	2017	2018
Сухой кератоконъюнктивит	+	+	+		+	+	+
Увеличение слезных желез	+	-	+		+	-	+
Изменения глазного дна						-	-
Рецидивирующий паротит	+	+	-		-	-	-
Увеличение ОУСЖ/ПНЧСЖ	+/+	+/+	-/-		-/-	-/-	-/-
Стимулированная сиалометрия (норма 2,5 мл)	0,8				3,2	1,9	2,2
Паренхиматозный паротит по данным сиалографии	+	+	+		+	+	+
Биопсия малых слюнных желез (>1)	>4	-	-		-	-	-
Периферическая лимфаденопатия	+	+	-		-	-	-
КТ ОГК (буллезно-кистозные изменения)						+	+
МРТ брюшной полости и малого таза			-			+	+
Нб (норма 120–140 г/л)	96	80	89		93	98	104
Лейкоциты (норма 4–9 тыс/мкл)	5,1	2,0	2,7		2,0	1,6	2,1
Палочкоядерные (норма 1–6%)	12				5	6	6
Нейтрофилы (норма 48–78%)	46				20	22	18
Лимфоциты (норма 19–37%)	33				58	53	40
Тромбоциты (норма 150–390 тыс/мкл)	381				245	209	215
СОЭ (норма 2–15 мм/ч)	40	50	14		5	3	8
Общий белок (норма 66–87 г/л)	100		89		78	70	78
γ-глобулины (норма 9,5–19,8%)	50,3	34	31		22,6	16,5	18,4
IgA (норма 0,7–4 г/л)						4,7	4,0
IgG (норма 7–16 г/л)						11	14,7
IgM (норма 0,4–2,3 г/л)						0,2	<0,18
k/λ (норма 1,1–2,6)			5,4			3,8	2,6
СРБ (норма 0–5 мг/л)	N	N	N		N	N	N
РФ (норма 0–15 МЕ/мл)	+				N	N	N
АНФ (норма <1/160)	1/640 h+sp				1/1280 h+sp	1/640 h+sp	1/640 h+sp
Анти-Ro (норма 0–25 ед/мл)	+		>200		>200	>200	>200
Анти-La (норма 0–25 ед/мл)	+		>200		>200	>200	>200
ПФ	+	-	-		-	-	
ПТ (МП + ЦФ) в/в	-	+	-		-	-	-
ЦФ в/м	-	-	200 мг 1 раз в неделю		-	-	-
Хлорбутин <i>per os</i>	2 мг/сут	2 мг/сут	-		-	-	-
МП <i>per os</i>	4 мг через день	4 мг через день	4 мг через день		4 мг через день	4 мг через день	4 мг через день
Микофенолата мофетил <i>per os</i>			1 г/сут				
РТМ в/в	-	-	-		+	+	+

Примечание. (+) – наличие; (-) – отсутствие; пустая графа – исследование не проводилось; N – норма; ОУСЖ – околоушные слюнные железы; ПНЧСЖ – поднижнечелюстные слюнные железы; ОГК – органы грудной клетки; РФ – ревматоидный фактор; АНФ – антинуклеарный фактор; в/в – внутривенное введение, анти-RO – антитела к Ro, анти-La – антитела к La.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<0,5%), однако при молекулярном исследовании мутации генов β -талассемии не обнаружено. С начала июля 2003 г. проводилась терапия хлорбутином 2 мг/сут, метилпреднизолоном (МП) 4 мг через день. На фоне лечения отмечено уменьшение сухости во рту, отечности верхних век, общей слабости.

Зимой 2003 г. пациентка проходила стационарное лечение в НИИР им. В.А. Насоновой. В связи с высокими параметрами лабораторной активности проводилась интенсивная терапия, включая плазмаферез (ПФ) и пульс-терапию (ПТ) дексаметазоном и циклофосфамидом (ЦФ, 120 и 1200 мг соответственно) с удовлетворительной переносимостью и эффективностью (уменьшение размеров пальцеобразной части слезных желез, снижение гипергаммаглобулинемии). При выписке рекомендовано лечение хлорбутином 2 мг/сут и МП 4 мг через день.

Относительно постоянно пациентка получала терапию около 6 мес (с апреля по сентябрь 2004 г.). В течение года перенесла одно острое респираторное заболевание (что реже, чем до приема глюкокортикоидов и цитостатиков). За этот период отметила некоторое уменьшение сухости рта, общей слабости, но оставались дискомфорт в глазах и анемия (до 80 г/л). В сентябре 2004 г. при стационарном обследовании в НИИР им. В.А. Насоновой сохранялась гипергаммаглобулинемия, состояние слюнных желез и глаз — без динамики. В июле 2005 г. при контрольном обследовании выявлена лейкопения 2,0 тыс./мкл, после отмены на 1 мес хлорбутина содержание лейкоцитов повысилось до 4,0 тыс./мкл. Учитывая сохраняющуюся гипергаммаглобулинемию до 34%, проведены ПФ и ПТ с ЦФ 600 мг. В связи со снижением уровня лейкоцитов до 2,1 тыс./мкл рекомендован прием микофенолата мофетила в дозе 1 г/сут. И хотя эту терапию пациентка переносила удовлетворительно, стойкая лейкопения на фоне приема микофенолата мофетила послужила причиной отмены препарата. С 2007 г. наблюдался дефицит поликлонального IgM, нарастал дисбаланс κ/λ -легких цепей иммуноглобулинов. Назначен ЦФ 200 мг внутримышечно, раз в неделю, который пациентка получала до марта 2009 г., после чего самостоятельно прекратила лечение из-за вновь развившейся лейкопении и принимала только МП.

В декабре 2009 г. была проведена биопсия слезной железы для исключения MALT-лимфомы. Учитывая высокую иммунологическую активность, выраженную лейкопению, была инициирована терапия ритуксимабом (РТМ) по 500 мг (№4) с хорошим эффектом: уменьшилась гипергаммаглобулинемия, но сохранялась лейкопения (1,6–2,8 тыс./мкл), уровень нейтрофилов — 0,6–1,1 тыс./мкл. В дальнейшем больная продолжала принимать МП 4 мг *per os* через день, проводилась циклическая поддерживающая терапия РТМ 500 мг каждые 4–6 мес.

В мае 2017 г. появилась боль в горле, кашель с мокротой слизистого характера. При обследовании выслушивались хрипы в легких. Назначена антибактериальная терапия. При КТ органов грудной клетки обнаружена буллезная эмфизема легких (см. рисунок). Таким образом, у пациентки с длительно протекающей иммунологически активной БШ в 2017 г. впервые выявлена буллезно-кистозная трансформация легких. Больная госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой, где не было обнаружено изменений при проведении эхокардиогра-



КТ органов грудной клетки у больной Т.

фии, исследовании глазного дна, функциональных нарушений (6-минутная ходьба — 550 м, без одышки и остановок, pSO_2 98%). Однако при КТ органов грудной клетки в обоих легких, преимущественно справа, определялись многочисленные воздушные кисты с тонкими ровными стенками, размером от 10 до 50 мм, на фоне неизменной легочной ткани, без очаговых, инфильтративных изменений и признаков бронхиальной обструкции (см. рисунок). При магнитно-

резонансной томографии (МРТ) брюшной полости и малого таза в нижнем полюсе правой почки обнаружено патологическое образование до 1,5 см диаметром с включением жира — ангиомиолипома. По техническим причинам больной не была проведена биопсия легких, однако изменения в легких и малом тазу указывали на то, что пациентка удовлетворяет критериям вероятного ЛАМ [7].

Обсуждение. У нашей пациентки БШ дебютировала в детском возрасте и полностью удовлетворяла как отечественным [13], так и международным классификационным критериям БШ, включая критерии ACR (2012) [15], ACR/EULAR (2016) [16]. Другие аутоиммунные, а также миело- и лимфопролиферативные заболевания были исключены в период наблюдения за пациенткой. И хотя у нее отсутствовали легочные жалобы, рецидивирующие пневмоторакс и хилоторакс в анамнезе, однако такие признаки, как молодой возраст, женский пол, отсутствие вредных привычек, а также множественные тонкостенные кисты на фоне неизменной легочной ткани в сочетании с ангиомиолипомой правой почки, позволяли предположить наличие вероятного ЛАМ (размер и расположение кист имеют не характерную, а сходную картину), согласно критериям Европейского респираторного общества [7]. Диагноз ЛАМ может быть подтвержден после биопсии легких при выявлении типичных гистологических (кисты и множественная узелковая пролиферация незрелых гладкомышечных клеток и периваскулярно расположенные эпителиоидные клетки) и иммуногистохимических (положительная реакция на актин гладких мышц и антитела к HMB-45) изменений [7]. Было обнаружено, что уровень сосудистого эндотелиального фактора роста-D (СЭФР-D) и лимфангиогенного фактора повышен у пациентов с ЛАМ [17]. Уровень СЭФР-D >800 пг/мл — признак, позволяющий с высокой чувствительностью и специфичностью установить диагноз ЛАМ [18]. 90% случаев вероятного ЛАМ, диагностируемого согласно критериям Европейского респираторного общества, можно отнести к определенному ЛАМ, если к диагностическим критериям добавить оценку СЭФР-D. Это позволяет уменьшить число биопсий [19]. Однако в настоящее время в России определение СЭФР-D не проводится.

Наше наблюдение напоминает клинический случай, описанный Н. Desche [14], в котором у женщины 31 года с жалобами на сухость рта и рецидивирующим паротитом на основании характерной гистологической картины БШ, данных биопсии малой слюнной железы, наличия РФ, антител к Ro, гипергаммаглобулинемии до 29% и выраженного лимфоцитоза в анализе бронхоальвеолярной жидкости диагностировано поражение легких в рамках БШ. Однако при посмертном исследовании легких

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

были обнаружены гистологические признаки, типичные для ЛАМ. Это был первый гистологически подтвержденный случай ЛАМ при БШ.

Таким образом, у нашей пациентки дальнейшее динамическое наблюдение и биопсия легких могут подтвердить

предположение о развитии опухолевого поражения легких (ЛАМ), в пользу которого свидетельствует также одновременное наличие ангиомиолипомы почки. В противном случае буллезно-кистозная трансформация легких может быть расценена как поражение легких при БШ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*. 2008 Mar; 246(3):697-722. doi: 10.1148/radiol.2462070712. Epub 2008 Jan 14.
2. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease Part I. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jun 15;191(12):1354-66. doi: 10.1164/rccm.201411-2094CI.
3. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease Part II. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 1;192(1):17-29. doi: 10.1164/rccm.201411-2096CI.
4. Ferreira Francisco FA, Soares Souza A Jr, Zanetti G, Marchiori E. Multiple cystic lung disease. *Eur Respir Rev*. 2015 Dec;24(138): 552-64. doi: 10.1183/16000617.0046-2015.
5. Johnson SR, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med*. 2016 Sep;37(3):389-403. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.002.
6. Henske EP, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis — a wolf in sheep's clothing. *J Clin Invest*. 2012 Nov; 122(11):3807-16. doi: 10.1172/JCI58709. Epub 2012 Nov 1.
7. Johnson SR1, Cordier JF, Lazor R, et al; Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010 Jan;35(1): 14-26. doi: 10.1183/09031936.00076209.
8. Свободина ОН. Клинико-рентгенологическая диагностика поражения лёгких при болезни Шёгрена. Дисс. канд. мед. наук. 1991. [Svobodina ON. Clinical and radiological diagnosis of lung lesions in Sjögren's disease. Diss. cand. med. sci. 1991.].
9. Futami S, Arai T, Hirose M, et al. Comorbid connective tissue diseases and autoantibodies in lymphangioleiomyomatosis: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Oct 20;13(1):182. doi: 10.1186/s13023-018-0933-0.
10. Watanabe M, Naniwa T, Nara M, et al. Pulmonary Manifestations in Sjögren's Syndrome: Correlation Analysis Between Chest Computed Tomographic Findings and Clinical Subsets with Poor Prognosis in 80 Patients. *J Rheumatol*. 2010 Feb;37(2): 365-73. doi: 10.3899/jrheum.090507. Epub 2009 Dec 15.
11. Lohrmann C, Uhl M, Warnatz K, et al. High-resolution CT imaging of the lung for patients with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Radiol*. 2004 Nov;52(2):137-43. doi:10.1016/j.ejrad.2004.01.006.
12. Honda O, Johkoh T, Ichikado K, et al. Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Jul;173(1):71-4. doi: 10.2214/ajr.173.1.10397102.
13. Васильев ВИ. Синдром Шёгрена. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 495. [Vasil'ev VI. Sjögren's syndrome. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 495.].
14. Desche P, Couderc LJ, Epardeau B. Sjögren's syndrome and pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 1988 Oct; 94(4):898.
15. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):475-87.
16. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):9-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571. Epub 2016 Oct 26.
17. Seyama K, Kumasaka T, Souma S, et al. Vascular Endothelial Growth Factor-D Is Increased in Serum of Patients with Lymphangioleiomyomatosis. *Lymphat Res Biol*. 2006;4(3):143-52. doi:10.1089/lrb.2006.4.143.
18. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest*. 2010 Sep;138(3):674-81. doi: 10.1378/chest.10-0573. Epub 2010 Apr 9.
19. Xu KF, Zhang P, Tian X, et al. The role of vascular endothelial growth factor-D in diagnosis of lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Respir Med*. 2013 Feb;107(2):263-8. doi: 10.1016/j.rmed.2012.10.006. Epub 2012 Nov 3.

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.

Что означает диагноз «синдром Фелти» и как его формулировать?

Муравьев Ю.В.

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

Статья посвящена дискуссионной проблеме, обусловленной отсутствием в медицинской литературе консенсуса относительно формулировки диагноза синдрома Фелти, являющегося ревматоидным артритом с внесуставными (гематологическими) проявлениями.

Ключевые слова: синдром Фелти; ревматоидный артрит; внесуставные проявления ревматоидного артрита; нейтропения; лейкопения; спленомегалия.

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев; murawyu@mail.ru

Для ссылки: Муравьев ЮВ. Что означает диагноз «синдром Фелти» и как его формулировать? Современная ревматология. 2019;13(2):124–125.

What does the diagnosis of Felty's syndrome mean and how to formulate it?

Muraviev Yu. V.

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

The paper deals with the debatable problem due to a lack of consensus in the medical literature regarding the formulation of the diagnosis of Felty's syndrome that is rheumatoid arthritis with extra-articular (hematological) manifestations.

Keywords: Felty's syndrome; rheumatoid arthritis; extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis; neutropenia; leukopenia; splenomegaly.

Contact: Yuri Vladimirovich Muraviev; murawyu@mail.ru

For reference: Muraviev YuV. What does the diagnosis of Felty's syndrome mean and how to formulate it? *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):124–125.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-124-125

У ревматологов, встречающихся с сочетанием у больного ревматоидного артрита (РА), нейтропении и спленомегалии, характерным для синдрома Фелти, обычно возникают проблемы с формулировкой диагноза, что наглядно подтверждается примерами из выписных эпикризов:

1. Больной А., 1963 года рождения. Диагноз: РА, ревматоидный фактор (РФ) +, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) +, поздняя клиническая стадия, эрозивный (рентгенологическая стадия III), синдром Фелти (гепатоспленомегалия, лейкопения в анамнезе), активность средняя (DAS28=3,5), функциональный класс (ФК) 2.

2. Больной М., 1957 года рождения. Диагноз: РА по типу синдрома Фелти (лейкопения за счет нейтропении, спленомегалия), РФ +, АЦЦП +, неэрозивный, рентгенологическая стадия II, ФК 2.

3. Больной В., 1959 года рождения. Диагноз: РА, серопозитивный полиартрит, АЦЦП +, поздняя стадия, эрозивный (рентгенологическая стадия IV), активность 2 (DAS28=4,48), с системными проявлениями (синдром Фелти, гепатоспленомегалия, нейтро- и тромбоцитопения, лейкопения), ФК 2.

Указанные затруднения с оформлением диагноза, по-видимому, обусловлены тем, что в медицинской литературе синдром Фелти представлен как внесуставное проявление, осложнение или особая форма РА. Конечно, формулируя диагноз можно придерживаться пословицы: «Хоть горшком назови, только в печку не ставь», однако такой подход не решает проблемы. Согласно МКБ-10, синдром Фелти, или РА

со спленомегалией и лейкопенией (код M05.0), включен в раздел «Серопозитивный РА» (код M05) как самостоятельная болезнь [1]. В Российских клинических рекомендациях «Ревматология» в разделе «Ревматоидный артрит» также указано: «Особые клинические формы РА: синдром Фелти (M05.0)» [2, 3]. В действительности клиническое состояние, которое называют «синдром Фелти», является сочетанием РА и таких внесуставных проявлений, как лейкопения (нейтропения) и спленомегалия. Об этом сочетании впервые сообщил американский врач A.R. Felty в 1924 г., описав 5 больных с артритом, спленомегалией и лейкопенией [4]. Спустя 8 лет больному с аналогичной клинической картиной была проведена спленэктомия и впервые поставлен диагноз «синдром Фелти» [5].

В дальнейшем большинство авторов стали считать синдром Фелти вариантом тяжелого серопозитивного РА, который развивается после длительного течения менее чем у 1% больных и характеризуется рецидивами локальной и системной инфекции, — основной причины смерти при этой патологии [6–11]. Обычно это больные 55–65 лет, преимущественно (60–70%) женщины, со средней длительностью артрита 10–15 лет до возникновения нейтропении и спленомегалии.

Полная триада не является непременным условием, но стойкая лейкопения и нейтропения с абсолютным числом нейтрофилов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ обязательны для того, чтобы обсуждать диагноз синдрома Фелти [9]. На самом деле, нейтропения — наиболее распространенный и важный его признак,

ДИСКУССИЯ

в отличие от спленомегалии, которая наблюдается не всегда и не одновременно с нейтропенией [12]. Лейкопенией считают количество лейкоцитов $<3 \times 10^9/\text{л}$ с абсолютным числом нейтрофилов $<2,0 \times 10^9/\text{л}$ [13], но наибольшее число инфекций отмечалось, когда число нейтрофилов снижалось до $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ [9]. Описаны случаи синдрома Фелти без вовлечения суставов [14–16]. Причем у отдельных больных суставной синдром развивался спустя 9 мес – 10 лет после возникновения нейтропении. Обращает на себя внимание выраженная деструкция суставов при минимальных проявлениях или отсутствии синовита. Так, из 100 больных с синдромом Фелти, наблюдавшихся в клинике Мейо в течение 5 лет, 35 не потребовалось лечения из-за отсутствия симптомов артрита [9, 11, 15]. Синдром Фелти может быть асимптоматичным, но обычно проявляется локальной или системной инфекцией, а кожа и легкие – наиболее распространен-

ные области инфицирования [17]. Нарастание частоты инфекций – главное следствие нейтропении [13, 17, 18], приводящее к увеличению смертности [19]. Поэтому очень важен правильный диагноз, поскольку рецидивы бактериальной инфекции можно эффективно контролировать, а неактивная болезнь суставов может отвлечь внимание клиницистов от нейтропении.

Таким образом, синдром Фелти, который наблюдается как до возникновения поражения суставов, так и после многолетнего течения серопозитивного РА, целесообразнее считать РА с внесуставными проявлениями (нейтропения, спленомегалия) и отражать это соответствующим образом в диагнозе. *Например: Синдром Фелти (M05.0: Ревматоидный артрит серопозитивный, развернутая стадия, активность I, эрозивный (рентгенологическая стадия IV), с внесуставными проявлениями (нейтропения, спленомегалия), ФК 2.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Том 1 (часть I). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 1995. [International statistical classification of diseases and health problems. 10th revision. Volume 1 (part 1). Geneva World: Health Organization; 1995].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.].
3. 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.].
4. Felty AR. Chronic arthritis in the adult associated with splenomegaly and leucopenia. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 1924; 35:16–20.
5. Hanrahan EM, Miller SR. Effect of splenectomy in Felty's syndrome. *JAMA*. 1932;99:1247–9.
6. Goldberg J, Pinals RS. Felty syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1980 Aug;10(1):52–65.
7. Barnes CG, Turnbull AL, Vernon-Roberts B. Felty's syndrome. A clinical and pathological survey of 21 patients and their response to treatment. *Ann Rheum Dis*. 1971 Jul;30(4):359–74.
8. Sienknecht CW, Urowitz MB, Pruzanski W, Stein HB. Felty's syndrome. Clinical and serological analysis of 34 cases. *Ann Rheum Dis*. 1977 Dec;36(6):500–7.
9. Campion G, Maddison PJ, Goulding N, et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine (Baltimore)*. 1990 Mar; 69(2):69–80.
10. Denko CW, Zumpft CW. Chronic arthritis with splenomegaly and leukopenia. *Arthritis Rheum*. 1962 Oct;5:478–91.
11. Ruderman M, Miller LM, Pinals RS. Clinical and serological observations on 27 patients with Felty's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1968 Jun;11(3):377–84.
12. Rosenstein ED, Kramer N. Felty's and pseudo-Felty's syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 1991 Dec;21(3):129–42.
13. Breedveld FC, Fibbe WE, Cats A. Neutropenia and infections in Felty's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1988 Jun;27(3):191–7.
14. Cornwell GG, Zacharski LR. Neutropenia, elevated rheumatoid factor, splenomegaly, and absence of rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1974 Apr;80(4):555–6.
15. Bradley JD, Pinals RS. Felty's syndrome presenting without arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1983 Jul-Sep;1(3):257–9.
16. Armstrong RD, Fernandes L, Gibson T, et al. Felty's syndrome presenting without arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Nov 26;287(6405):1620.
17. Moore RA, Brunner CM, Sandusky WR, Leavell BS. Felty's syndrome: long-term follow-up after splenectomy. *Ann Intern Med*. 1971 Sep;75(3):381–5.
18. Bucknall RC, Davis P, Bacon PA, Jones JV. Neutropenia in rheumatoid arthritis: studies on possible contributing factors. *Ann Rheum Dis*. 1982 Jun;41(3):242–7.
19. Thorne C, Urowitz MB. Long-term outcome in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1982 Oct;41(5):486–9.

Поступила 4.02.2018

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

Проблема скелетно-мышечной боли: что интересно практикующему доктору? Данные опроса 846 российских врачей

Каратеев А.Е.

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

Представлены результаты опроса 846 российских врачей (неврологов, ревматологов, травматологов-ортопедов, хирургов общей практики и терапевтов), работа которых связана с лечением скелетно-мышечной боли. Врачам предлагалось ответить, какие темы они считают важными для своего образования. Оказалось, что на первом месте стоят вопросы дифференциальной диагностики при наиболее распространенных скелетно-мышечных заболеваниях и современные методы их лечения (особенно «интервенционные» методики), а также проблемы рационального использования нестероидных противовоспалительных препаратов. Более половины респондентов считают интересным обсуждение юридических аспектов работы врача.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль; практикующие врачи; образование; данные опроса.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; ae karat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Проблема скелетно-мышечной боли: что интересно практикующему доктору? Данные опроса 846 российских врачей. Современная ревматология. 2019;13(2):126–129.

The problem of musculoskeletal pain: what is interesting for the practitioner? Data of a survey of 846 Russian physicians

Karateev A.E.

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

The paper presents the results of a survey of 846 Russian physicians (neurologists, rheumatologists, orthopedic traumatologists, general practitioners, and therapists), whose work is associated with the treatment of musculoskeletal pain. The physicians have been asked to answer which topics they consider important for their education. It turns out that the first place is occupied by the issues of differential diagnosis of the most common musculoskeletal diseases and current methods for their treatment (interventional methods in particular), as well as the problems of rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. More than half of the respondents find it interesting to discuss the legal aspects of a physician's work.

Keywords: musculoskeletal pain; practitioners; education; survey data.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; ae karat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. The problem of musculoskeletal pain: what is interesting for the practitioner? Data of a survey of 846 Russian physicians. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):126–129.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-126-129

Непрерывное образование — необходимое условие профессионального роста и эффективной работы практикующего врача. Для этого нужны актуальные, основанные на последних достижениях современной науки образовательные программы. Но формирование таких программ обязательно должно учитывать конкретные запросы врачебного сообщества.

Скелетно-мышечная боль (СМБ) относится к числу важных проблем современной медицины. Для уточнения наиболее интересных для практикующих врачей аспектов этой темы при содействии фармацевтической компании «MSD Фармасьютикалс» был проведен опрос российских докторов, работа которых связана с лечением СМБ. Группу респондентов составили 846 специалистов: 314 (37,1%) неврологов, 90 (10,6%) ревматологов, 431 (50,9%) травматолог-ортопед и хирург общей практики, а также 11 (1,2%) терапевтов.

Врачам были предложены два блока вопросов: в первом следовало отметить основные заболевания и клинические синдромы, связанные с развитием СМБ, с которыми врачи наиболее часто сталкиваются в повседнев-

ной работе; во втором предлагалось выбрать наиболее интересные вопросы, касающиеся проблемы СМБ, из 30 возможных.

Ниже представлена патология, которую более 50% врачей наблюдают ежедневно многократно или хотя бы 1–2 раза в день. По мнению всех опрошенных, наиболее часто им приходится сталкиваться с пациентами, страдающими следующими заболеваниями:

- 1) ОА коленного сустава — 63,2%;
- 2) боль в нижней части спины — 58,5%;
- 3) боль в плече — 54,5%;
- 4) боль в шее — 51,4%.

На основании проведенного анализа выбраны 10 вопросов, касающихся проблемы СМБ, которые вызвали интерес у большей части респондентов:

1) современные подходы при использовании локальных инъекций (глюкокортикоиды — ГК, гиалуроновая кислота, обогащенная тромбоцитами плазма — ОТП и др.) при скелетно-мышечных заболеваниях — 74,9%;

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Блок 1. С какими болезнями вы сталкиваетесь на приеме (ответившие на вопрос положительно из общего числа респондентов, %)?

№	Заболевание	Несколько раз в день	1–2 раза в день	1–2 раза в неделю	>1 раза в неделю	Н/о
1.	ОА коленного сустава	46,5	16,7	16,0	16,5	4,3
2.	ОА тазобедренного сустава	31,0	20,2	21,0	23,4	4,4
3.	ОА кистей	17,3	15,5	25,7	35,3	6,3
4.	Боль в шее	31,2	20,2	22,9	20,6	5,1
5.	Боль в нижней части спины	40,9	17,6	21,2	16,9	3,4
6.	Боль в плече	29,4	25,1	28,1	14,3	3,1
7.	Боль после травмы конечностей	19,7	11,1	21,9	42,8	4,5
8.	Боль после травмы позвоночника	8,3	8,0	24,1	54,5	5,1
9.	РА	9,5	4,8	15,4	61,5	8,9
10.	СпА (АС, ПсА)	5,1	6,9	12,9	67,8	7,3
11.	Подагра	4,0	3,7	21,7	61,6	9,0
12.	Невропатическая боль (связанная с сахарным диабетом, герпесом, инсультом и др.)	12,2	13,2	22,9	43,7	7,9

Примечание. Н/о — не определились с ответом; ОА — остеоартрит; РА — ревматоидный артрит; СпА — спондилоартрит; АС — анкилозирующий спондилит; ПсА — псориатический артрит.

2) методика локальных инъекций при патологии суставов и околоуставных мягких тканей — 67,3%;

3) выявление и дифференциальная диагностика патологии околоуставных мягких тканей (тендинит и бурсит области плеча, локтевого сустава, кисти, тазобедренного, коленного сустава, области стопы) — 60,5%;

4) патогенез скелетно-мышечных заболеваний (ОА, боль в спине, поражение околоуставных мягких тканей) и поиск целей для фармакотерапии — 59,6%;

5) общие принципы рационального применения НПВП при острых и хронических скелетно-мышечных заболеваниях — 57,8%;

6) диагностика фибромиалгии, хронической распространенной боли и генерализованного тревожного расстройства как элемента хронизации боли у пациентов со скелетно-мышечными заболеваниями — 56,9%;

7) миофасциальная боль — 56,6%;

8) дифференциальная диагностика (боль в суставах) — 56,5%;

9) общие юридические аспекты работы врача — 56,4%;

10) лечение боли, связанной с центральной сенситизацией и психическими расстройствами (применение антидепрессантов, антиконвульсантов, локальных анестетиков, капсаицина и др.), — 55,6%.

Отмечено, что интересы врачей разных специальностей существенно различались. Ниже приведен анализ ответов неврологов, ревматологов и травматологов-ортопедов/хирургов общей практики.

Неврологи

Врачи этой специальности наиболее часто наблюдают больных со следующими заболеваниями:

1) боль в нижней части спины — 92,7%;

2) боль в шее — 86,9%;

3) боль в плече — 68,1%;

4) невропатическая боль, связанная с сахарным диабетом, герпесом, инсультом и др., — 55,4%;

5) ОА тазобедренного сустава — 23,2%.

Неврологов в наибольшей степени интересуют следующие вопросы:

1) методики выявления точной причины хронической неспецифической боли в спине (ОА фасеточных суставов,

крестцово-подвздошных суставов, остеоит позвонков типа Modic и др.) — 79,9%;

2) диагностика фибромиалгии, хронической распространенной боли и генерализованного тревожного расстройства как элемента хронизации боли у пациентов со скелетно-мышечными заболеваниями — 76,4%;

3) современные подходы к лечению острой и хронической боли в спине — 74,2%;

4) лечение боли, связанной с центральной сенситизацией и психическими расстройствами (применение антидепрессантов, антиконвульсантов, локальных анестетиков, капсаицина и др.), — 69,7%;

5) современные подходы к использованию локальных инъекций (ГК, гиалуроновая кислота, ОТП и др.) при скелетно-мышечных заболеваниях — 65,9%;

6) миофасциальная боль — 66,2%;

7) дифференциальная диагностика острой и хронической боли в спине — 64,0%;

8) роль иммунной системы в развитии хронической боли — 61,8%;

9) объективные методы диагностики при скелетно-мышечных заболеваниях (основные симптомы, диагностические тесты, оценка функциональных нарушений, стандартные опросники и др.) — 61,8%;

10) патогенез скелетно-мышечных заболеваний (ОА, боль в спине, поражение околоуставных мягких тканей) и поиск целей для фармакотерапии — 59,2%.

Ревматологи

Ревматологи чаще имеют дело с пациентами, страдающими ОА, РА и болью в спине:

1) ОА коленного сустава — 90,0%;

2) ОА кистей — 84,5%;

3) ОА тазобедренного сустава — 84,5%;

4) РА — 82,3%;

5) боль в нижней части спины — 57,8%.

Ревматологов, в отличие от неврологов, интересуют следующие проблемы СМБ:

1) современные подходы к использованию локальных инъекций (ГК, гиалуроновая кислота, ОТП и др.) при скелетно-мышечных заболеваниях — 78,9%;

2) дифференциальная диагностика при артралгии (боль

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Блок 2. *Какие вопросы из области скелетно-мышечных заболеваний вас особенно интересуют (ответившие на вопрос положительно из общего числа респондентов, %)?*

№	Тема	Интересно
Теоретические вопросы		
1.	Патогенез скелетно-мышечных заболеваний (ОА, боль в спине, поражение околосуставных мягких тканей) и поиск целей для фармакотерапии	59,6
2.	Современная классификация скелетно-мышечных заболеваний (ОА, боль в спине, поражение околосуставных мягких тканей)	45,4
3.	Что такое центральная сенситизация, как и когда она возникает и как влияет на развитие хронической боли	45,6
4.	Роль иммунной системы в возникновении хронической боли	49,1
5.	Как влияет поражение суставов и позвоночника на развитие коморбидных заболеваний	52,2
Вопросы диагностики		
6.	Дифференциальная диагностика при артралгии (боль в суставах)	56,5
7.	Дифференциальная диагностика при артрите (воспаление сустава)	49,4
8.	Дифференциальная диагностика при острой и хронической боли в спине	47,5
9.	Методики выявления точной причины хронической неспецифической боли в спине (ОА фасеточных, крестцово-подвздошных суставов, остеоит позвонков типа Modic и др.)	53,3
10.	Миофасциальная боль	56,6
11.	Выявление и дифференциальная диагностика патологии околосуставных мягких тканей (тендинит и бурсит области плеча, локтевого сустава, кисти, тазобедренного, коленного сустава, области стопы)	60,5
12.	Диагностика фибромиалгии, хронической распространенной боли и генерализованного тревожного расстройства как элемента хронизации боли у пациентов со скелетно-мышечными заболеваниями	56,9
Вопросы лечения		
13.	Общие современные принципы лечения скелетно-мышечных заболеваний	46,3
14.	Современные подходы к лечению ОА	52,0
15.	Современные подходы к лечению острой и хронической боли в спине	52,1
16.	Современные подходы к лечению патологии околосуставных мягких тканей	48,3
17.	Общие принципы рационального применения НПВП при острых и хронических скелетно-мышечных заболеваниях	57,8
18.	Диагностика, профилактика и лечение осложнений со стороны ЖКТ, связанных с НПВП (НПВП-гастро-, энтеро- и колопатия, диспепсия)	50,4
19.	Диагностика, профилактика и лечение кардиоваскулярных осложнений НПВП	51,1
20.	Применение опиоидных анальгетиков при скелетно-мышечных заболеваниях	40,7
21.	Лечение боли, связанной с центральной сенситизацией и психическими расстройствами (применение антидепрессантов, антиконвульсантов, локальных анестетиков, капсаицина и др.)	55,6
22.	Современные подходы к использованию локальных инъекций (ГК, гиалуроновая кислота, ОТП и др.) при скелетно-мышечных заболеваниях	74,9
Практические аспекты		
23.	Объективные методы диагностики скелетно-мышечных заболеваний (основные симптомы, диагностические тесты, оценка функциональных нарушений, стандартные опросники и др.)	53,0
24.	Лучевые методы диагностики поражения суставов, позвоночника и околосуставных мягких тканей	51,5
25.	Методика локальных инъекций при патологии суставов и околосуставных мягких тканей	67,3
Дополнительные аспекты работы врача		
26.	Общие юридические аспекты работы врача	56,4
27.	Юридические аспекты лечения заболеваний суставов и позвоночника	52,0
28.	Психологические аспекты общения с пациентами	42,2
29.	Обучение больных (школы пациентов, рекомендации для больных и др.)	38,3
30.	Правила назначения, выписки рецептов и контроля использования сильнодействующих и предметно-учетных препаратов	38,7

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

в суставах) – 70,0%;

3) дифференциальная диагностика при артрите (воспаление сустава) – 66,7%;

4) выявление и дифференциальная диагностика патологии околосуставных мягких тканей (тендинит и бурсит области плеча, локтевого сустава, кисти, тазобедренного, коленного сустава, области стопы) – 65,6%;

5) методика локальных инъекций при патологии суставов и околосуставных мягких тканей – 64,4%;

6) влияние поражения суставов и позвоночника на развитие коморбидных заболеваний – 63,3%;

7) лучевые методы диагностики поражения суставов, позвоночника и околосуставных мягких тканей – 60,7%;

8) диагностика фибромиалгии, хронической распространенной боли и генерализованного тревожного расстройства как элемента хронизации боли у пациентов со скелетно-мышечными заболеваниями – 60,0%;

9) диагностика, профилактика и лечение кардиоваскулярных осложнений НПВП – 60,0%;

10) лечение боли, связанной с центральной сенситизацией и психическими расстройствами (применение антидепрессантов, антиконвульсантов, локальных анестетиков, капсаицина и др.), – 60,0%.

Травматологи-ортопеды и хирурги общей практики

Больные, которые обращаются к представителям этих специальностей, мало отличаются от пациентов ревматолога:

П И С Ь М О В Р Е Д А К Ц И Ю

- 1) ОА коленного сустава — 90,3%;
- 2) ОА тазобедренного сустава — 65,9%;
- 3) боль после травмы конечностей — 66,6%;
- 4) боль в плече — 50,6%;
- 5) боль в нижней части спины — 36,3%.

Вопросы, представляющие наибольший интерес для травматологов-ортопедов и хирургов общей практики:

- 1) современные подходы к использованию локальных инъекций (ГК, гиалуроновая кислота, ОТП и др.) при скелетно-мышечных заболеваниях — 89,1%;
- 2) методика локальных инъекций при патологии суставов и околоуставных мягких тканей — 74,7%;
- 3) выявление и дифференциальная диагностика патологии околоуставных мягких тканей (тендинит и бурсит области плеча, локтевого сустава, кисти, тазобедренного, коленного сустава, области стопы) — 72,2%;
- 4) дифференциальная диагностика при артралгии (боль в суставах) — 64,6%;
- 5) патогенез скелетно-мышечных заболеваний (ОА, боль в спине, поражение околоуставных мягких тканей) и поиск целей для фармакотерапии — 62,4%;
- 6) общие юридические аспекты работы врача — 62,0%;
- 7) современные подходы к лечению ОА — 60,2%;
- 8) миофасциальная боль — 60,8%;
- 9) современные подходы к лечению патологии околоуставных мягких тканей — 59,1%;

Потупила 15.03.2019

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

10) общие принципы рационального применения НПВП при острых и хронических скелетно-мышечных заболеваниях — 59,1%.

Таким образом проведенный опрос врачей позволяет сделать следующие выводы. Прежде всего врачей интересуют вопросы, связанные с их непосредственной работой: дифференциальная диагностика при наиболее распространенных скелетно-мышечных заболеваниях и современные методы лечения (особенно «интервенционные» методики). При этом, хотя вопросы рационального использования НПВП активно обсуждаются на российских конференциях и в научных изданиях, более половины опрошенных считают эту тему важной для своего образования. Не менее существенно, что более половины респондентов интересуется обсуждение юридических вопросов.

Ряд предложенных тем не имел для респондентов первостепенного значения. К ним относятся практические вопросы использования опиоидов (очевидно, из-за сохраняющихся сложностей с выпиской этого класса анальгетиков). К сожалению, многих врачей также не заинтересовали такие темы, как психологические аспекты общения с больными и обучение пациентов.

Полученные данные могут быть использованы при создании образовательных программ по лечению СМБ для российских врачей.

Резолюция VI Экспертного совета по остеоартриту (19 января 2019 г.)

19 января 2019 г. состоялся VI Экспертный совет по остеоартриту (ОА), в состав которого вошли представители ведущих российских научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждений, признанные эксперты в области ревматологии и травматологии-ортопедии: профессор А.М. Лиля, академик РАН профессор В.И. Мазуров, д.м.н. Л.И. Алексеева, д.м.н. А.Е. Каратеев, профессор д.м.н. Е.В. Зонина, профессор д.м.н. Т.А. Раскина, д.м.н. Л.Б. Резник, д.м.н. П.А. Шестерня, к.м.н. С.П. Якупова, к.м.н. Е.А. Таскина, К.А. Тельшев.

ОА является одним из самых распространенных заболеваний костно-мышечной системы. Его частота в России, согласно результатам многоцентрового эпидемиологического исследования, проведенного в НИИР им. В.А. Насоновой, составляет 13%, что превышает данные официальной статистики Минздрава России почти в 5 раз. В настоящее время ОА рассматривается как гетерогенное заболевание с различными субтипами. Именно выделение фенотипов ОА является одним из стратегических направлений изучения этой болезни, которое позволит в дальнейшем персонализированно подходить к терапии пациентов и более рационально использовать финансовые ресурсы здравоохранения.

Вместе с тем при рассмотрении данной проблемы возникает много дискуссионных и спорных моментов. В частности, ряд исследователей определяют фенотипы ОА в зависимости от различных признаков: демографических данных (возраст, раса, пол и др.); коморбидности (в том числе депрессии); характера боли (интенсивность, патофизиологические механизмы ее развития); структурных изменений, выявляемых при магнитно-резонансной и компьютерной томографии, УЗИ; биохимических маркеров; генетических и биомеханических предикторов; гормонального статуса пациентов и т. д. Большинство выделяемых фенотипов трудно определить, хотя наиболее часто признаются следующие: метаболический, воспалительный, связанный с субхондральной костью (костным метаболизмом), возрастной, посттравматический, смешанный (в 20% случаев) и др.

Участники Экспертного совета заслушали и обсудили последние данные о фенотипах ОА и пришли к заключению, что значение отдельных фенотипов не равнозначно и этот вопрос требует дальнейшего детального изучения. В частности, на сегодняшний день многие исследователи выделяют метаболический ОА, при котором известно большинство патофизиологических механизмов развития и прогрессирования, а также начата разработка подходов к терапии, причем не только ОА, но и всех компонентов метаболического синдрома. Все составляющие метаболического синдрома (инсулинорезистентность, гипергликемия, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, дислипидемия и др.) как по отдельности, так и совместно могут влиять на патогенез ОА, индуцируя синтез различных медиаторов воспаления, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ6, фактор

некроза опухоли (ФНО) α и др., и увеличивая окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, что приводит к развитию и прогрессированию ОА. В качестве «базисной» терапии для пациентов с метаболическим фенотипом ОА обсуждалось назначение диациреина, который не только оказывает симптоматический, противовоспалительный, структурно-модифицирующий эффект, но и способствует улучшению показателей жирового, углеводного и белкового обмена. Эти эффекты связаны с механизмом действия диациреина: ингибирование выработки ИЛ1 и связанных с ним сигнальных путей (в первую очередь, киназ — MAPK/ERK) за счет значительного снижения продукции ICE (ИЛ1 β -превращающий фермент/каспаза 1, ответственная за превращение предшественника ИЛ1 β в нативную форму), а также числа рецепторов к ИЛ1 на поверхности хондроцитов и синовиоцитов. В результате уменьшается выработка не только ИЛ1, но и других провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ6), оксида азота, металлопротеиназ, участвующих в патогенезе ОА. В ряде публикаций приводятся данные о снижении на фоне терапии диациреином экспрессии факторов роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF), эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и фибробластов (Fibroblast Growth Factor, FGF2), а также участия препарата в регуляции/ингибировании многих сигнальных путей: PI3K-AKT, Wnt, AMPK, FOXO, p53.

Еще один фенотип ОА, который рассматривается в настоящее время, связан с нарушением костного метаболизма. В частности, по данным проспективного 5-летнего исследования, проведенного д.м.н. Л.И. Алексеевой, остеопения и остеопороз осевого скелета ассоциируются с более медленным прогрессированием ОА, чем при нормальных значениях минеральной плотности кости (МПК) в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника. Кроме того, увеличение МПК в этих областях за 5 лет наблюдения ассоциировалось с прогрессированием ОА. Эксперты подчеркнули важность продолжения этих исследований уже в рамках многоцентровых программ, в том числе изучения особенностей течения ОА в зависимости от вариабельности МПК осевого скелета/субхондральной кости и экспрессии генов, отражающих изменения в метаболизме костной ткани.

Эксперты в очередной раз обратились к проблеме применения парацетамола при ОА. В Федеральных рекомендациях по ОА указано, что парацетамол может применяться при слабом или умеренном болевом синдроме в минимальной эффективной дозе, но не более 3,0 г/сут. Вместе с тем в последних метаанализах показана невысокая эффективность препарата у пациентов с ОА (на фоне приема парацетамола интенсивность боли снижается всего на несколько миллиметров по визуальной аналоговой шкале). К тому же установлено, что частота неблагоприятных реакций при использовании данного препарата сопоставима с таковой при применении нестероидных противовоспалительных препара-

ратов (НПВП). В связи с этим некоторые европейские коллеги высказывают мнение, что монотерапия парацетамолом при ОА не оправдана, независимо от дозы. В ходе дискуссии было принято решение, что в следующих клинических рекомендациях по ОА целесообразно пересмотреть место парацетамола в лечении пациентов с данным заболеванием. Назначение препарата при ОА должно быть ограничено следующими показаниями: слабая боль и/или наличие противопоказаний к применению НПВП.

Обсуждались также результаты лечения ОА препаратом гиалуром CS, использования клеточной терапии (PRP, стволовые мезенхимальные клетки). Одобрен дизайн планируемого многоцентрового клинического исследования, посвященного совместному применению препаратов с различным механизмом действия (гликозаминогликан-пептидный комплекс и диацереин) при ОА с целью достижения более быстрого и стойкого обезболивающего эффекта.

Профессор А.М. Лапа подвел промежуточные итоги работы «Образовательного университета» по ревматологии, в рамках которого с 2018 г. осуществляется обучение региональных специалистов (врачей-ревматологов, заведующих терапевтическими и ортопедическими отделениями, сотрудников кафедр терапии, семейной медицины, травматологии и ортопедии) современным принципам диагностики, дифференциальной диагностики и терапии наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата: ОА, ревматоидного артрита, спондилоартритов, остеопороза и др. В прошедшем году по проекту «Образовательного университета» были проведены мероприятия в пяти городах Российской Федерации (Москва, Казань, Уфа, Воронеж и Новосибирске), в которых приняли участие сотрудники НИИР им. В.А. Насоновой — профессор А.М. Лапа, д.м.н. Л.И. Алексеева, д.м.н. А.Е. Каратеев, профессор Н.В. Чичасова, к.м.н. Е.А. Таскина, а также ведущие ревматологи из различных регионов России — академик РАН, профессор В.И. Мазуров, д.м.н. Е.В. Жилиев, д.м.н. Е.В. Зонина, профессора Т.А. Раскина и Т.М. Черных, д.м.н. П.А. Шестерня, к.м.н. С.П. Якупова и др. Всего обучение прошли 335 слушателей, из них 20% — ревматологи, 80% — заведующие отделениями и сотрудники кафедр. Данный проект, вызвавший большой интерес у врачей, было рекомендовано продолжить.

В 2019 г. планируется проведение мероприятий уже в 11 городах Российской Федерации (Екатеринбург, Краснодар, Москва, Красноярск, Нижний Новгород, Омск, Ростов-на-Дону, Самара, Санкт-Петербург, Челябинск, Ярославль). Учитывая высокую социальную значимость ОА, рекомендовано расширить состав медицинских специалистов, при-

влеченных к образовательным мероприятиям, а также повысить эффективность обучения с помощью трехэтапного алгоритма работы. На первом этапе главный ревматолог региона проводит анализ ситуации: определяет кадровый состав ревматологической службы (количество и уровень подготовки ревматологов в регионе и др.), специальности врачей, оказывающих помощь пациентам с ревматическими заболеваниями, трудности, которые у них возникают в процессе диагностики и лечения, а также темы лекций и вопросы, которые требуют обсуждения. На втором этапе с учетом полученной информации целенаправленно разрабатывается образовательная программа для конкретного региона. Третий этап — организация и проведение мероприятий в рамках «Образовательного университета».

Участники Экспертного совета постановили:

1) выделение фенотипов ОА — одна из первостепенных задач, имеющих важное значение для диагностики и разработки подходов к терапии этого заболевания; для ее решения необходимы дальнейшие исследования;

2) метаболический фенотип ОА является наиболее изученным: определено большинство патофизиологических механизмов его развития и прогрессирования, выделены основные клинико-лабораторные признаки, сформулированы подходы к терапии; назначение диацереина при метаболическом ОА не только позитивно влияет на течение ОА, но и способствует коррекции метаболических нарушений;

3) в клинических рекомендациях по ОА необходимо конкретизировать место парацетамола в алгоритме обезболивающей терапии: препарат должен назначаться пациентам со слабым болевым синдромом, а также при наличии противопоказаний к применению НПВП;

4) комбинация гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата для внутрисуставного введения может иметь преимущества перед монотерапией одним из этих препаратов, что, вероятно, связано с синергизмом их действия и замедлением деградации гиалуроната в полости сустава за счет натурального сшивания с хондроитина сульфатом;

5) следует одобрить дизайн многоцентрового клинического исследования по изучению эффективности и безопасности комбинированной терапии препаратами румалон и диафлекс у пациентов с ОА коленных суставов;

6) учитывая высокую социальную значимость ревматических заболеваний, необходимо одобрить план образовательной деятельности в рамках «Образовательного университета» на 2019 г. и расширить состав слушателей, включив в него хирургов поликлиник, физиотерапевтов, специалистов по медицинской реабилитации и восстановительной медицине.

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 противоревматическими 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 противоревматическими 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