

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

А.В. Гордеев, д.м.н., Москва, Россия

Е.А. Галушко, 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

A.V. Gordeev, MD, DSc, Moscow, Russia

E.A. Galushko, 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, № **3**

Современная
ревматология.
2019;13(3):1–144

Подписано в печать
5.09.2019

Отпечатано
в типографии
«Принт Хаус»
Тираж 3000 экз.

ЛЕКЦИЯ

Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни — к оценке комплекса болезней	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты	10
Заболеемость сахарным диабетом 2-го типа и традиционные факторы риска нарушений углеводного обмена у больных ревматоидным артритом	17
Сравнительная оценка влияния синтетических базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов на клиническое течение, скорость развития деструктивных изменений и качество жизни больных ревматоидным артритом	22
Ревматоидный артрит в реальной клинической практике: инициация терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Результаты проекта «Компьютерные терминалы самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями» («ТЕРМИНАЛ-П»)	30
Особенности субпопуляционного состава дендритных клеток у больных ревматоидным артритом	39
Возможна ли ремиссия при ювенильном идиопатическом артрите без применения генно-инженерных биологических препаратов?	45
Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения	51

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Серопозитивный ювенильный ревматоидный артрит с синдромом Шёгрена: особенности диагностики и выбора терапии (описание случая)	60
Люпус-панникулит: трудности диагностики	66
Опыт применения канакиумаба у пациента с подагрой и IgA-нефропатией	71

ОБЗОРЫ

«Гастроэнтерологическая» ревматология: дифференциальная диагностика ранних артритов	76
Кардиоренальный синдром у больных ревматоидным артритом	82
Ревматоидный артрит: некоторые компоненты гемостаза и воспаление	87
Апоптоз как фактор организации аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите	95
Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: Status praesens	102
Уратснижающая терапия при сердечной недостаточности	109
Анальгетическая терапия и проблема коморбидности	116
Озонотерапия — недооцененные возможности в лечении заболеваний крупных суставов	126

ПОСТМАРКЕТИНГОВЫЕ И НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности инъекционной формы хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике	130
---	-----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Об антикоагулянтных и антиагрегантных свойствах молекулы глюкозамина сульфата	135
---	-----

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР

Узелковый полиартерит — непредвиденная пограничная парадоксальная неблагоприятная реакция у больной ревматоидным артритом, получавшей тофацитиниб	142
---	-----

C O N T E N T S

LECTURES

Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases	4
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results	10
The incidence of type 2 diabetes mellitus and the traditional risk factors of carbohydrate metabolic disorders in patients with rheumatoid arthritis	17
Comparative evaluation of the effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents on clinical course, the rate of development of destructive changes, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis	22
Rheumatoid arthritis in real clinical practice: initiation of therapy with biological agents. Results of the «Computer Terminals of Self-Assessment for Patients with Rheumatic Diseases» («TERMINAL-II») project	30
Features of the subpopulation composition of dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis	39
Can remission be in juvenile idiopathic arthritis without the use of biological agents?	45
A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens	51

CLINICAL OBSERVATIONS

Seropositive juvenile rheumatoid arthritis with Sjögren's syndrome: features of diagnosis and treatment choice (a case report)	60
Lupus panniculitis: diagnostic difficulties	66
Experience with canakinumab in a patient with gout and IgA nephropathy	71

REVIEWS

«Gastroenterological» rheumatology: differential diagnosis of early arthritis	76
Cardiorenal syndrome in patients with rheumatoid arthritis	82
Rheumatoid arthritis: some components of hemostasis and inflammation	87
Apoptosis as a factor for organizing autoimmune inflammation in rheumatoid arthritis	95
Infectious comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: Status praesens	102
Urate-lowering therapy for heart failure	109
Analgesic therapy and a problem of comorbidity	116
Ozone therapy: underestimated opportunities in the treatment of large joint diseases	126

POST-MARKETING AND OBSERVATIONAL STUDIES

Evaluation of the efficacy of injectable chondroitin sulfate for knee osteoarthritis in real clinical practice	130
--	-----

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

On the anticoagulant and antiaggregatory properties of a glucosamine sulfate molecule	135
---	-----

PHARMACOVIGILANCE

Polyarteritis nodosa is an unforeseen borderline paradoxical adverse reaction in a female patient with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib	142
--	-----

Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни – к оценке комплекса болезней

Ли́ла А.М.^{1,2}, Гордеев А.В.¹, Олюнин Ю.А.¹, Галушко Е.А.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Всемирная организация здравоохранения относит к основным неинфекционным заболеваниям кардиоваскулярные, онкологические, хронические респираторные болезни, а также сахарный диабет и некоторые другие нозологии, включая психическую и скелетно-мышечную патологию. Считается, что они представляют собой главную проблему здравоохранения XXI в. При этом у одного пациента часто встречается сочетание нескольких ассоциированных с возрастом хронических заболеваний, которые развиваются одновременно или последовательно. Ведение таких больных требует интегрального подхода, ориентированного на мультиморбидный характер патологии. В отличие от определения коморбидных нарушений, которое предполагает выделение основного и сопутствующих заболеваний, концепция мультиморбидности таких градаций не предусматривает и трактует имеющиеся у пациента хронические заболевания как равнозначные.

Ключевые слова: мультиморбидность; коморбидность; смертность; ревматические заболевания; лечение.

Контакты: Александр Михайлович Ли́ла; amlila@mail.ru

Для ссылки: Ли́ла АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни – к оценке комплекса болезней. Современная ревматология. 2019;13(3):4–9.

Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases

Lila A.M.^{1,2}, Gordeev A.V.¹, Olyunin Yu.A.¹, Galushko E.A.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

The World Health Organization assigns cardiovascular diseases, cancers, chronic respiratory diseases, as well as diabetes mellitus and some other nosological entities, including mental and musculoskeletal disorders, to main non-communicable diseases. These are considered to be a major public health challenge of the 21st century. In this case, one patient frequently has a set of several age-related chronic diseases that develop simultaneously or sequentially. The management of these patients requires an integrated approach based on the multimorbid nature of pathology. Unlike the definition of comorbidities, which assumes to identify the underlying and related diseases, the concept of multimorbidity of such gradations fails to provide and interprets a patient's chronic diseases as equivalent.

Keywords: multimorbidity; comorbidity; mortality; rheumatic diseases; treatment.

Contact: Aleksandr Mikhailovich Lila; amlila@mail.ru

For reference: Lila AM, Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA. Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(3):4–9.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-4-9

В последние годы, по мере накопления данных, полученных в рамках национальных регистров и наблюдательных исследований, все больший интерес вызывает проблема мультиморбидности [1]. Неизбежным следствием достигнутого в развитых странах увеличения продолжительности жизни является рост числа лиц пожилого возраста, что в сочетании со снижением рождаемости приводит к старению населения, которое, в свою очередь, сопровождается повышением распространенности хронических заболеваний, характерных для пожилого возраста. В 1950 г. лишь 12% европейцев были старше 65 лет, сегодня их число достигло 19,2%, ожидается, что к 2050 г. доля таких людей в европейских странах составит 36% [2].

Старение – нормальный биологический процесс, характерный для всех организмов и сопровождающийся возрастным снижением функциональной активности клеток. Возрастные изменения иммунной системы затрагивают как врожденный, так и приобретенный иммунитет [3]. Изменения приобретенного иммунитета ведут к снижению способности к регенерации, а также к нарушениям образования, созревания и функции Т- и В-клеток. В первую очередь страдает активация Т-лимфоцитов, что вызывает нарушение дифференцировки и функции В-клеток. Наряду со снижением эффективности защитных иммунных реакций старение иммунной системы сопровождается увеличением вероятности возникновения аутоиммунных заболеваний,

ЛЕКЦИЯ

включая ревматоидный артрит (РА), поскольку характерное для пожилого возраста снижение стабильности иммунных процессов предрасполагает к нарушению толерантности [4]. Так, дефицит CD28 на CD4 Т-клетках ассоциируется с увеличением выработки провоспалительных цитокинов. Кроме того, изменения врожденного иммунитета индуцируют активацию моноцитов и макрофагов с повышением уровня фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6, СРБ и других воспалительных продуктов [5]. При появлении аутореактивных Т- и В-клеток эти изменения могут способствовать развитию аутоиммунной патологии, в частности РА. В свою очередь, стойкий воспалительный процесс у больных РА может усугублять возрастные изменения иммунной системы, способствуя появлению сопутствующей патологии, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Всемирная организация здравоохранения относит к основным неинфекционным заболеваниям сердечно-сосудистые, онкологические, хронические респираторные болезни, а также сахарный диабет и некоторые другие нозологии, включая психическую и скелетно-мышечную патологию [7]. Считается, что они представляют собой главную проблему здравоохранения XXI в. При этом у одного пациента часто встречается сочетание нескольких ассоциированных с возрастом хронических заболеваний, которые развиваются одновременно или последовательно и независимо друг от друга. Ведение таких больных требует интегрального подхода, ориентированного на мультиморбидный характер патологии.

В отличие от определения *коморбидных* нарушений, которое предполагает выделение основного («индексного») и связанных с ним сопутствующих заболеваний, концепция *мультиморбидности* таких градаций не предусматривает и трактует имеющиеся у пациента хронические заболевания как *равнозначные* [8]. Рабочая группа Европейской исследовательской сети общей практики *понимает под мультиморбидностью любую комбинацию хронического заболевания как минимум с одной другой болезнью (острой или хронической) или биопсихосоциальным фактором (ассоциированным или неассоциированным) или соматическим фактором риска* [9].

Распространенность мультиморбидности в общей популяции составляет около 25% и существенно варьируется в зависимости от возраста больных и методов исследования. В практике ревматологов, которым приходится курировать пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, мультиморбидность встречается значительно чаще [10]. Она выявляется примерно у 60% больных РА. Описано сочетание мультиморбидности с женским полом и низким социально-экономическим статусом, но детальное изучение причин и факторов риска мультиморбидности проводилось лишь в единичных исследованиях [11, 12]. Имеются данные о частоте мультиморбидности в основном при РА. Подобная информация при других ревматических заболеваниях (РЗ) весьма ограничена.

К числу наиболее значимых для больных РА сопутствующих нарушений относят сердечно-сосудистые заболевания, депрессию, остеопороз [13]. Наличие хронического воспаления и общих факторов риска, в том числе курения, избыточной массы тела и малоподвижного образа жизни, повышает риск возникновения сердечно-сосудистой патологии при многих РЗ, включая РА, псориатический артрит и системную красную волчанку (СКВ) [14–16]. У молодых женщин с СКВ риск развития инфаркта миокарда повышен в

50 раз по сравнению с популяционным контролем [17]. Описано увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний при анкилозирующем спондилите по сравнению с популяцией [18]. Однако после поправки на использование нестероидных противовоспалительных препаратов статистическая значимость утрачивалась [19].

Контроль воспалительной активности может играть центральную роль в снижении сердечно-сосудистого риска. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП), помимо уменьшения выраженности воспалительных изменений, способны также улучшать липидный профиль крови [20] и снижать риск развития сахарного диабета [21]. Эксперты EULAR, учитывая большое значение влияния сердечно-сосудистой патологии на статус пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями суставов, подготовили рекомендации по оценке и снижению сердечно-сосудистого риска при этих нозологиях [22]. РЗ сопровождаются также повышением частоты остеопороза, которое связано с применением глюкокортикоидов, снижением двигательной активности и наличием хронического воспаления [23]. Так, у больных СКВ увеличение риска остеопороза коррелирует с проведением гормональной терапии, длительностью и тяжестью заболевания [24]. Наличие РА учитывается при определении риска переломов [25].

Смертность у больных РЗ остается высокой, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику современных противоревматических препаратов, хотя в общей популяции она снижается [26]. При этом наиболее значимым предиктором смертности являются сопутствующие заболевания, т. е. имеющийся у пациента мультиморбидный «букет». Анализ данных регистров больных РА показал возрастание смертности от сердечно-сосудистых, почечных и респираторных заболеваний, причем отмечавшееся при РА повышение риска смертности от респираторных заболеваний не зависело от курения [27, 28].

Зачастую больные РА не получают достаточного лечения по поводу сопутствующих заболеваний, и мультиморбидная патология может негативно влиять на активность РА [29]. При этом назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у этих больных нередко откладывается, несмотря на имеющиеся показания для их назначения [30]. Неадекватное лечение РА, в свою очередь, может способствовать прогрессированию сопутствующей патологии, тогда как активное лечение РЗ способно обеспечить ее положительную динамику [31, 32]. Следует отметить, что рекомендации по лечению до достижения цели основаны на данных, которые были получены в клинических испытаниях, включавших пациентов без существенных сопутствующих нарушений, поэтому влияние мультиморбидности не учитывалось. Это в значительной мере ограничивает возможность использования имеющихся рекомендаций в реальной клинической практике, когда врачам приходится вести пациентов с мультиморбидностью. Необходимы дальнейшие исследования, позволяющие оценить возможности современной противоревматической терапии у таких больных.

Увеличение числа сопутствующих заболеваний ассоциируется с повышением активности РЗ. При ведении пациентов с мультиморбидностью гораздо реже достигается рекомендованная цель лечения — ремиссия или низкая активность заболевания. Даже после поправки на такие значимые факторы, как возраст, длительность болезни, число приме-

ЛЕКЦИЯ

нявшихся БПВП, вероятность достижения ремиссии через год после назначения этих препаратов у больных с мультиморбидностью была на 28% ниже, чем у пациентов без сопутствующей патологии [33, 34]. Это снижение может быть обусловлено взаимодействием сопутствующих заболеваний, их недостаточным лечением или, наоборот, назначением большого количества препаратов.

Следует также учесть, что наличие мультиморбидности может значительно исказить результат оценки воспалительной активности. Традиционно при определении активности РЗ используется комплекс факторов: признаки, выявляемые при объективном осмотре больного и лабораторном исследовании, а также параметры, оцениваемые самим пациентом, такие как общая оценка больного (ООБ), которая используется при вычислении всех основных индексов активности. Мультиморбидность может существенно влиять на ООБ. Так, при увеличении числа сопутствующих заболеваний у больных РА отмечается почти линейное повышение значений ООБ, не связанное с активностью заболевания [35].

Мультиморбидность также оказывает не зависящее от активности болезни отрицательное влияние на оценку качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), и функционального статуса. Даже у больных РА, находящихся в состоянии ремиссии, мультиморбидность отрицательно сказывается на оценке статуса [36–38]. В популяционных исследованиях показано, что отрицательное влияние мультиморбидности на результат определения функции и качества жизни наиболее значимо у пациентов с РЗ. Поэтому изучение ее влияния при РЗ представляется чрезвычайно актуальной задачей.

Общепринятых способов оценки мультиморбидности не существует, и при выборе метода исследования прежде всего следует решить вопрос, какие конкретно болезни будут оцениваться. Можно учитывать все заболевания, имеющиеся у больного, или только избранные. Если регистрируются только избранные нозологии, то необходимо уточнить критерии их отбора и перечень. Кроме того, разные болезни можно считать равноценными или ранжировать по значимости. Так, наличие катаракты или кардиоваскулярной патологии будет по-разному влиять на прогноз. Большое значение также имеет тяжесть сопутствующих заболеваний, поскольку более и менее тяжелые варианты могут в разной степени менять статус пациента.

Наиболее доступным способом оценки мультиморбидности является простой подсчет имеющихся заболеваний. Это в целом приемлемый метод, но он не позволяет дифференцировать болезни по значимости. Для преодоления данного недостатка разработано несколько индексов. Каждый из них представляет собой суммарный показатель, определяемый по результатам оценки заранее установленного круга заболеваний, которые могут ранжироваться или не ранжироваться по значимости. Существует много подобных индексов, разработанных для разных популяций больных и ориентированных на оценку разных параметров. Индексы также различаются по числу заболеваний, которые учитываются при их вычислении.

Наиболее изученными являются индексы, которые применяются длительное время. Так, очень широко используется индекс коморбидности Charlson (Charlson Comorbidity Index, CCI), который разрабатывался для прогнозирования

смертности на протяжении первого года наблюдения и был валидирован в когорте больных раком молочной железы [39]. CCI вычисляется по результатам оценки 19 параметров (16 заболеваний, только 3 из которых стратифицированы по тяжести). Болезни ранжированы по значимости в зависимости от степени их ассоциации со смертностью. Хотя индекс изначально предназначался для прогнозирования смертности в клинических испытаниях с участием больных раком молочной железы, он позволяет также прогнозировать такие показатели, как госпитальная смертность, длительность пребывания в стационаре, частота повторных госпитализаций, использование ресурсов здравоохранения [40].

CCI с успехом применялся для прогнозирования функционального статуса больных, однако он не валидирован для КЖСЗ. В ревматологии с помощью CCI было показано, что мультиморбидность у больных РА ассоциируется с увеличением функциональной недостаточности [41]. CCI был значимым независимым предиктором смертности в когортах больных остеоартритом (ОА) и РА [42]. Он широко применяется в клинических исследованиях, однако не учитывает такой важной для РЗ патологии, как артериальная гипертензия, остеопороз, ОА, ожирение, депрессия. Между тем эти заболевания могут существенно повлиять и на статус больного, и на результат определения уровня воспалительной активности [43].

Особый интерес для ревматологов может представлять изучение влияния мультиморбидности на функциональный статус. Функциональный индекс коморбидности (Functional Comorbidity Index, FCI) разрабатывался как инструмент для изучения такого влияния в общей популяции [44]. Для вычисления индекса оцениваются 18 видов патологических изменений, в число которых входят артрит (РА и ОА), остеопороз, депрессия, тревога, ожирение, дегенеративные изменения дисков и др. Они не ранжируются по значимости. Индекс представляет собой сумму положительных ответов по 18 пунктам, которые оцениваются в баллах от 0 до 18. FCI позволяет прогнозировать динамику общего состояния здоровья лучше, чем CCI, и может служить хорошим инструментом для прогнозирования функциональных нарушений, однако не является надежным предиктором смертности.

Кумулятивная рейтинговая шкала патологии (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) создавалась как метод количественной оценки органной патологии [45]. Индекс CIRS предназначен не для регистрации каких-то конкретных нозологий, а для определения тяжести имеющихся у пациента нарушений со стороны 14 систем органов. По каждой из этих систем изменения оцениваются в баллах от 0 до 4; индекс представляет собой сумму баллов по всем 14 системам. CIRS был значимым предиктором смертности, длительности пребывания в стационаре, повторной госпитализации и функциональной недостаточности [46, 47]. В исследовании M. Fortin и соавт. [48] у 238 взрослых пациентов с хроническими заболеваниями сопоставляли результаты оценки мультиморбидности по CCI, FCI и CIRS с показателями КЖСЗ, которые определяли по SF-36. CIRS объяснял наибольшее число вариаций параметров SF-36. Авторы считают, что в работах, в которых анализируется КЖСЗ, CIRS может быть лучшим инструментом для оценки мультиморбидности. FCI в должной мере отражает физический аспект КЖСЗ и, учитывая простоту вычисления, также может при-

ЛЕКЦИЯ

меняться в клинических исследованиях. Но поскольку FCI слабо коррелировал с параметрами SF-36, авторы не рекомендуют использовать его при изучении КЖСЗ.

В 2007 г. появился первый индекс коморбидности, разработанный для когорты больных РЗ (РА, ОА, СКВ и фибромиалгия), — индекс коморбидности ревматических заболеваний (Rheumatic Disease Comorbidity Index, RDCI) [49]. RDCI разработан на основе данных, которые были получены при самостоятельном заполнении пациентами соответствующих опросников. RDCI вычисляется по результатам оценки 11 сопутствующих нозологий, ранжированных по значимости. При сопоставлении с другими индексами было показано, что RDCI лучше прогнозировал смертность, чем CCI и FCI, но FCI лучше отражал функциональный статус больного [50].

В 2015 г. был предложен индекс мультиморбидности (Multimorbidity Index, MMI), разработанный для группы больных РА [51]. В качестве исходных компонентов он включает 40 параметров. Имеются два варианта MMI: первый основан на простом подсчете имеющихся заболеваний, второй — на ранжировании нозологий по значимости. Более высокие значения индекса ассоциируются с худшими результатами лечения РА [52]. MMI лучше соответствовал изменениям параметров EQ-5D, чем CCI [51]. Ранжированная версия MMI лучше коррелировала с КЖСЗ, чем FCI и CCI. MMI, основанный на простом счете, показал худшие результаты, но все же лучше коррелировал с КЖСЗ, чем CCI.

Не существует универсального инструмента, позволяющего корректно оценивать все интересующие исследователей параметры. Поэтому выбор индекса во многом зависит от целей конкретной работы. Так, с помощью RDCI можно удовлетворительно прогнозировать сразу несколько показателей, включая смертность, потребность в госпитализации, функциональную недостаточность и стоимость медицинского обслуживания. В то же время FCI считается лучшим предиктором функциональных нарушений. CIRS лучше прогнозирует динамику КЖСЗ. Опыт использования индексов, разработанных специально для РЗ, пока невелик, и в ревматологии зачастую применяются уже известные индексы.

Интересно, что ни один индекс не позволяет оценить влияние одного заболевания на другое. Между тем при разных нозологиях это влияние может существенно варьироваться. Так, было показано, что ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение ассоциируются с показателями активности РА в большей степени, чем другие сопутствующие заболевания [53]. На сегодняшний день использование индекса для оценки мультиморбидности не является обязательным и не предусмотрено официальными рекомендациями. Недавно эксперты EULAR сформулировали основные положения, которые следует принимать во внимание при проведении диагностики и профилактики избранных видов сопутствующей пато-

логии у пациентов с хроническими воспалительными РЗ в повседневной практике [54].

Авторы считают, что ревматологам необходимо собирать информацию об имеющейся у пациентов сопутствующей патологии и в этой работе, помимо врачей, могут участвовать также медицинские сестры и сами больные. Ревматолог должен проводить лечение коморбидных заболеваний во взаимодействии с врачами других специальностей. Эксперты обращают внимание на необходимость активного выявления сопутствующих болезней, с этой целью больной должен каждые 5 лет проходить диспансерное обследование. Они выделяют шесть классов заболеваний, на которые следует обратить внимание в первую очередь. Это кардиоваскулярные нарушения, злокачественные новообразования, инфекции, пептические язвы, остеопороз и депрессия.

Авторы указывают, что при выявлении этих заболеваний пациента необходимо тщательно обследовать и назначить адекватную терапию. Следует также обязательно документировать сведения об имевшейся в прошлом соответствующей патологии, факторах риска указанных заболеваний, результатах скрининговых исследований, проводившихся для выявления сопутствующих болезней, назначенной медикаментозной терапии и проведенной вакцинации. В то же время опубликованные недавно рекомендации EULAR по оценке статуса больных РА предусматривают более простой способ регистрации сопутствующей патологии [55]. По мнению авторов, следует документировать лишь наличие или отсутствие упомянутых выше шести доменов EULAR (кардиоваскулярные нарушения, злокачественные новообразования, инфекции, пептические язвы, остеопороз и депрессия).

В настоящее время мультиморбидность является одной из наиболее острых и наименее изученных проблем ревматологии. Ориентация современной медицины на оказание узкоспециализированной помощи, безусловно, позволяет значительно повысить эффективность лечения пациентов с единственным хроническим заболеванием. Но узкий специалист зачастую игнорирует проблемы, выходящие за рамки его компетенции. При этом деление заболеваний на основные и сопутствующие приводит к тому, что диагностика последних проводится с опозданием, их тяжесть недооценивается, а лечение оказывается не всегда адекватным. Трактовка имеющихся у пациента нескольких хронических болезней как равнозначных в рамках концепции мультиморбидности может способствовать существенному повышению качества оказания медицинской помощи благодаря своевременному выявлению и адекватному лечению развивающихся серьезных сопутствующих заболеваний. В то же время сама по себе концепция мультиморбидности также нуждается в уточнении, поскольку не любое сопутствующее заболевание можно признать равным по значимости хроническим воспалительным РЗ. И это предполагает дальнейшее изучение данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Гордеев АВ, Галушко ЕА. Ревматические заболевания и мультиморбидность. Терапевтический архив. 2015;(5):4-9. [Nasonov EL, Gordeev AV, Galushko EA. Rheumatic diseases and multimorbidity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;(5):

4-9. (In Russ.)].
2. Manfredi G, Midao L, Paul C, et al. Prevalence of frailty status among the European elderly population: Findings from the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 May 30.

doi: 10.1111/ggi.13689. [Epub ahead of print]
3. Weng NP. Aging of the immune system: how much can the adaptive immune system adapt? *Immunity*. 2006 May;24(5):495-9.
4. Boots AM, Maier AB, Stinissen P, et al. The influence of ageing on the development

ЛЕКЦИЯ

- and management of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Oct;9(10):604-13. doi: 10.1038/nrrheum.2013.92
5. Goronzy JJ, Weyand CM. Aging, autoimmunity and arthritis: T-cell senescence and contraction of T-cell repertoire diversity - catalysts of autoimmunity and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(5):225-34. Epub 2003 Aug 8.
6. Michaud M, Balardy L, Moulis G, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Dec;14(12):877-82. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.009.
7. Dalen CI, Tubery A, Beurai-Weber M, et al. Relevance and feasibility of a systematic screening of multimorbidities in patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2019 Jan;86(1):49-54. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.016.
8. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362-5. [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
9. Le Reste JY, Nabbe P, Manceau B, et al. The European General Practice Research Network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 May;14(5):319-25. doi: 10.1016/j.jamda.2013.01.001.
10. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 May;17(3):286-92.
11. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
12. Uijen AA, van de Lisdonk EH. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years. *Eur J Gen Pract*. 2008;14 Suppl 1:28-32. doi: 10.1080/13814780802436093.
13. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
14. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE, et al. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):560-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201228.
15. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):211-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201194.
16. Murray SG, Yazdany J, Kaiser R, et al. Cardiovascular disease and cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep;64(9):1328-33. doi: 10.1002/acr.21691.
17. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997 Mar 1;145(5):408-15.
18. Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma I, Maksymowych WP. Cardiovascular and cerebrovascular diseases in ankylosing spondylitis: current insights. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Oct;14(5):415-21. doi: 10.1007/s11926-012-0270-6.
19. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, et al. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):203-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206147.
20. Morris SJ, Wasko MC, Antoe JL, et al. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):530-4. doi: 10.1002/acr.20393.
21. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*. 2011 Jun 22;305(24):2525-31. doi: 10.1001/jama.2011.878
22. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
23. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3104-12. doi: 10.1016/j.j.bone.2009.01.373.
24. Bultink IE, Lems WF. Lupus and fractures. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Jul;28(4):426-32. doi: 10.1097/BOR.0000000000000290
25. Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone*. 2009 May;44(5):734-43. doi: 10.1016/j.bone.2009.01.373.
26. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):229. doi: 10.1186/ar2669.
27. England BR, Sayles H, Michaud K, et al. Cause-specific mortality in male US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan;68(1):36-45. doi: 10.1002/acr.22642.
28. Sparks JA, Chang SC, Liao KP, et al. Rheumatoid arthritis and mortality among women during 36 years of prospective follow-up: results from the nurses' health study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jun;68(6):753-62. doi: 10.1002/acr.22752.
29. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, et al. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial undertreatment of lipid-associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):683-8. doi: 10.1136/ard.2009.115717.
30. Armagan B, Sari A, Erden A, et al. Starting of biological disease modifying antirheumatic drugs may be postponed in rheumatoid arthritis patients with multimorbidity: Single center real life results. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(13):e9930. doi: 10.1097/MD.00000000000009930.
31. Costa L, Caso F, Atteno M, et al. Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2014 Jun;33(6):833-9.
32. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, British Society for Rheumatology Biologics Register. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):2905-12.
33. Radner H, Yoshida K, Frits M, et al. The impact of multimorbidity status on treatment response in rheumatoid arthritis patients initiating disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Nov;54(11):2076-84. doi: 10.1093/rheumatology/kev239.
34. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):813-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204448.
35. Radner H, Yoshida K, Tedeschi SK, et al. Different perception of disease activity in Multimorbid rheumatoid arthritis patients [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2015;67(Suppl 10):abstract 3258.
36. Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE, et al. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis: effect on health-related quality of life. *J Rheumatol*. 2004 Jan;31(1):58-65.
37. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Feb;50(2):381-8. doi: 10.1093/rheumatology/keq334. Epub 2010 Oct 29.
38. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann*

Л Е К Ц И Я

- Rheum Dis.* 2010 Mar;69(3):536-41. doi: 10.1136/ard.2009.118430. Epub 2009 Oct 12.
39. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83
40. Susser SR, McCusker J, Belzile E. Comorbidity information in older patients at an emergency visit: self-report vs. administrative data had poor agreement but similar predictive validity. *J Clin Epidemiol.* 2008 May; 61(5):511-5. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.07.009. Epub 2008 Jan 7.
41. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Mar;69(3):536-41. doi: 10.1136/ard.2009.118430. Epub 2009 Oct 12.
42. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. A comparison of two comorbidity instruments in arthritis. *J Clin Epidemiol.* 1999 Dec;52(12): 1137-42. doi:10.1016/S0895-4356(99)00124-9
43. Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Nov;76(11): 1906-1910. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211284. Epub 2017 Jul 21.
44. Groll DL, To T, Bombardier C, Wright JG. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J J Clin Epidemiol.* 2005 Jun;58(6):595-602. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.10.018
45. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative Illness Rating Scale. *J Am Geriatr Soc.* 1968 May;16(5):622-6.
46. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc.* 1995 Feb;43(2): 130-7.
47. Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Oct;56(10):1926-31. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01935.x.
48. Fortin M, Hudon C, Dubois MF, et al. Comparative assessment of three different indices of multimorbidity for studies on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2005 Nov 23;3:74
49. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007 Oct;21(5):885-906. doi:10.1016/j.berh.2007.06.002
50. England BR, Sayles H, Mikuls TR, et al. Validation of the rheumatic disease comorbidity index. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 May;67(6):865-72. doi: 10.1002/acr.22456.
51. Radner H, Yoshida K, Mjaavatten MD, et al. Development of a multimorbidity index: impact on quality of life using a rheumatoid arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Oct;45(2):167-73. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.010. Epub 2015 Jun 19.
52. Radner H, Yoshida K, Frits M, et al. The impact of multimorbidity status on treatment response in rheumatoid arthritis patients initiating disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Nov;54(11):2076-84. doi: 10.1093/rheumatology/kev239. Epub 2015 Jul 10.
53. Crepaldi G, Scire CA, Carrara G, et al. Cardiovascular comorbidities relate more than others with disease activity in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2016 Jan 12;11(1): e0146991. doi: 10.1371/journal.pone.0146991. eCollection 2016.
54. Baillet A, Gossec L, Carmona L, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):965-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233.
55. Radner H, Chatzidionysiou K, Nikiphorou E, et al. 2017 EULAR recommendations for a core data set to support observational research and clinical care in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Apr; 77(4):476-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212256.

Поступила 20.06.2019

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

Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты

Гордеев А.В.¹, Галушко Е.А.¹, Савушкина Н.М.¹, Демидова Н.В.¹, Семашко А.С.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
¹15522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — оценить наличие и характер мультиморбидной патологии у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и ее влияние на активность заболевания.

Пациенты и методы. В исследование включено 117 пациентов с РА по критериям ACR/EULAR 2010 г. (средний возраст — 54,8±14,8 года), находившихся на обследовании и лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2018–2019 гг. Медиана длительности болезни составила 5,0 [1,5; 9,5] лет, среднее значение DAS28 — 5,0±1,3. Проанализированы документация и данные анамнеза с акцентом на сопутствующие заболевания. Для оценки профиля мультиморбидной патологии использовался кумулятивный индекс заболеваний CIRS (Cumulative Illness Rating Scale).

Результаты и обсуждение. Пациенты с РА имели высокий показатель спектра мультиморбидной патологии — сопутствующая патология выявлена в 96 (82%) случаях. Медиана количества заболеваний у одного пациента — 2 [1; 4], среднее значение общего счета CIRS — 6,7±3,3 балла, медиана — 2,5 [1; 6]. Число сопутствующих заболеваний, вынесенных в диагноз до использования CIRS, было значительно меньше (на 48%; $p<0,01$), чем выявлено в проведенном исследовании. Наиболее часто в изучаемой когорте не диагностировалась хроническая болезнь почек, которая встречалась практически в половине наблюдений (42,5%), в среднем у каждого 3-го пациента не были обнаружены признаки метаболического синдрома (гипергликемия — у 29%, ожирение — у 13,5%) и хронической гипоксии (анемия, впервые вынесенная в диагноз, верифицирована в 24% случаев). Обнаружена корреляция количественного эквивалента мультиморбидности со значениями клинико-лабораторных показателей активности РА, включая число болезненных суставов ($r=0,39$; $p<0,001$), общую оценку больного ($r=0,37$; $p=0,03$), общую оценку активности болезни врачом ($r=0,37$; $p<0,01$), индексы DAS28 ($r=0,42$; $p<0,001$), CDAI ($r=0,37$; $p<0,001$), SDAI ($r=0,34$; $p<0,001$), HAQ ($r=0,34$; $p<0,001$). Значение общего счета CIRS не различалось у пациентов с ранней и с развернутой или поздней стадиями заболевания: 6,6±3,5 и 6,7±3,3 соответственно ($p=0,9$).

Выводы. Систематический скрининг мультиморбидности должен выполняться у всех пациентов с РА. Для оценки распространенности мультиморбидности и ее последствий целесообразно использовать шкалу CIRS.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; активность; мультиморбидность; CIRS; коморбидность.

Контакты: Александр Викторович Гордеев; avg1305@yandex.ru

Для ссылки: Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ и др. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. Современная ревматология. 2019;13(3):10–16.

Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results

Gordeev A.V.¹, Galushko E.A.¹, Savushkina N.M.¹, Demidova N.V.¹, Semashko A.S.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Objective: to assess the presence and nature of multimorbidity in patients with rheumatoid arthritis (RA) and the impact of multimorbidity on disease activity.

Patients and methods. The investigation enrolled 117 patients (mean age, 54.8±14.8 years) with RA according to the 2010 ACR/EULAR criteria, who had been examined and treated at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2018–2019. The median disease duration was 5.0 [1.5; 9.5] years; the mean DAS28 score was 5.0±1.3. Documentation and anamnesis data were analyzed with emphasis on associated diseases. The Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) was used to assess the profile of multimorbidity.

Results and discussion. The patients with RA had a high index of the spectrum of multimorbidity; comorbidity was detected in 96 (82%) cases. The median number of diseases in one patient was 2 [1; 4], the mean total CIRS score was 6.7±3.3; the median value was 2.5 [1; 6]. The number of comorbidities diagnosed before using the CIRS was significantly fewer (by 48%; $p<0.01$) than was found in the investigation conducted. Chronic kidney disease that occurred in almost half (42.5%) of cases was most commonly undiagnosed in the cohort under study; on average, every three patients were not found to have signs of metabolic syndrome (hyperglycemia in 29% and obesity in 13.5%) and chronic hypoxia (new-onset anemia verified in 24% of cases). There was a correlation of the quantitative equivalent of multimorbidity with the clinical and laboratory measures of RA activity, including the number of painful joints ($r = 0.39$; $p<0.001$), overall patient assessment ($r=0.37$; $p=0.03$),

physician's global assessment of disease activity ($r = 0.37$; $p < 0.01$), DAS28 ($r = 0.42$; $p < 0.001$), CDAI ($r = 0.37$; $p < 0.001$), SDAI ($r = 0.34$; $p < 0.001$), HAQ ($r = 0.34$; $p < 0.001$). The total CIRS score did not differ in patients with early- and advanced- or end-stage RA: 6.6 ± 3.5 and 6.7 ± 3.3 , respectively ($p = 0.9$).

Conclusion. A systematic screening of multimorbidity should be carried out in all patients with RA. It is advisable to use the CIRS to estimate the prevalence of multimorbidity and its consequences.

Keywords: rheumatoid arthritis; activity; multimorbidity; CIRS; comorbidity.

Contact: Aleksandr Viktorovich Gordeev, avg1305@yandex.ru

For reference: Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, et al. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(3):10–16.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-10-16

В настоящее время особый интерес представляет изучение ревматоидного артрита (РА) в рамках своеобразной «мультиморбидной болезни», которая включает все приобретенные в течение жизни хронические заболевания. Мультиморбидность определяется как «сосуществование двух или более хронических заболеваний у одного человека». Это целостная концепция, учитывающая все потенциальные взаимодействия сопутствующих заболеваний и их влияние на статус больного [1].

Необходимость детальной оценки мультиморбидного профиля пациента обусловлена тем, что, несмотря на современные достижения ревматологии (новые методы ранней диагностики РА, научно обоснованные стратегии лечения, в том числе с использованием высокотехнологичных методов), не всегда удается достичь выраженного улучшения состояния больного в целом, сохранить его функциональную активность и тем самым значительно оптимизировать долгосрочный прогноз [2–4]. Распространенность мультиморбидности при РА, по сообщениям разных авторов, составляет примерно 50–60% [5–7]. Кроме того, данные национальных регистров и популяционных исследований подтверждают необходимость проведения скрининга и профилактики мультиморбидности при хронических воспалительных ревматических заболеваниях (РЗ) в реальной клинической практике, что отразилось в последних рекомендациях EULAR [8].

Хотя существуют разнообразные взвешенные индексы, каждый из которых в той или иной степени учитывает влияние отдельных состояний на анализируемые показатели (продолжительность жизни, летальность и т. д.), до сих пор нет единого общепринятого стандарта для оценки мультиморбидного профиля у пациентов с РЗ, в том числе с РА [9, 10]. Наиболее распространенным и цитируемым является индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI), разработанный в 1989 г. для оценки влияния сопутствующих хронических заболеваний на смертность, число амбулаторных посещений, вероятность госпитализации, финансовые затраты в долгосрочной перспективе [11, 12]. В отличие от CCI, кумуля-

тивная рейтинговая шкала патологии (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS), предложенная B.S. Linn и соавт. и позже модифицированная M.D. Miller и соавт. [13], учитывает не только имеющиеся у пациента заболевания, но и степень их тяжести. Сравнительные исследования продемонстрировали большую прогностическую значимость этого инструмента [7]. CIRS позволяет оценить имеющиеся у конкретного пациента заболевания как на момент осмотра, так и в анамнезе. Кроме того, с помощью этой шкалы можно выявлять латентные хронические синдромы: гематологический, метаболический, нефрологический, гастроэнтерологический, на которые как врачи, так и пациенты не всегда обращают внимание. Это связано с тем, что указанные состояния не были диагностированы, так как еще не трансформировались в конкретные нозологии либо не требовали регулярного приема сопутствующей терапии (помимо лечения основного заболевания).

Цель настоящего исследования — оценить наличие и характер мультиморбидной патологии у пациентов с РА и ее влияние на активность заболевания.

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с РА, ($n = 117$)

Показатель	Значение
Пол, n (%): мужчины женщины	10 (8,5) 107 (91,5)
Возраст, годы ($M \pm \delta$)	$54,8 \pm 14,8$
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [1,5; 9,5]
Рентгенологическая стадия, n (%): I II III IV	4 (3,4) 82 (70,1) 21 (17,9) 10 (8,6)
DAS28, $M \pm \delta$ CDAI, $M \pm \delta$ SDAI, $M \pm \delta$	$5,0 \pm 1,3$ $24,4 \pm 11,3$ $26,6 \pm 12,3$
Внесуставные проявления, n (%)	23 (19,7)
Лабораторные маркеры: СОЭ по Вестергрену, мм/ч, $M \pm \delta$ СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили] IgM РФ, ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили] АЦП, ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	$26,3 \pm 21,7$ 8,3 [3,4; 20,7] 42 [9,5; 127,8] 73 [0,1; 216]
HAQ, $M \pm \delta$	$1,2 \pm 0,6$
EQ-5D, $M \pm \delta$	$0,45 \pm 0,29$

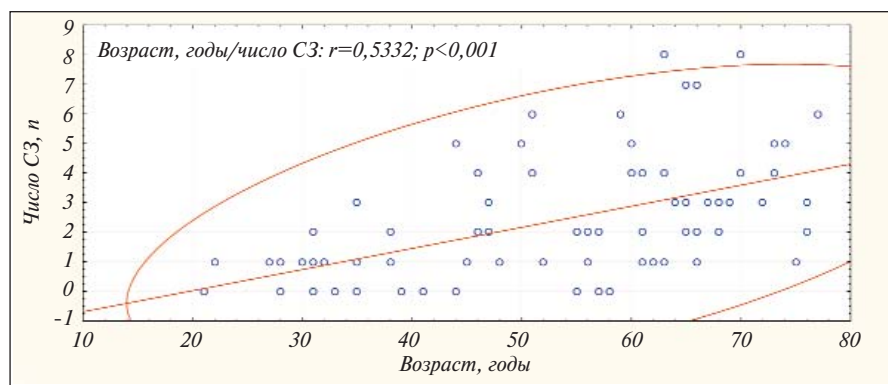


Рис. 1. Зависимость числа сопутствующих заболеваний (СЗ) от возраста больных

Оценку мультиморбидной патологии проводили с использованием CIRS, в соответствии с которой сопутствующая патология классифицируется по 14 системам органов: сердце; артериальная гипертензия – АГ (учитывается только тяжесть АГ, повреждение органов оценивается в соответствующих разделах); сосудистая система (кровь, кровеносные сосуды и клетки, костный мозг, селезенка, лимфоциты); дыхательная система (легкие, бронхи, трахея ниже уровня гортани); глаза и ЛОР-органы; верхний отдел желудочно-кишечного тра-

Таблица 2. Хроническая патология, впервые выявленная с помощью индекса CIRS ($n=117$)

Патология	До обследования по CIRS		После обследования по CIRS		Δ , %
	n	%	n	%	
Анемия	17	14,5	45	38,5	24
Гипергликемия	6	4	39	33	29
Гиперхолестеринемия	21	18	45	38,5	20
Ожирение	11	9,5	27	23	13,5
Гипотиреоз	4	3,5	7	6	2,5
Поражение легких	0	0	14	12	12
АГ	51	44	56	48	4
ХБП	0	0	50	42,5	42,5

Пациенты и методы. В исследование включено 117 пациентов с достоверным диагнозом РА (ACR/EULAR 2010 г.), последовательно поступивших на лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2018–2019 гг. (табл. 1). Медиана (Me) длительности болезни составила 5,0 [1,5; 9,5] лет, а время от установления диагноза до момента госпитализации – 2,5 [0,1; 7,8] года. Большинство пациентов были женщины (91,5%) среднего возраста с умеренной активностью РА по индексу DAS28 и высокой активностью по индексам CDAI и SDAI, позитивные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Каждый 5-й пациент на момент включения в исследование имел внесуставные (системные) проявления РА, наиболее частыми из них являлись ревматоидные узелки (7,5%), полиневропатия (5,6%) и синдром Шёгрена (5,1%).

Глюкокортикоиды (ГК) получали 44% больных. Ме дозы ГК в пересчете на преднизолон составила 5 [2,5; 10] мг/сут, длительности приема ГК – 24 [6; 96] мес. На момент включения в исследование 71% больных использовали базисные противовоспалительные препараты (БПВП, в 50% случаев – метотрексат), 20,5% – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Для оценки качества жизни больных РА использовали опросник EQ-5D, его счет составил в среднем $0,45 \pm 0,29$, а Me – 5,2 [0,08; 0,59]. Функциональный статус определяли по HAQ, среднее значение HAQ – $1,2 \pm 0,6$.

кта (ЖКТ); нижний отдел ЖКТ (тонкий кишечник, грыжи); гепатобилиарная система (печень и желчные пути); почки; мочеполовая система; скелетно-мышечная система и кожные покровы; центральная и периферическая нервная система; эндокринная система; расстройства психики и поведения (подтвержденные документально). Выявленные нарушения в зависимости от степени тяжести оценивались в баллах от 0 до 4 [7, 13]: 0 – нет патологии, затрагивающей эту систему; 1 – легкая патология либо патология была в прошлом (излечена); 2 – умеренные нарушения в системе, приведшие к умеренному снижению функциональной способности пациента и/или для коррекции которых требуется первая линия терапии (либо периодический прием препаратов); 3 – тяжелые нарушения в системе, вызвавшие существенное снижение функциональной способности пациента и/или трудно контролируемые хронические проблемы, требующие систематического приема препаратов; 4 – нарушения в системе крайне тяжелые, и/или требующие незамедлительного лечения, и/или недостаточность, и/или тяжелая органная функциональная недостаточность.

Счет может теоретически варьироваться от 0 до 56, хотя высокие значения маловероятны, поскольку предполагают тяжелую органную недостаточность по нескольким системам, несовместимую с жизнью. Для оценки имевшихся нарушений использовали общий счет (сумма баллов по каждой из 14 категорий), определяли общее количество вовле-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ченных категорий (систем) и индекс мультиморбидности (число категорий со счетом ≥ 2 балла и более) [13].

Для оценки по CIRS у каждого пациента были изучены анамнез (с соответствующей документацией), а также проведены основные лабораторные обследования, применяемые в рутинной клинической практике: общий анализ крови с подсчетом форменных элементов, биохимический анализ крови, включая электролиты, почечные и печеночные показатели, сывороточное железо, гормоны щитовидной железы (при подозрении на заболевания щитовидной железы), уровень холестерина, гликированного гемоглобина (при наличии сахарного диабета, СД), определение скорости клубочковой фильтрации по MDRD и электрокардиография. CIRS заполняли до коррекции терапии РА.

Статистическую обработку проводили при помощи программы Statistica, версия 10.0 (StatSoft). Для описания качественных данных использовали абсолютную и относительную частоты (в процентах), количественных данных — среднее (М) со стандартным отклонением (δ) или Ме с интерквартильным интервалом [25-й; 75-й перцентили] в случае параметров, распределение которых отличалось от нормального. Сравнение групп осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп применяли критерий Манна–Уитни, при сравнении трех и более групп — критерий Краскела–Уоллиса. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При использовании CIRS сопутствующая патология диагностирована у 96 (82%) пациентов с РА, причем Ме количества таких нарушений составляла 2 [1; 4]. Их число варьировалось от 0 до 8 и увеличивалось прямо пропорционально возрасту пациентов (рис. 1).

Число сопутствующих заболеваний, вынесенных в диагноз у больных РА до использования CIRS, было значительно меньше (на 48%; $p < 0,01$), чем показали результаты нашего исследования. Наиболее часто у пациентов на момент включения в исследование встречались следующие нарушения: АГ — у 44%, анемия — у 14,5%, гиперхолестеринемия — у

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от значения CIRS, ($n = 117$)

Общий счет CIRS	n	%
2	12	10,3
3	11	9,4
4	9	7,7
5	15	12,8
6	14	12
7	11	9,4
8	17	14,5
9	7	6
10	5	4,3
11	3	2,5
12	6	5,1
13	4	3,4
14	1	0,85
15	1	0,85
18	1	0,85

18%, ожирение — у 9,5%, заболевания щитовидной железы — у 11,5% (гипотиреоз — у 3,5%) и СД — у 4%. CIRS позволила впервые выявить хроническую патологию, которая представлена в табл. 2. Полученные результаты отражают настороженность врачей в отношении коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний при РА: только у 4% больных впервые была диагностирована АГ. В то же время до включения в исследование ни у одного пациента с РА не была обнаружена хроническая болезнь почек (ХБП), которая встречалась пра-

Таблица 4. Показатели активности РА в зависимости от наличия или отсутствия мультиморбидности

Показатель	Мультиморбидность		p
	отсутствие (n=21)	наличие (n=96)	
Возраст, годы, М±δ	45,5±10,9	57,0±14,8	<0,01
ЧПС28, М±δ	4,8±3,4	5,8±4,3	0,4
ЧБС28, М±δ	5,5±4,1	10,3±5,9	<0,01
ООАВ, мм, М±δ	35,0±22,0	51,3±19,5	<0,01
ООБ, мм, М±δ	40,5±18,4	53,9± 20,5	<0,01
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,9 [0,3; 173]	22,3 [0,3; 179]	0,3
СОЭ, мм/ч, М±δ	20,8±15,5	27,1±19,7	0,2
АЦЦП, ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	157,0 [0,1; 704,0]	137,9 [0,1; 1024,0]	0,8
РФ, ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	106,3 [9,5; 719,0]	112,9 [1,2; 1120,0]	0,5
CIRS, М±δ	3,0±1,0	7,5±0,98	<0,01

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ктически в половине случаев (42,5%). В среднем у каждого 3-го ранее не были выявлены имевшиеся признаки метаболического синдрома (гипергликемия — у 29%, ожирение — у 13,5%) и хронической гипоксии (анемия, впервые вынесенная в диагноз, верифицирована в 24% случаев).

Средний общий счет CIRS составил $6,7 \pm 3,3$ балла, максимальный счет — 18, минимальный — 2; Ме индекса мультиморбидности — 2,5 [1; 6], максимальное число категорий со счетом ≥ 2 балла — 6, минимальное — 1. В табл. 3 представлено распределение пациентов в зависимости от значения

общего счета CIRS. Следует отметить, что пациентка, у которой этот показатель был наиболее высоким (18 баллов), имела тяжелую органную недостаточность и скончалась от острой почечной недостаточности.

Общий счет CIRS не различался у пациентов с ранней ($6,6 \pm 3,5$) и с развернутой или поздней ($6,7 \pm 3,3$; $p=0,9$) стадиями заболевания.

В зависимости от наличия/отсутствия мультиморбидной патологии больные были разделены на две группы: с РА без сопутствующих заболеваний и с РА с коморбидными нарушениями (табл. 4). Пациенты с мультиморбидной патологией (CIRS $7,5 \pm 0,98$ балла) по сравнению с группой без сопутствующих нарушений были старше (соответственно 57 и 45,5 года), имели большее число болезненных суставов (ЧБС), более высокую общую оценку больного (ООБ) и общую оценку активности болезни врачом (ООАВ), $p<0,01$. Однако такие показатели активности РА, как СОЭ, уровень СРБ, АЦП и РФ, а также число припухших суставов (ЧПС), в обеих группах были сопоставимы.

Индекс CIRS коррелировал с DAS28 ($r=0,42$; $p<0,001$), CDAI ($r=0,37$; $p<0,001$), SDAI ($r=0,34$; $p<0,001$) и HAQ ($r=0,34$; $p<0,001$; рис. 2).

Обсуждение. За последнее десятилетие у врачей всех специальностей возрос интерес к концепции мультиморбидности [6, 14, 15]. Вероятно, это связано со старением населения и наличием множественных патологических состояний у одного пациента. Для ревматолога, курирующего пациентов с хроническими системными воспалительными заболеваниями, мультиморбидность является скорее правилом, а не исключением.

По данным литературы, распространенность мультиморбидности среди населения в целом составляет около 25% [5] и варьируется в зависимости от возраста и методов оценки. В нашем исследовании впервые в России для характеристики мультиморбидного профиля пациентов с РА была использована CIRS, которая позволила выявить не только заболевания, зафиксированные у пациента в мо-

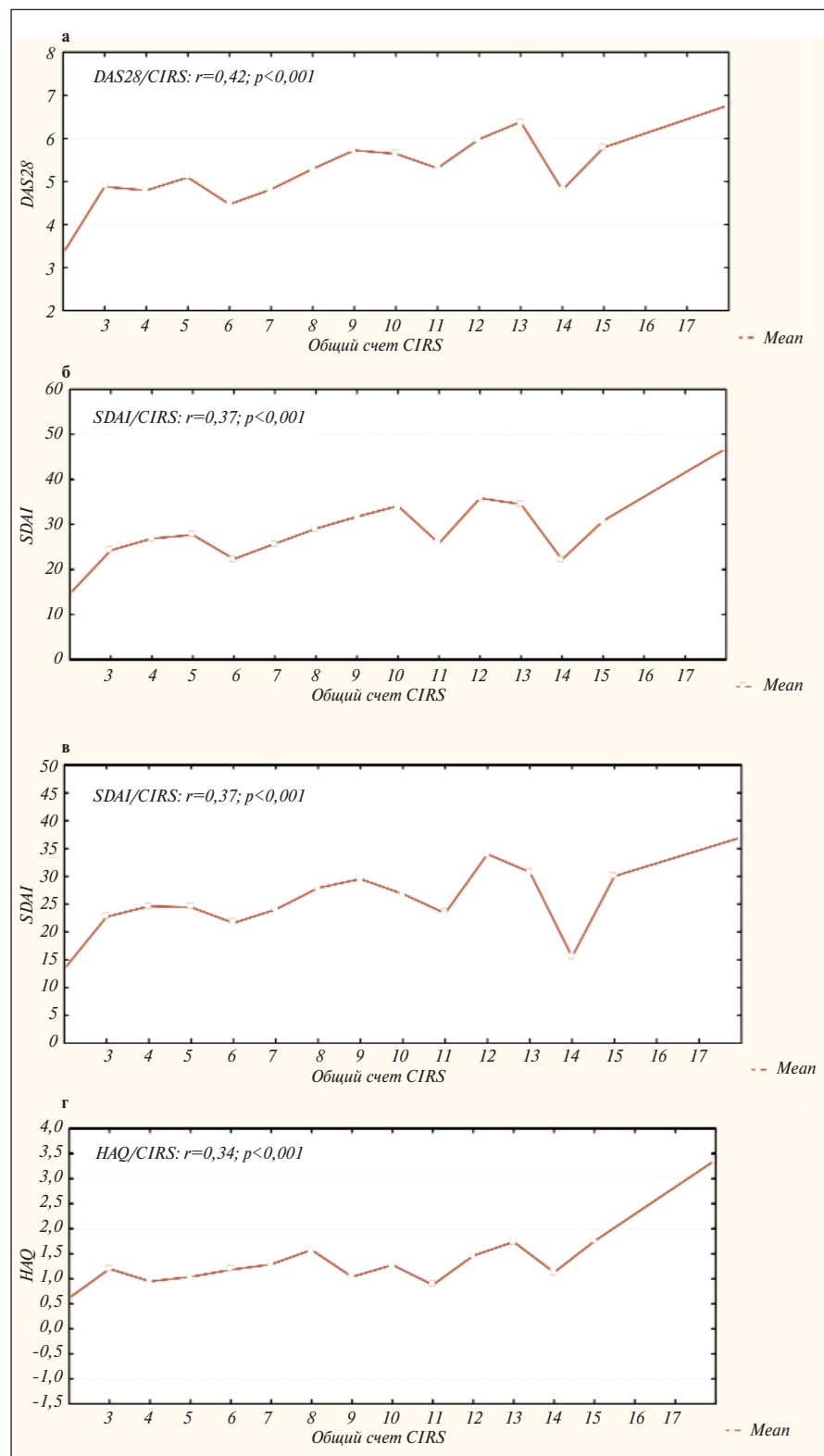


Рис. 2. Зависимость индексов активности РА и HAQ от значения CIRS (а–г)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

мент осмотра, но и факторы риска развития мультиморбидности в долгосрочной перспективе.

В последние годы широко применяется ССИ. При определении ССИ у пациентов с РА число сопутствующих заболеваний в среднем составляет 1,6 и увеличивается с возрастом и давностью болезни [16], что не согласуется с результатами настоящего исследования, в котором среднее число хронических заболеваний на 1 пациента с РА составило 6,5, а индекс мультиморбидности — 2,5. И это не случайно, поскольку данная методика имеет некоторые недостатки: при определении мультиморбидности по ССИ не учитываются тяжесть многих болезней и наличие ряда прогностически важных для пациента с РА хронических нарушений, включая АГ, остеопороз, ожирение и депрессию [7].

Уже стало традицией при обсуждении проблемы мультиморбидности у больных РА обращать внимание в первую очередь на сердечно-сосудистые заболевания [16–18], что продемонстрировано и в нашем исследовании. В то же время CIRS позволила нам выявить не диагностированную ранее ХБП (и явное заболевание, и латентную стадию поражения почек), которая сама по себе является мощнейшим фактором риска развития любого проявления сердечно-сосудистых заболеваний. Нами показано, что в среднем у каждого 4-го пациента уже имеются, но пока не диагностированы признаки метаболического синдрома и хронической гипоксии, которые не только являются факторами риска развития мультиморбидности, но и в дальнейшем могут утяжелить течение РА с формированием/прогрессированием организованного дисметаболизма в целом [19, 20].

В исследование С. I. Daien и соавт. [21] были включены 200 пациентов, в том числе 157 с РА. Наиболее распространенными диагностированными сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь (26%) и СД (7,5%). Скрининг показал, что у 61,5% пациентов (95% доверительный интервал 54,6–67,9%) выявлено по крайней мере одно не диагностированное ранее или неконтролируемое заболевание, включая СД (6%), АГ (20,6%), дислипидемию (16,1%), атеросклероз (6,5%) и аневризму аорты (5,5%). В нашем исследовании гиперхолестеринемия отмечалась у 38,5% пациентов, впервые выявленная — еще у 20%, гипергликемия — у 33%, впервые выявленная — у 28%, в то время как достоверный диагноз СД наблюдался сравнительно редко — у 4%, анемия — у 38,5%, ранее не диагностированная — у 24%, ожирение — у 23%, впервые выявленное — у 13,5% пациентов. Результаты исследований подтверждают необ-

ходимость проведения скрининга мультиморбидности при хронических воспалительных ревматических заболеваниях, согласно рекомендациям EULAR [8].

Следует также учесть, что наличие мультиморбидности может стать причиной значительного искажения результата оценки воспалительной активности [18]. Поиском «терапевтического ключа» для подавления иммуновоспалительных процессов при РА не одно десятилетие занимаются ревматологи всего мира. Однако, несмотря на создание широкого спектра как БПВП, так и ГИБП, в последнее время появляется все больше работ, демонстрирующих недостаточную эффективность проводимой терапии, сохранение воспалительной активности по DAS28, CDAI и SDAI на фоне активного лечения [22–24]. Мультиморбидность может существенно влиять на величину этих индексов, что было продемонстрировано в нашем исследовании. Так, при увеличении числа сопутствующих заболеваний у больных РА отмечалось почти линейное повышение значений ООАВ и ООБ, не зависящее от клинико-лабораторных параметров активности заболевания (ЧПС, СОЭ, СРБ). Мультиморбидность также оказывала не зависящее от активности болезни отрицательное влияние на результат оценки качества жизни, связанного со здоровьем, и функционального статуса. Е. Loza и соавт. [14] отметили увеличение индекса HAQ одновременно с ростом численного эквивалента мультиморбидного профиля, что было показано и в нашем исследовании.

Эти результаты диктуют необходимость поиска причин данного феномена и решения вопроса о тактике применения CIRS у больных РА. При этом, по-видимому, нужно учитывать наличие связи между оценкой выраженности боли, в том числе и суставной, и сопутствующим мультиморбидным профилем. Данный феномен неоднократно обсуждался в литературе, однако он требует дальнейшего изучения [1, 24, 25].

Выводы. Таким образом, как с практической, так и с научной точки зрения представляет интерес изучение влияния мультиморбидности на активность, течение, выбор адекватной терапии, а следовательно, и на прогноз РА. Систематический скрининг мультиморбидности должен проводиться у каждого пациента с РА. Целесообразно использовать CIRS в последующих исследованиях для оценки распространенности мультиморбидности и ее последствий. CIRS позволяет более точно определить вклад каждого хронического заболевания или синдрома в развитие «мультиморбидной болезни».

ЛИТЕРАТУРА

1. Radner H, Yoshida K, Smolen JS, et al. Multimorbidity and rheumatic conditions—enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Apr;10(4):252–6. doi: 10.1038/nrrheum.2013.212. Epub 2014 Jan 14.
2. Насонов ЕЛ, Гордеев АВ, Галушко ЕА. Ревматические заболевания и мультиморбидность. *Терапевтический архив*. 2015; 87(5):4–9. [Nasonov EL, Gordeev AV, Galushko EA. Rheumatic diseases and multimorbidity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015; 87(5):4–9. (In Russ.)].
3. Landewe RBM. Overdiagnosis and overtreatment in rheumatology: a little caution is in order. *Ann Rheum Dis*. 2018 Oct; 77(10):1394–1396. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213700. Epub 2018 Jul 4.
4. Ferreira RJO, Duarte C, Ndosi M, et al. Suppressing inflammation in rheumatoid arthritis: Does patient global assessment blur the target? A practice-based call for a paradigm change. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Mar;70(3):369–378.
5. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):37–43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2. Epub 2012 May 10.
6. Diederichs C, Berger K, Bartels DB. The measurement of multiple chronic diseases — a systematic review on existing multimorbidity indices. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011 Mar;66(3):301–11. doi: 10.1093/gerona/glq208. Epub 2010 Nov 26.
7. Fortin M, Stewart M, Poitras ME, et al. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med*. 2012 Mar-Apr; 10(2):142–51. doi: 10.1370/afm.1337.
8. Baillet A, Gossec L, Carmona L, et al.

- Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):965-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233. Epub 2016 Mar 16.
9. Sarfati D. Review of methods to measure comorbidity in cancer populations: no gold standard exists. *J Clin Epidemiol*. 2012 Sep; 65(9):924-33. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.017. Epub 2012 Jun 26.
10. Radner H. Multimorbidity in rheumatic conditions. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Nov; 128(21-22):786-790.
11. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmaco-Economics*. 2004;22(2 Suppl 1):1-12.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
13. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992 Mar;41(3):237-48.
14. Loza E, Jover JA, Rodriguez L, et al. Multimorbidity: prevalence, effect on quality of life and daily functioning, and variation of this effect when one condition is a rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2009 Feb;38(4): 312-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.004. Epub 2008 Mar 12.
15. Anders HJ, Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 29;13(3):222. doi: 10.1186/ar3256.
16. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 May;17(3):286-92.
17. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, et al. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan; 52(1):99-110. doi: 10.1093/rheumatology/kes262. Epub 2012 Oct 19.
18. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Oct;52(10):1809-17. doi: 10.1093/rheumatology/ket224. Epub 2013 Jun 27.
19. Галушко ЕА, Бельский ДА, Александрова ЕН, Кашникова ЛН. Роль гепсидина в развитии анемии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):19-24. [Galushko EA, Belen'kii DA, Aleksandrova EN, Kashnikova LN. Role of hepcidin in the development of anemia in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):19-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-704
20. Гордеев АВ, Песков ДЮ. Гетерогенность причин протеинурии у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. Терапевтический архив. 2001;(6):51-4.
- [Gordeev AV, Peskov DYU. The heterogeneity of causes of proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Terapevticheskii arkhiv*. 2001;(6):51-4. (In Russ.)].
21. Dafen CI, Tubery A, Beurai-Weber M, et al. Relevance and feasibility of a systematic screening of multimorbidities in patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2019 Jan;86(1):49-54. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.016. Epub 2018 Apr 11.
22. Strand V, Tundia N, Song Y, et al. Economic Burden of Patients with Inadequate Response to Targeted Immunomodulators for Rheumatoid Arthritis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018 Apr;24(4):344-352. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.4.344.
23. Oldroyd AGS, Symmons DPM, Sergeant JC, et al. Long-term persistence with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jun 1; 57(6):1089-1096. doi: 10.1093/rheumatology/key036.
24. Эрлес ШФ, Галушко ЕА. Медико-социальное значение патологии суставов и позвоночника среди взрослого населения России. Боль. 2009;(3):19-27. [Erdes ShF, Galushko EA. Medical and social significance of joint and spine pathology among the adult population of Russia. *Bol'*. 2009;(3): 19-27. (In Russ.)].
25. Radner H, Yoshida K, Tedeschi SK, et al. Different perception of disease activity in Multimorbid rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67(Suppl 10):3258.

Поступила 21.06.2019

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.

Заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа и традиционные факторы риска нарушений углеводного обмена у больных ревматоидным артритом

Кондратьева Л.В., Попкова Т.В.

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

Цель исследования — уточнить первичную заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2-го типа у больных ревматоидным артритом (РА) и сравнить распространенность традиционных факторов риска (ФР) в группах пациентов с нарушениями углеводного обмена и без них.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ 158 пациентов с РА (диагноз установлен в возрасте 45 лет и старше, длительность болезни более 12 мес). Критериями исключения были сопутствующий СД 1-го типа и диагноз СД 2-го типа, установленный до дебюта РА или одновременно с ним. Медиана возраста пациентов — 62 [57; 68] года. Большинство больных имели умеренную (41,8%) и высокую (39,9%) активность РА по индексу DAS28. Регистрировали новые случаи СД 2-го типа и наличие гипергликемии на момент обследования. Традиционные ФР развития СД 2-го типа оценивали по опроснику Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Form (FINDRISK).

Результаты и обсуждение. Заболеваемость СД 2-го типа составила 9,3 случая на 1000 пациенто-лет. Пациенты с развившимся СД 2-го типа по сравнению с больными без СД имели большее число ФР по опроснику FINDRISK (6 [5; 7] и 5 [4; 5]; $p < 0,01$), чаще переносили инфаркт миокарда и операции по его реваскуляризации (27,3 и 2,7%; $p < 0,01$), принимали бета-адреноблокаторы (72,7 и 33,3%; $p < 0,05$) и блокаторы кальциевых каналов (36,4 и 12,2%; $p < 0,05$). У 10,1% больных РА выявлена гипергликемия натощак. Пациенты с гипергликемией чаще, чем больные с нормальным уровнем глюкозы в венозной крови, имели ожирение (50,0 и 29,8%) и эпизоды гипергликемии в анамнезе (43,8 и 19,1%) и реже принимали ГК (18,8 и 47,3%; $p < 0,05$ для всех случаев).

Выводы. Высокая заболеваемость СД 2-го типа при РА ассоциировалась с наличием комплекса традиционных ФР и предшествующей сердечно-сосудистой патологией, в то время как гипергликемия натощак — с отдельными ФР нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; сахарный диабет 2-го типа; гипергликемия; факторы риска.

Контакты: Любовь Валерьевна Кондратьева; kondratyeva.liubov@yandex.ru

Для ссылки: Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ. Заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа и традиционные факторы риска нарушений углеводного обмена у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2019;13(3):17–21.

The incidence of type 2 diabetes mellitus and the traditional risk factors of carbohydrate metabolic disorders in patients with rheumatoid arthritis

Kondratyeva L.V., Popkova T.V.

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

Objective: to clarify the primary incidence of type 2 diabetes mellitus (DM) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and to compare the prevalence of traditional risk factors (RFs) in groups of patients with and without carbohydrate metabolic disorders.

Patients and methods. A retrospective analysis was carried out in 158 patients with RA (diagnosed at the age of 45 years and older; the disease duration was more than 12 months). The exclusion criteria were concomitant type 1 DM and type 2 DM that was diagnosed before or at the onset of RA. The patients' median age was 62 [57; 68] years. Most RA patients had moderate (41.8%) and high (39.9%) DAS28. New cases of type 2 DM and the presence of hyperglycemia were recorded at the time of the examination. The traditional RFs of type 2 DM were assessed using the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISK).

Results and discussion. The incidence rates of type 2 DM was 9.3 per 1000 patient-years. The patients with developed type 2 DM versus those without DM had a larger number of RFs according to the FINDRISK questionnaire (6 [5; 7] and 5 [4; 5]; $p < 0.01$), had more frequently experienced myocardial infarction and undergone surgery for myocardial revascularization (27.3 and 2.7%; $p < 0.01$), taken beta-adrenoblockers (72.7 and 33.3%; $p < 0.05$) and calcium channel blockers (36.4 and 12.2%; $p < 0.05$). Fasting hyperglycemia was detected in 10.1% of RA patients. The patients with hyperglycemia versus those with normal venous blood glucose levels more often had obesity (50.0 and 29.8%) and a history of hyperglycemic episodes (43.8 and 19.1%) and less frequently used glucocorticoids (18.8 and 47.3%; $p < 0.05$ for all cases).

Conclusion. The high incidence of type 2 DM in RA was associated with the presence of a set of traditional RFs and previous cardiovascular disease, while fasting hyperglycemia was with individual RFs for carbohydrate metabolic disorders.

Keywords: rheumatoid arthritis; type 2 diabetes; hyperglycemia; risk factors.

Contact: Lyubov Valeryevna Kondratyeva; kondratyeva.liubov@yandex.ru

For reference: Kondratyeva LV, Popkova TV. The incidence of type 2 diabetes mellitus and the traditional risk factors of carbohydrate metabolic disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):17–21.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-17-21

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Наиболее частой причиной смертности при РА остаются сердечно-сосудистые осложнения, что привлекло внимание исследователей к изучению факторов риска (ФР) их развития, одним из которых является сахарный диабет (СД).

По данным международного регистра CORRONA (International Registry of Longitudinal Outcomes and Associated Cardiovascular Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis), распространенность СД при РА колеблется от 8,4% в Латинской Америке и США до 12,4% в Восточной Европе и 13,5% в Индии [2]. Учитывая возраст включенных в регистр больных, можно предположить, что большая часть указанных случаев СД относится к СД 2-го типа, однако неясно, как часто эндокринное заболевание развивалось на фоне уже существующего РА, а не предшествовало ему.

Цель исследования — уточнить первичную заболеваемость СД 2-го типа у больных РА и сравнить распространенность традиционных ФР в группах пациентов с нарушениями углеводного обмена и без них.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с РА, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 1 марта по 31 октября 2015 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие. **Критерии включения:** достоверный диагноз РА по критериям ACR/EULAR 2010 г. [3], возраст на момент установления диагноза РА не менее 45 лет, длительность РА в момент исследования более 12 мес. **Критерии исключения:** сопутствующий СД 1-го типа, диагноз СД 2-го типа, установленный до дебюта РА или одновременно с ним.

В исследование включено 158 больных РА: 136 (86,1%) женщин и 22 (13,9%) мужчины. Медиана возраста пациентов составила 62 [57; 68] года. Большинство больных были серопозитивными по ревматоидному фактору (81,6%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (81,0%), имели умеренную (41,8%) и высокую (39,9%) активность РА по индексу DAS28. Терапию метотрексатом получали 77 (48,7%) больных, другие базисные противовоспалительные препараты — 41 (25,9%), генно-инженерные биологические препараты — 47 (29,7%), глюкокортикоиды (ГК) — 69 (43,7%).

Новые случаи СД 2-го типа регистрировали при наличии соответствующего диагноза в медицинских документах пациента в сочетании с обязательным применением сахароснижающих препаратов или сохраняющейся гипергликемией натощак $\geq 7,0$ ммоль/л на момент включения в исследование. Увеличение концентрации глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, но $< 7,0$ ммоль/л при отсутствии указаний на наличие СД в анамнезе и/или специфической терапии рассматривали как гипергликемию натощак.

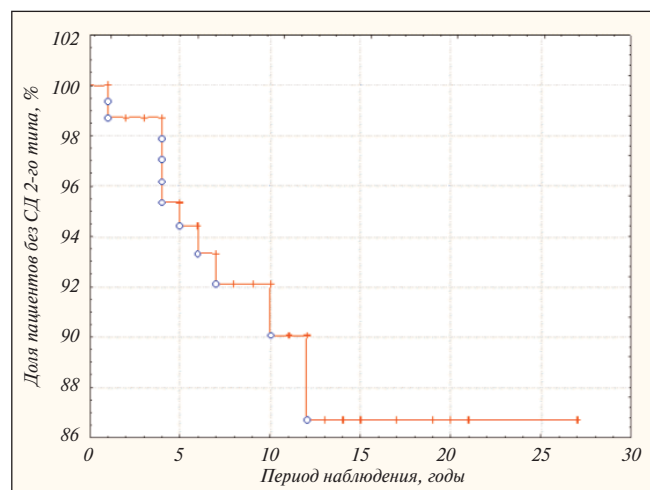
Традиционные ФР развития СД 2-го типа: возраст, увеличение индекса массы тела (ИМТ), абдоминальное ожирение, семейный анамнез, отсутствие достаточной физической активности, несбалансированное питание, прием гипотензивных препаратов, эпизоды гипергликемии в прошлом оценивали по опроснику Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Form (FINDRISK) [4, 5]. К числу ФР относили также мужской пол и прием ГК.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для описания количественных признаков представлены медиана (Me) и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерии Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова, по качественным признакам — χ^2 и точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа дожития до события (развития СД 2-го типа) использовали метод Каплана–Мейера.

Результаты. Медиана длительности РА с момента установления диагноза до включения в исследование составила 8 [3; 10] лет, суммарный срок наблюдения всех пациентов — 1189 лет. За это время СД 2-го типа выявлен у 11 (7,0%) больных, что соответствовало заболеваемости — 9,3 случая на 1000 пациенто-лет.

Медиана возраста дебюта СД 2-го типа — 57 [53; 62] лет. Продолжительность периода от установления диагноза РА до развития СД 2-го типа колебалась от 1 до 12 лет (медиана — 4 [4; 7] года; см. рисунок).

Для дальнейшего анализа традиционных ФР все больные были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли пациенты с СД 2-го типа ($n=11$), во 2-ю — пациенты без СД ($n=147$). На момент включения в исследование пациенты с СД 2-го типа были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и активности РА, проводимой противовоспалительной терапии, но имели большее число ФР



Кумулятивная заболеваемость СД 2-го типа у больных РА (метод Каплана–Мейера)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. ФР развития СД 2-го типа у больных РА, n (%)

ФР	РА + СД 2-го типа (n=11)	РА без СД 2-го типа (n=147)
Мужской пол	1 (9,5)	21 (14,3)
Прием ГК	4 (36,4)	65 (44,2)
ИМТ, кг/м ² : 25,0–29,9 ≥30	4 (36,4) 3 (27,3)	56 (38,1) 47 (32,0)
Объем талии, см: 80–88 (для женщин)/94–102 (для мужчин) >88 (для женщин)/>102 (для мужчин)	4 (36,4) 6 (54,5)	20 (13,6) 99 (67,3)
Возраст на момент исследования, годы: 45–54 55–64 ≥65	2 (18,2) 5 (45,4) 4 (36,4)	28 (19,0) 61 (41,5) 58 (39,5)
СД у родственников: 1-й линии родства 2-й линии родства	1 (9,1) 3 (27,3)	9 (6,1) 22 (15,0)
Недостаточная физическая активность	9 (81,8)	100 (68,0)
Несбалансированное питание	3 (27,3)	65 (44,2)
Прием гипотензивных препаратов	10 (90,9)*	86 (58,5)
Эпизоды гипергликемии в анамнезе	11 (100)*	32 (21,8)
Всего ФР по опроснику FINDRISK**	6 [5; 7]*	5 [4; 5]
Баллы по опроснику FINDRISK**	19 [15; 20]*	13 [10; 15]

Примечание. * – $p < 0,01$; * – $p = 0,051$. ** – показатели представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили].

развития эндокринного заболевания, чем больные без СД (табл. 1).

Отмечалась тенденция к более частому применению больными с сочетанием РА и СД 2-го типа гипотензивных препаратов, при этом различные группы препаратов использовались с разной частотой: у пациентов без СД 2-го типа преобладало назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и сартанов, а у пациентов с СД 2-го типа – бета-адреноблокаторов (БАБ; табл. 2).

Инфаркт миокарда (ИМ) и операции по его реваскуляризации (стентирование коронарных артерий, аортокоронарное шунтирование) перенесли 3 (27,3%) пациента с развившимся СД 2-го типа и 4 (2,7%) больных без СД ($p = 0,008$). Только 1 случай ИМ возник на фоне уже диагностированного РА. Различий в частоте острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у больных РА с СД 2-го типа и без него не было (табл. 3).

У 16 (10,1%) из 158 больных РА выявлена гипергликемия натощак от 6,1 до 7,3 ммоль/л. В этой группе чаще, чем у пациентов с нормальным уровнем глюкозы в венозной крови ($n = 131$), встречались ожирение и эпизоды гипергликемии в анамнезе и реже – прием ГК, однако различий по суммарному числу ФР развития СД 2-го типа на 1 больного в момент обследования не установлено (табл. 4).

Обсуждение. При РА распространенность СД 2-го типа превышает популяционные уровни, что может быть связано с накоплением традиционных ФР как до, так и в течение болезни, а также с воздействием РА-специфических факторов (например, воспаления) [6–8]. Следует учитывать, что частота СД 2-го типа различается в разных странах и регионах из-за генетических особенностей, традиционных диетических предпочтений и образа жизни.

Нами рассчитана заболеваемость СД 2-го типа у больных РА старше 45 лет на основании ретроспективного анализа данных одного центра. Она составила 9,3 случая на 1000 пациенто-лет. Для сравнения: официально зарегистрированная заболеваемость СД 2-го типа в Российской Федерации с 2007 по 2017 г. не превышала 2,4 случая на 1000 населения в год [9].

Таблица 2. Группы гипотензивных препаратов, используемых больными РА, n (%)

Группа препаратов	РА + СД 2-го типа (n=11)	РА без СД 2-го типа (n=147)
БАБ	8 (72,7)*	49 (33,3)
иАПФ и сартаны	6 (54,5)	53 (36,1)
Блокаторы кальциевых каналов	4 (36,4)*	18 (12,2)
Диуретики	2 (18,2)	20 (13,6)

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * – $p < 0,05$.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Частота перенесенных сердечно-сосудистых осложнений, n (%)

Сердечно-сосудистые осложнения	РА + СД 2-го типа (n=11)	РА без СД 2-го типа (n=147)
ИМ, в том числе до установления или одновременно с установлением диагноза РА	3 (27,3)* 2 (18,2)*	2 (1,4) 2 (1,4)
Операции по реваскуляризации миокарда без ИМ	0	2 (0,6)
ОНМК	0	4 (2,7)

Таблица 4. ФР развития СД 2-го типа у больных РА с гипергликемией натощак и с нормальным уровнем глюкозы, n (%)

ФР	РА с нормальным уровнем глюкозы в крови (n=131)	РА с гипергликемией натощак без СД 2-го типа (n=16)
Мужской пол	17 (13,0)	4 (25,0)
ГК	62 (47,3)*	3 (18,8)
ИМТ, кг/м ² : 25,0–29,9 ≥30	48 (36,6) 39 (29,8)*	8 (50,0) 47 (50,0)
Объем талии, см: 80–88 (для женщин)/94–102 (для мужчин) >88 (для женщин)/>102 (для мужчин)	20 (15,3) 83 (63,4)*	0 16 (100)
Возраст на момент исследования, годы: 45–54 55–64 ≥65	27 (20,6) 51 (38,9) 53 (40,5)	1 (6,3) 10 (62,5) 5 (31,3)
СД у родственников: 1-й линии родства 2-й линии родства	9 (6,9) 19 (14,5)	0 3 (18,8)
Недостаточная физическая активность	90 (68,7)	10 (62,5)
Несбалансированное питание	57 (43,5)	8 (50,0)
Прием гипотензивных препаратов	78 (59,5)	8 (50,0)
Эпизоды гипергликемии в анамнезе	25 (19,1)*	7 (43,8)
Всего ФР по опроснику FINDRISK#	5 [4; 5]	5 [5; 6]
Баллы по опроснику FINDRISK#	13 [10; 15]	16 [12; 18]

Примечание. # — показатели представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили].

ваемость СД 2-го типа у больных РА моложе 45 лет оказалась значительно ниже, чем в возрасте 45–64 лет (3,4 и 9,1 случая на 1000 пациенто-лет соответственно), и постепенно увеличивалась с возрастом.

У наших пациентов СД 2-го типа диагностировали в основном в 57 лет, что характерно и для российской популяции в целом [9]. Половина случаев СД 2-го типа развилась в первые 4 года после начала РА, а через 10 лет это заболевание имели уже 10% оставшихся под наблюдением пациентов.

Еще у 10% больных, заболевших РА в возрасте 45 лет и старше, при обследовании было обнаружено увеличение концентрации глюкозы в венозной крови натощак, но критерии, необходимые для установления диагноза СД 2-го типа, отсутствовали. Интересно, что таким пациентам реже назначали ГК, возможно, из-за наличия эпизодов гипергликемии в прошлом и ожирения.

В предшествующих работах [11, 12] наиболее значимыми ФР развития СД 2-го типа при РА, помимо возраста, были мужской пол, системное применение ГК, ожирение, артериальная гипертензия и другие коморбидные заболевания. Мы не выявили различий по полу, лекарственной противовоспалительной терапии и отдельным традиционным ФР у пациентов с СД 2-го типа и без него, за исключением эпизодов гипергликемии в анамнезе, а также тенденции к более частому приему первоначально гипотензивных препаратов, что можно считать своеобразным суррогатным маркером наличия артериальной гипертензии. В то же время следует помнить, что некоторые препараты, например БАБ, сами обладают способностью негативно влиять на углеводный обмен. В нашем исследовании пациенты с СД 2-го типа при поступлении в стационар применяли БАБ чаще, чем больные без СД, более

того, препараты других групп им назначали гораздо реже. Это свидетельствует о недооценке врачами первичного звена лекарственных неблагоприятных реакций и необходимости персонализированного подхода к выбору не только противовоспалительной, но и сопутствующей терапии. В то же время как попытку такого индивидуального подхода у части больных можно рассматривать более частое использование при СД 2-го типа блокаторов кальциевых каналов.

Сумма баллов и число ФР по опроснику FINDRISK оказались выше у пациентов с СД 2-го типа, т. е. наибольшее влияние оказывала комбинация традиционных ФР. Кроме того, больные с СД 2-го типа ранее чаще переносили

Сходные результаты получены в двух крупных ретроспективных исследованиях, проведенных в Канаде и Великобритании [10, 11]. В одном из них заболеваемость СД 2-го типа при РА составила 8,6 [10], в другом — 6,3 случая на 1000 пациенто-лет [11]. В итальянском 12-месячном проспективном исследовании СД 2-го типа развился у 7,1% из 439 больных РА [12]. Стоит отметить, что во всех зарубежных когортах средний возраст больных на момент включения в исследование был на 3,5–4 года меньше, чем в представленной работе, кроме того, в анализ вошли также пациенты младше 45 лет, что, безусловно, повлияло на данный показатель. Так, в работе D.H. Solomon и соавт. [10] заболе-

ИМ, но не ОНМК. Одно из возможных объяснений заключается в том, что именно ИМ ассоциируется с метаболическим синдромом, который также представляет собой определенную комбинацию ФР, общих как для сердечно-сосудистых заболеваний, так и для нарушений углеводного обмена [13].

У больных с гипергликемией натошак, но без СД, наибольшее значение имели как раз отдельные ФР, прежде всего ожирение и гипергликемия в анамнезе, за счет которых они, по-видимому, и набрали больше баллов по опроснику FINDRISK. Однако число ФР у пациентов с гипергликемией и с нормальной концентрацией глюкозы в венозной крови оказалось сходным.

Ретроспективный дизайн исследования не позволяет исключить «выпадение» некоторого числа новых случаев СД 2-го типа и в полной мере оценить значение вышеуказанных факторов, в первую очередь влияния лекарственных препаратов, что требует дальнейших исследований.

Выводы. Таким образом, по данным ретроспективного анализа, СД 2-го типа развился у 7,0% больных РА 45 лет и старше, что соответствовало заболеваемости — 9,3 случая на 1000 пациенто-лет. Высокая заболеваемость СД 2-го типа при РА ассоциировалась с наличием комплекса традиционных ФР и предшествующей сердечно-сосудистой патологией, в то время как гипергликемия натошак — с отдельными ФР нарушений углеводного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
2. Pappas DA, Nyberg F, Kremer JM, et al. Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a multinational cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018 Sep;37(9):2331-2340. doi: 10.1007/s10067-018-4113-3.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
4. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003 Mar; 26(3):725-31.
5. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Александров АА и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск). Сахарный диабет. 2011;(3s):2–72. [Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, et al. Algorithms of specialized medical care for diabetes mellitus patients. *Diabetes mellitus*. 2011;(3s):2–72. (In Russ.)]. doi:10.14341/2072-0351-5612.
6. Jiang P, Li H, Li X. Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Jan-Feb;33(1):115-21. Epub 2014 Dec 22.
7. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta-cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2765-75. doi:10.1002/art.22053.
8. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):2105-12. doi:10.1002/art.23600.
9. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018;21(3):144–59. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the federal diabetes register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018; 21(3):144-59. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM9686
10. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec;69(12):2114-7. doi: 10.1136/ard.2009.125476.
11. Dubreuil M, Rho YH, Man A, et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Feb;53(2):346-52. doi: 10.1093/rheumatology/ket343.
12. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, et al. Poor clinical response in rheumatoid arthritis is the main risk factor for diabetes development in the short-term: A 1-year, single-centre, longitudinal study. *PLoS One*. 2017 Jul 12;12(7):e0181203. doi: 10.1371/journal.pone.0181203. eCollection 2017.
13. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005 Nov 15;112(20):3066-72. Epub 2005 Nov 7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539528.

Поступила 16.05.2019

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.

Сравнительная оценка влияния синтетических базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов на клиническое течение, скорость развития деструктивных изменений и качество жизни больных ревматоидным артритом

Мазуров В.И.¹, Беляева И.Б.¹, Трофимов Е.А.¹, Самигуллина Р.Р.¹, Октябрьская И.В.², Петрова М.С.², Инамова О.В.², Башкинов Р.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²СПБ ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия
¹191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъездная, 30

Исследования эффективности терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), а также генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у пациентов с ранним ревматоидным артритом (рРА) в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» немногочисленны.

Цель настоящей работы — изучить влияние БПВП и ГИБП в комбинации с метотрексатом (МТ) на клиническое течение, качество жизни (КЖ) и эволюцию суставных эрозий и синовита у больных РА.

Пациенты и методы. В исследование включен 151 больной рРА. На первом этапе пациенты получали БПВП. На втором этапе 101 пациенту с сохраняющейся умеренной и высокой степенью активности был назначен МТ 25 мг/нед, либо 20 мг/нед в комбинации с инфликсимабом (ИНФ), либо 20 мг/нед в комбинации с ритуксимабом (РТМ). На третьем этапе 20 пациентов с сохраняющейся высокой активностью заболевания были переведены на терапию тоцилизумабом (ТЦЗ).

Результаты и обсуждение. К 12 мес лечения БПВП клиническая ремиссия чаще достигалась в группе МТ. Назначение ИНФ или РТМ приводило к значимому улучшению КЖ пациентов. Применение ТЦЗ как препарата второй и третьей линии способствовало достоверному снижению DAS28 СРБ.

Выводы. Между группами больных, получавших терапию ИНФ и РТМ, не выявлено статистически значимых различий в динамике СРБ, СОЭ, циркулирующих иммунных комплексов и показателей рентгенологического прогрессирования, что подтверждает возможность «переключения» с первого ГИБП на препараты последующих линий при нарастании активности. ТЦЗ может быть препаратом второй и третьей линии при ускользании эффекта от терапии другими ГИБП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; инфликсимаб; ритуксимаб; тоцилизумаб; стратегия T2T.

Контакты: Роман Андреевич Башкинов; bashkinov-roman@mail.ru

Для ссылки: Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Трофимов ЕА и др. Сравнительная оценка влияния синтетических базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов на клиническое течение, скорость развития деструктивных изменений и качество жизни больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2019;13(3):22–29.

Comparative evaluation of the effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents on clinical course, the rate of development of destructive changes, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis

Mazurov V.I.¹, Belyaeva I.B.¹, Trofimov E.A.¹, Samigullina R.R.¹, Oktyabrskaya I.V.², Petrova M.S.², Inamova O.V.², Bashkinov R.A.¹

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg, Russia

¹41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ²30, Bolshaya Pod'yachevskaya St., Saint Petersburg 190068

There are few studies of the efficiency of therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological agents (BAs) in patients with early rheumatoid arthritis (eRA) as part of a treat-to-target strategy.

Objective: to investigate the effects of DMARDs and BAs used in combination with methotrexate (MTX) on clinical course, quality of life (QoL), and the evolution of articular erosions and synovitis in patients with RA.

Patients and methods. The investigation enrolled 151 patients with eRA. At the first stage, the patients received DMARDs. At the second stage, 101 patients with persistent moderate and high disease activity were prescribed MTX at a dose of 25 mg/week or 20 mg/week in combination with infliximab (INF), or 20 mg/week in combination with rituximab (RTX). At the third stage, 20 patients with persistent high disease activity were switched to tocilizumab (TCZ) therapy.

Results and discussion. At 12 months of DMARD therapy, a clinical remission was more often achieved in the MTX group. The use of INF or RTX significantly improved QoL in the patients. That of TCZ as a second- and third-line drug led to a significant decrease in DAS28-CRP.

Conclusion. There were no statistically significant differences between the INF and RTM groups with respect to the time course of changes in CRP, ESR, circulating immune complexes, and the indicators of X-ray progression, which confirms the possibility of switching from a first-line BA to its subsequent lines with an increasing clinical disease activity. TCZ can be a second- and third-line drug when the effect of therapy with other BAs escapes.

Keywords: rheumatoid arthritis; infliximab; rituximab; tocilizumab; T2T strategy.

Contact: Roman Andreevich Bashkinov; bashkinov-roman@mail.ru

For reference: Mazurov VI, Belyaeva IB, Trofimov EA, et al. Comparative evaluation of the effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents on clinical course, the rate of development of destructive changes, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):22–29.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-22-29

Современная стратегия лечения ревматоидного артрита (РА) базируется на его ранней диагностике, которая определяет возможность в самые короткие сроки («окно возможностей») инициировать активную терапию для максимально быстрого достижения ремиссии или низкой активности заболевания (концепция «Лечение до достижения цели») [1, 2]. В рекомендациях EULAR 2016 г. особое внимание уделено базисным противовоспалительным препаратам (БПВП). Отмечено, что терапия БПВП должна быть начата сразу после установления диагноза РА. Сделан вывод о том, что метотрексат (МТ) продолжает оставаться препаратом выбора для лечения пациентов с РА. Он может быть использован в виде монотерапии, а также в сочетании с другими синтетическими БПВП или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [3, 4]. При этом в исследованиях, посвященных фармакотерапии раннего РА (рРА), эффективность всех методов лечения сравнивается с таковой МТ. Другие БПВП, включая лефлуномид (ЛЕФ) и сульфасалазин (СУЛЬФ), рассматриваются в качестве альтернативы МТ только у пациентов, имеющих противопоказания к его назначению [5–8]. Однако контролируемые исследования, касающиеся эффективности моно- или комбинированной терапии с применением ЛЕФ и СУЛЬФ при рРА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», немногочисленны.

Внедрение в клиническую практику ГИБП привело к изменению стратегии терапии РА, которая должна быть направлена на достижение ремиссии или низкой активности заболевания, а не только на симптоматическое улучшение. К ГИБП, официально зарегистрированным в России для лечения РА, относятся ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) этанерцепт, инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб и цертолизумаб пэгол; ингибиторы рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6 тоцилизумаб (ТЦЗ) и сарилумаб; анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ); а также блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт. Наряду с ГИБП особое место в лечении РА занимает ингибитор JAK-киназы тофацитиниб (ТОФА) — первый таргетный синтетический БПВП для перорального приема [9–12]. Однако сравнительных исследований клинической эффективности различных ГИБП у пациентов с РА крайне мало.

Данная работа представляет собой открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности различных синтетических БПВП и ГИБП у больных активным

рРА, включенных в регистр Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Целью исследования явилась сравнительная оценка динамики показателей клинической активности, иммунологических параметров, прогрессирования изменений, выявляемых при рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также качества жизни (КЖ) у пациентов с рРА, получавших БПВП (СУЛЬФ, МТ и ЛЕФ), ГИБП (ИНФ или РТМ в качестве препаратов первой или второй линии и ТЦЗ в качестве препарата второй и третьей линии) в комбинации с МТ у больных активным РА.

Пациенты и методы. Проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование 151 больного рРА. Диагноз РА соответствовал критериям EULAR/ACR 2010 г. [11, 12]. Длительность заболевания на момент первичного обследования составляла от 3 нед до 12 мес (в среднем $6,5 \pm 0,3$ мес); средний возраст больных — $58,2 \pm 5,5$ года. Большинство пациентов с рРА (51,2%) были серонегативны по ревматоидному фактору (РФ). Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду выявлены у 76% больных. Чаще встречались средняя и высокая степень активности иммунновоспалительного процесса по DAS28-CRP ($4,48 \pm 0,87$); I–II рентгенологическая стадия заболевания по классификации Штейнброекера (23,2 и 60,5% пациентов соответственно) и II функциональный класс РА (59,7%).

На *первом этапе* пациентам назначали БПВП. Больные были рандомизированы на три группы. В 1-й группе ($n=55$) использовали СУЛЬФ в дозе 2 г/сут; во 2-й ($n=55$) — МТ *per os* или внутримышечно в дозе 20 мг/нед; в 3-й ($n=41$) — ЛЕФ 100 мг/сут 3 дня, затем по 20 мг/сут. Наряду с БПВП все пациенты получали нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Длительность наблюдения составляла 12 мес.

На *втором этапе* у 101 пациента (78% женщин и 22% мужчин), несмотря на проводимую в течение 12 мес терапию СУЛЬФ, МТ или ЛЕФ, сохранялась умеренная ($3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$) или высокая ($\text{DAS28} > 5,1$) активность заболевания. Эти больные были разделены на три подгруппы. В 1-й подгруппе 25 больных получали стандартную базисную терапию МТ в дозе 25 мг/нед. Во 2-й подгруппе 25 больным проводилась комбинированная терапия МТ по 20 мг/нед + ИНФ в дозе 3 мг/кг внутривенно капельно по схеме: исходно, через 2, 6 нед и далее каждые 8 нед. В 3-й под-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

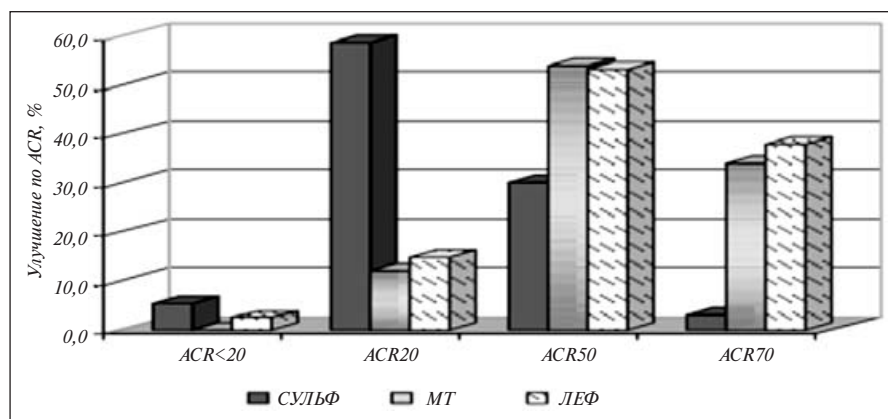


Рис. 1. Частота клинического ответа по критериям АСР через 12 мес лечения

ция глюкокортикоидами внутривенно из расчета 1 мг/кг массы тела, антигистаминными препаратами и парацетамолом. По показаниям назначались преднизолон в дозе 5–10 мг/сут и НПВП (нимесулид, диклофенак, мелоксикам, ацеклофенак). Эффективность этих схем лечения оценивали в ходе 12-месячного наблюдения.

На *третьем этапе* 20 пациентам (16 женщин и 4 мужчины 28–67 лет), у которых, несмотря на терапию МТ + ИНФ или РТМ, сохранялась высокая активность РА (DAS28>5,1), был назначен ТЦЗ внутривенно по 4 мг/кг 1 раз в 4 нед. Длительность наблюдения составляла от 6 мес до 5 лет.

группе, включавшей 51 больного (26/50,9% пациентов ранее не получали ГИБП и 25/49,1% ранее использовали ИНФ), проводилась комбинированная терапия МТ по 15–20 мг/нед + РТМ 2 инфузии по 1000 мг в начале 1-й и 3-й, а затем 52-й и 54-й недель. С целью профилактики аллергических реакций всем пациентам выполнялась премедика-

ция. Для количественной оценки активности заболевания использовали индекс DAS28-СРБ. Функциональный статус оценивали по НАQ. Иммунологическое исследование включало в себя определение содержания РФ методом латекс-агглютинации, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом селективной преципитации комплекса анти-

Таблица 1. Содержание основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у больных рРА до и через 12 мес терапии СУЛЬФ, МТ и ЛЕФ (% , $M \pm \delta$)

Показатель	СУЛЬФ (n=55)		МТ (n=55)		ЛЕФ (n=41)	
	А	Б	А	Б	А	Б
CD3+	70,06 $\pm$ 1,39	70,72 $\pm$ 2,89	68,34 $\pm$ 4,52	64,72 $\pm$ 4,93	71,40 $\pm$ 3,39	71,92 $\pm$ 3,54
CD4+	43,50 $\pm$ 1,89	45,02 $\pm$ 2,01	46,72 $\pm$ 4,50	44,56 $\pm$ 2,23	45,50 $\pm$ 1,48	49,14 $\pm$ 2,68
CD8+	23,62 $\pm$ 0,85	25,41 $\pm$ 2,44	23,35 $\pm$ 1,97	28,90 $\pm$ 2,54	27,31 $\pm$ 1,70	22,71 $\pm$ 1,62
CD4/CD8	1,79 $\pm$ 0,16	2,25 $\pm$ 0,17	2,17 $\pm$ 0,21	2,60 $\pm$ 0,84	1,85 $\pm$ 0,16	2,25 $\pm$ 0,97
CD16+	12,75 $\pm$ 1,61	17,72 $\pm$ 1,93	17,78 $\pm$ 2,75	19,35 $\pm$ 2,11	12,15 $\pm$ 1,45	17,35 $\pm$ 1,85
CD19+	14,42 $\pm$ 1,75	15,50 $\pm$ 2,77	16,21 $\pm$ 1,35	9,21 $\pm$ 2,03	15,31 $\pm$ 1,47	10,76 $\pm$ 2,15
CD25+	25,51 $\pm$ 2,51	21,13 $\pm$ 3,83	24,85 $\pm$ 2,21	16,92 $\pm$ 4,69	23,75 $\pm$ 1,51	12,80* $\pm$ 4,53
CD56+	13,22 $\pm$ 0,94	14,07 $\pm$ 1,08	14,46 $\pm$ 1,23	15,22 $\pm$ 1,02	14,73 $\pm$ 1,11	16,87 $\pm$ 1,46
HLA-DR+	14,21 $\pm$ 1,59	13,21 $\pm$ 1,53	16,61 $\pm$ 1,47	14,32 $\pm$ 2,03	13,25 $\pm$ 1,39	15,76 $\pm$ 3,41

Примечание. Здесь и в табл. 2: А – исходные значения; Б – значения через 12 мес; * – $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика уровней цитокинов у больных рРА на фоне лечения СУЛЬФ, МТ и ЛЕФ (пг/мл, $M \pm \delta$)

Показатель	СУЛЬФ (n=55)		МТ (n=55)		ЛЕФ (n=41)		P ₁₋₂	P ₃₋₄	P ₅₋₆	P ₂₋₄	P ₂₋₆	P ₄₋₆
	А (1)	Б (2)	А (3)	Б (4)	А (5)	Б (6)						
ИЛ1β	34,3 $\pm$ 3,9	11,1 $\pm$ 1,3	32,7 $\pm$ 4,3	17,4 $\pm$ 2,5	33,0 $\pm$ 8,5	18,4 $\pm$ 4,7	*	*	*	Н/з	Н/з	Н/з
ИЛ2	25,8 $\pm$ 15,4	21,7 $\pm$ 9,4	21,0 $\pm$ 15,0	9,01 $\pm$ 3,0	26,3 $\pm$ 6,8	5,07 $\pm$ 2,8	Н/з	*	*	*	*	Н/з
ИЛ4	38,8 $\pm$ 17,1	28,9 $\pm$ 37,8	42,4 $\pm$ 19,1	15,7 $\pm$ 6,9	39,8 $\pm$ 24,8	15,3 $\pm$ 3,8	Н/з	*	*	*	*	Н/з
ИЛ6	38,2 $\pm$ 10,1	49,6 $\pm$ 12,1	44,2 $\pm$ 10,3	31,1 $\pm$ 19,8	47,7 $\pm$ 20,0	18,6 $\pm$ 12,4	Н/з	Н/з	*	Н/з	*	*
ИЛ10	21,8 $\pm$ 5,8	24,8 $\pm$ 3,5	19,4 $\pm$ 4,2	13,1 $\pm$ 0,7	21,2 $\pm$ 2,7	12,4 $\pm$ 1,7	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з
ФНОα	41,9 $\pm$ 9,6	28,2 $\pm$ 13,2	39,4 $\pm$ 3,8	21,9 $\pm$ 2,5	46,5 $\pm$ 15,7	27,0 $\pm$ 6,8	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з

Примечание. Н/з – различия статистически незначимы.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ген-антитело с изучением на спектрофотометре оптической плотности, IgA, IgM, IgG методом жидкофазной иммунопреципитации с нефелометрической конечной точкой определения (прибор TURBOX®). Оценку в динамике уровней ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10 и ФНОα проводили с помощью диагностических наборов фирмы Randox на автоматизированном иммунохемотропном анализаторе Evidence с использованием биочиповой технологии. Изучали фенотипические характеристики лимфоцитов (экспрессия CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD56 и HLA-DR) методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson, США). Уровни антител к ИНФ в периферической крови больных РА определяли с помощью тест-системы Anti-TNF-alpha antibodies, предназначенной для изучения *in vitro* человеческих антител против химерных антител к ФНОα в сыворотке крови.

Таблица 3. Динамика клиничко-иммунологических показателей у больных РА в зависимости от проводимой терапии ($M \pm \delta$)

Показатель	МТ	Исходно МТ + ИНФ	МТ + РТМ	МТ	Через 12 мес МТ + ИНФ	МТ + РТМ
DAS28, баллы	7,0±0,09	6,94±0,1	6,79±0,09	4,65±0,3*	4,1±0,1*	2,94±0,1*
HAQ, баллы	2,4±0,05	2,62±0,05	2,85±0,06	1,9±0,09*	1,7±0,04*	0,7±0,1*
IgA, г/л	3,2±0,1	3,0±0,2	3,8±0,1	2,8±0,1*	2,3±0,1*	2,0±0,1*
IgM, г/л	3,5±0,2	3,4±0,08	3,4±0,2	3,0±0,2*	1,6±0,2*	2,8±0,2*
IgG, г/л	18,8±0,3	18,7±0,3	17,1±0,3	18,0±0,3	12,2±0,5*	12,4±0,2*
РФ, ед/мл	147,0±6,7	285,7±25,8	147,0±2,9	138,4±5,9	123,4±25,9*	47,3±5,1*
ЦИК, ед.	176,4±20,3	176,3±33,3	161,4±17,2	183,5±18	126,8±13,4*	117,9±14,6*

Примечание. *— $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

Использовали классификацию рентгенологических стадий РА Штейнброекера. Рентгенологическое прогрессирование изменений в суставах при динамическом наблюдении через 12 мес оценивали по методу Шарпа в модификации M.F.M. van der Heijde. Для выявления характерных для РА изменений и их интерпретации выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) обеих кистей или доминирующей клинически кисти у 68 пациентов. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Signa Infinity фирмы General Electric с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. МРТ выполняли по стандартному протоколу с последующей полуколичественной оценкой структурных изменений пястно-фаланговых и запястно-пястных суставов, согласно шкалам OMERACT RAMRIS EULAR.

Полученные данные обработаны с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 6.0). Критерием статистической значимости считали общепринятую в медико-биологических исследованиях величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На фоне лечения СУЛЬФ через 12 мес в 1-й группе значения индекса HAQ, СОЭ и СРБ значимо не отличались от исходных. Во 2-й и 3-й группах к 12-му месяцу

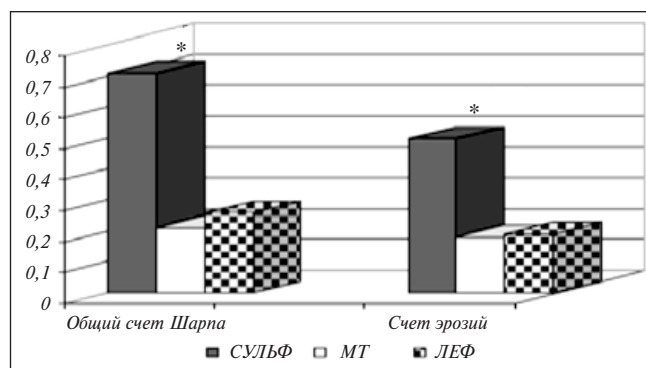


Рис. 2. Динамика медианы счета Шарпа и счета эрозий через 12 мес терапии СУЛЬФ, МТ и ЛЕФ. *— $p < 0,05$

наблюдения отмечено существенное снижение индекса HAQ, СОЭ и уровня СРБ без значимых различий по группам (рис. 1). После 12 мес лечения в 1-й группе ремиссии РА достичь не удалось. Во 2-й группе ремиссия ($DAS28 < 2,6$) наблюдалась чаще, чем в 3-й (соответственно в 43,2 и 32,4% случаев; $p < 0,05$).

Через 12 мес лечения в связи с нарастанием активности и отрицательной рентгенологической динамикой СУЛЬФ был отменен в 76,3% случаев, МТ — в 17,5% и ЛЕФ — в 33,4%. Изучение содержания субпопуляций лимфоцитов периферической крови у больных рРА исходно и через 12 мес показало, что терапия МТ и ЛЕФ ведет к снижению экс-

Таблица 4. Динамика эрозивного процесса и показателей активности синовиита по данным МРТ суставов кистей с контрастным усилением, n (%)

Показатель	МТ (n=25)	Через 12 мес МТ + ИНФ (n=25)	МТ + РТМ (n=51)
Число эрозий:			
увеличение	11 (44)	15 (20)*	6 (33)*
уменьшение	0 (0)	2 (8)	0
без динамики	14 (56)	6 (72)	8 (67)
Признаки синовиита:			
усиление	6 (24)	1 (4)*	0 (0)*
уменьшение	5 (20)	16 (64)*	5 (28)
без динамики	14 (56)	8 (32)*	13 (72)

* $p < 0,05$ по сравнению с группой МТ.

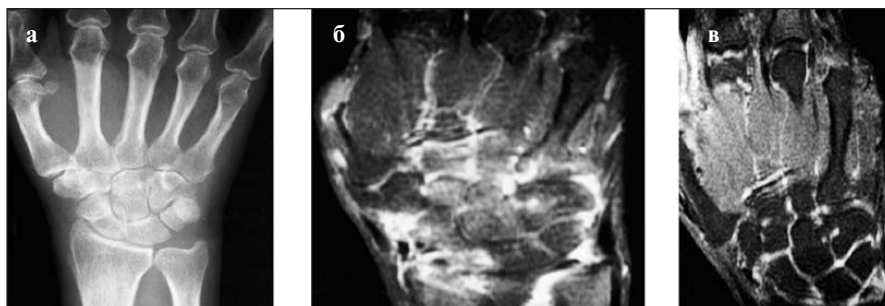


Рис. 3. Пациентка А., 46 лет: а — рентгенограмма кисти. Определяется умеренный периартикулярный остеопороз; б — МРТ T1 с контрастным усилением. Выраженное накопление контрастного вещества, связанное с утолщением синови и участками отека костного мозга; в — МРТ T1 с контрастным усилением после 12 мес терапии МТ + ИНФ. Значительно меньшая выраженность активности пролиферативных изменений, мелкие сформированные эрозии в зонах прикрепления связок, умеренный теносиновит сухожилия ext. carpi ulnaris

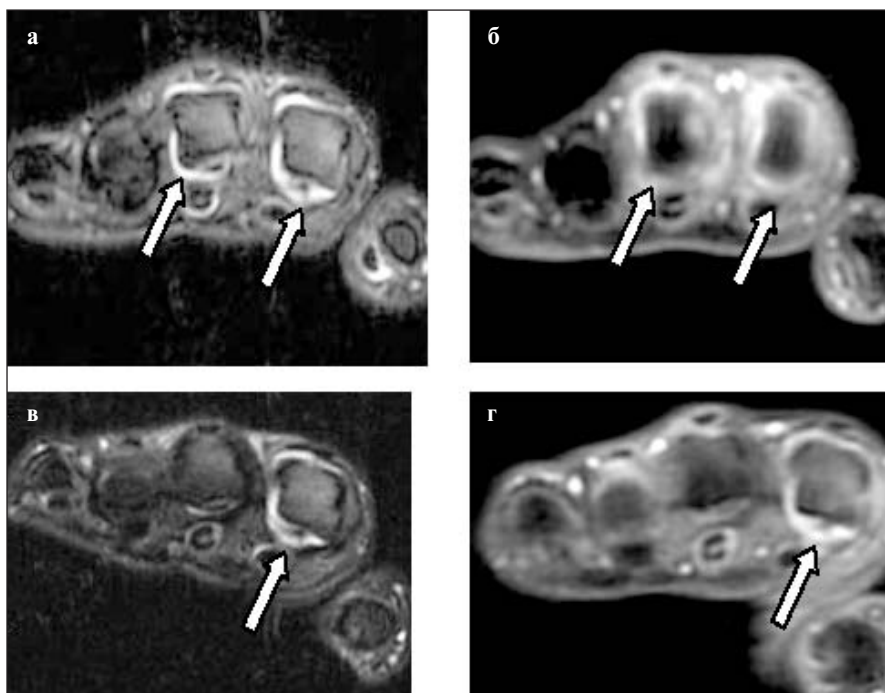


Рис. 4. Пациентка Д., 39 лет. МРТ T2-взвешенные изображения (ВИ) FAT SAT, аксиальная плоскость, МРТ T1-ВИ FAT SAT + C, аксиальная плоскость: а, б — на момент начала терапии МТ + РТМ. Визуализируются патологический выпот в полости II–III пястно-фаланговых суставов, накопление контрастного препарата утолщенной синовией II–III пястно-фаланговых суставов (стрелки); в, г — в динамике, спустя 12 мес. Сохраняются умеренное количество патологического выпота в полости и избирательное накопление контрастного препарата утолщенной синовиальной оболочкой II пястно-фалангового сустава (стрелки)

прессии маркеров ранней активации Т-лимфоцитов, которые, как известно, инициируют развитие патогенетических механизмов рРА (табл. 1).

После 12 мес терапии СУЛЬФ в крови у больных рРА отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ1 β ($p < 0,05$; табл. 2). У пациентов, получавших МТ и ЛЕФ, к концу исследования определялось статистически значимое снижение уровней ИЛ1 β , ИЛ2 и ИЛ4 ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия МТ и ЛЕФ у больных рРА оказывает большее влияние на уровни провос-

палительных цитокинов и хемокинов по сравнению с использованием СУЛЬФ.

Динамика показателей гуморального звена иммунитета указывала на достоверное снижение уровня IgG после 12 мес терапии СУЛЬФ ($p < 0,05$). Терапия МТ и ЛЕФ в течение этого же срока привела к достоверному уменьшению уровней IgG, РФ и ЦИК. После 12 мес лечения СУЛЬФ наблюдалось значимое увеличение общего счета Шарпа и счета эрозий ($p < 0,05$), в то время как на фоне терапии МТ и ЛЕФ динамика этих показателей была незначимой (рис. 2).

Сравнительная оценка эффективности терапии на втором этапе исследования в группах больных РА, получавших МТ, МТ + ИНФ или МТ + РТМ, представлена в табл. 3 и 4.

После 12 мес терапии у пациентов всех групп отмечалось снижение показателей активности иммунновоспалительного процесса. В группе больных, находившихся на стандартной базисной терапии МТ, наблюдалось статистически значимое снижение DAS28, HAQ, концентрации IgA, IgG, хотя уровни РФ, ЦИК и IgM не отличались от исходных. У пациентов, получавших комбинацию ИНФ + МТ, выявлено статистически значимое снижение DAS28, HAQ, уровней IgA, IgG, IgM, РФ, ЦИК ($p < 0,05$). Применение МТ + РТМ привело к более значимому снижению DAS28, HAQ и уровня РФ, чем в группах, получавших МТ и МТ + ИНФ. Ремиссия у пациентов, леченных МТ, МТ + ИНФ и МТ + РТМ, наблюдалась в 4, 16 и 24% случаев соответственно. У 4 пациентов, получавших МТ + ИНФ, отсутствовал ответ на терапию к 6-му месяцу наблюдения. У этих 4 пациентов выявлены высокие титры антител к химерным антителам к ФНО α в сыворотке крови.

Обращало на себя внимание снижение или отсутствие нарастания воспалительной активности синови во всех группах (табл. 4). Более чем у 44% больных РА, получавших МТ, выявлено прогрессирование деструктивных изменений, что проявилось в увеличении количества эрозий. У 72% пациентов, получавших комбинированную терапию МТ + ИНФ, отмечалось отсутствие динамики эрозивного процесса, а у 2 (8%) пациентов этой группы — обратное развитие эрозий (рис. 3, а–в).

Через 12 мес терапии не отмечено увеличения количества эрозий у 67% пациентов, получавших в качестве перво-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 5. Динамика КЖ по SF-36 у больных РА, получавших МТ, МТ + ИНФ или МТ + РТМ ($M \pm \delta$)

Шкалы SF-36	МТ (n=25)		МТ + ИНФ (n=25)		МТ + РТМ (n=51)	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
PF	32,22±8,12	33,19±7,97	30,14±6,81	36,24±1,61*	34,24±1,92	39,21±2,09*
RP	39,62±5,53	41,34±8,9	35,12±5,14	44,13±6,44	38,92±2,54	43,17±4,14
BP	39,23±7,12	43,67±9,45	40,65±6,12	47,55±5,92	37,85±8,37	44,51±3,13
GH	38,84±6,23	42,45±5,91	39,43±7,34	43,40±7,74	36,87±5,24	40,26±5,43
VT	42,33±6,98	41,56±2,65	37,35±7,64	44,37±7,84*	40,14±9,59	45,17±3,27*
SF	42,83±8,87	47,92±7,65	36,76±8,12	46,45±9,23	39,16±1,18	40,45±1,13
RE	41,78±9,13	41,83±1,34	40,17±7,32	43,61±1,62*	40,97±9,02	44,23±0,02*
MH	41,68±8,12	42,65±3,78	40,71±7,89	41,91±8,98	41,17±8,68	43,18±6,45

Примечание. PF — физическое функционирование; RP — ролевое физическое функционирование; BP — соматическая боль; GH — общее состояние здоровья; VT — жизнеспособность; SF — социальное функционирование; RE — ролевое эмоциональное функционирование; MH — психическое здоровье. * — $p < 0,05$ — достоверные различия с соответствующими значениями в подгруппе МТ.

го ГИБП РТМ в комбинации с МТ. Положительная клиническая динамика на фоне такой терапии у 28% больных этой группы ассоциировалась с уменьшением признаков синовиита (рис. 4).

В табл. 5 представлены результаты оценки КЖ у больных РА по шкалам SF-36 исходно и после 12 мес лечения МТ, МТ + ИНФ или МТ + РТМ.

После 12 мес лечения в подгруппах больных, получавших МТ + ИНФ или МТ + РТМ, наблюдались достоверно более высокие показатели физического функционирования, жизнеспособности и ролевого эмоционального функционирования ($p < 0,05$), чем в подгруппе МТ. Значимых различий показателей КЖ у больных, использовавших разные ГИБП, не выявлено. Повышение значений шкал физического и психологического здоровья SF-36 в группе больных, леченных РТМ, после неэффективности или непереносимости ИНФ, было несколько менее выраженным, чем у пациентов, которым РТМ был назначен в качестве первого ГИБП (14,8 и 18,2 балла, 17,23 и 20,9 балла соответственно). В группе монотерапии МТ отмечена менее выраженная положительная динамика (8,98 и 6,83 балла соответственно).

Инфекции мочевыводящих путей чаще развивались у пациентов, леченных МТ + РТМ (23%), и реже при назначении МТ и МТ + ИНФ (соответственно 12 и 16%). Частота герпес-вирусной инфекции была невысокой в группах МТ, МТ + ИНФ и МТ + РТМ (4,13 и 10% больных соответственно). Данные неблагоприятные реакции (НР) носили умеренно выраженный характер и требовали временной отмены препарата. У 1 пациента возник синдром лекарственной системной красной волчанки (с появлением антител к двуспиральной ДНК), претерпевший обратное развитие после отмены ИНФ. НР, угрожавших жизни пациентов, ни в одной группе не отмечено.

На третьем этапе наблюдения выявлено достоверное снижение DAS28-СРБ уже к 24-й неделе лечения ТЦЗ (табл. 6). Эта динамика была значима ($p < 0,01$) по сравнению с исходными параметрами.

Таблица 6. Динамика HAQ, СРБ и DAS28-СРБ на фоне лечения ТЦЗ в течение 24 нед ($M \pm \delta$)

Показатель	Исходно	Через 24 нед
HAQ, баллы	1,54±0,47	1,05±0,3*
СРБ, мг/л	29,51±13,2	19,5±13,4*
DAS28-СРБ, баллы	5,24±1,0	3,7±1,1*

* — $p < 0,01$.

Применение различных ГИБП у пациентов с РА в реальной практике демонстрирует следующий клинический случай.

Пациентка Р., 50 лет, больна 27 лет. В качестве БПВП получала МТ 15 мг/нед, неоднократно — внутримышечные инъекции дипроспана по поводу синовиита. Через 2 года МТ был отменен из-за развития диспепсических явлений и назначен СУЛЬФ 3 г/сут, который также был отменен через год в связи с отсутствием эффекта. Периодически проводилась пульс-терапия (солумедрол 500 мг №3) с непродолжительным эффектом, назначен ЛЕФ 20 мг/сут. Учитывая низкую эффективность предшествующей терапии, последовательно выполнено 12 введений АДА по 40 мг, 13 инфузий ИНФ (ремикеид 3 мг/кг) со слабым положительным эффектом (суставной синдром сохранился), в связи с чем сроки между инфузиями были сокращены до 4 нед. В дальнейшем проведено 4 инфузии РТМ по 500 мг, получен незначительный положительный эффект (уменьшение суставного синдрома и утренней скованности). С апреля 2014 г.

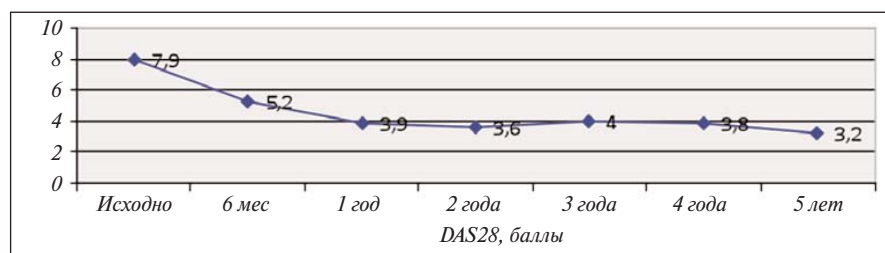


Рис. 5. Динамика DAS28-СРБ на фоне терапии ТЦЗ у пациентки Р., 50 лет

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

(на протяжении 5 лет) пациентка получает монотерапию ТЦЗ (ЛЕФ отменен из-за развития лекарственного стоматита). На фоне лечения ТЦЗ (1 раз в 4 нед) отмечается положительная динамика в виде уменьшения выраженности суставного синдрома и утренней скованности. После 6 мес терапии интервалы между введениями препарата увеличены до 6 нед. Лечение продолжается до настоящего времени.

Динамика DAS28-СРБ на фоне терапии ТЦЗ у нашей пациентки представлена на рис. 5.

Выводы. Таким образом, выбор оптимальной тактики лечения у пациентов с РА даже при наличии международных рекомендаций является сложной задачей. Результаты нашего сравнительного исследования подтвердили преимущество ранней цитостатической терапии перед применением ступенчатой схемы лечения с использованием на начальных этапах СУЛЬФ в качестве первого базисного препарата для лечения пациентов с рРА. Наблюдение за больными с активным течением рРА на протяжении 12 мес показало, что комбинированная терапия МТ + ИНФ или МТ + РТМ имеет очевидные преимущества перед монотерапией МТ, если ремиссия или низкая активность при использовании его в дозе ≥ 20 мг/нед не достигнута после 6 мес лечения, и ведет к значимому снижению активности заболевания,

улучшению КЖ и замедлению темпов суставной деструкции. В группе МТ + ИНФ ремиссия РА наблюдалась в 16% случаев, а в группе МТ + РТМ — в 24%. На фоне монотерапии МТ ремиссия достигнута только у 4% больных. Обращает на себя внимание то, что между группами больных, получавших ИНФ и РТМ, не выявлено статистически значимых различий в динамике лабораторных маркеров активности болезни (СРБ, СОЭ) и показателей рентгенологического прогрессирования, что подтверждает возможность «переключения» с первого ГИБП на другой препарат этого класса при нарастании активности РА. К сожалению, у части больных, леченных МТ + ИНФ, к 9-му месяцу терапии наблюдался феномен ускользания лечебного эффекта. Возможный механизм резистентности к лечению, по-видимому, был связан с формированием антител к ИНФ [7], что является показанием к его отмене и назначению других ГИБП. Применение ТЦЗ способствовало достоверному снижению активности РА по DAS28-СРБ уже к 24-й неделе лечения и длительному (до 5 лет) сохранению положительной динамики, независимо от использования в анамнезе других ГИБП и применения БПВП. Следовательно, ТЦЗ может быть препаратом второй и третьей линии при ускользании эффекта других ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331.]
2. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век. Клиническая медицина. 2005;(6):8–12. [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis — a look into the 21st century. *Klinicheskaya meditsina*. 2005;(6):8–12. (In Russ.).]
3. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
4. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита — 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–23. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis — 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609–23. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
5. Мазуров ВИ, Лиля АМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Мазуров ВИ, редактор. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Фолиант; 2005. С. 87–140. [Mazurov VI, Lila AM. Rheumatoid arthritis. In: Mazurov VI, editor. *Klinicheskaya revmatologiya. Rukovodstvo dlya vrachei* [Clinical rheumatology. A guide for doctors]. Saint-Petersburg: Foliant; 2005. P. 87–140.]
6. Беляева ИБ, Мазуров ВИ. Сравнительная оценка лечебного эффекта сульфасалазина, метотрексата и лефлуномида при раннем ревматоидном артрите. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2006;(3):129–32. [Belyaeva IB, Mazurov VI. Comparative evaluation of the therapeutic effect of sulfasalazine, methotrexate and Leflunomide in early rheumatoid arthritis. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii im. I.I. Mechnikova*. 2006;(3):129–32. (In Russ.).]
7. Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Трофимова ТН, Трофимов ЕА. Ранний ревматоидный артрит: современные воз-
- можности диагностики и лечения. Санкт-Петербург: Медфорум; 2018. 138 с. [Belyaeva IB, Mazurov VI, Trofimova TN, Trofimov EA. *Rannii revmatoidnyi artritis: sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya* [Early rheumatoid arthritis: modern diagnostic and treatment options]. Saint-Petersburg: Medforum; 2018. 138 p.]
8. Авлохова СР, Мазуров ВИ. Зависимость показателей качества жизни больных ревматоидным артритом от длительности заболевания. Материалы XIII Северо-Западной научно-практической конференции по ревматологии. Санкт-Петербург: Человек и здоровье; 2013. С. 3. [Avlokhova SR, Mazurov VI. The dependence of the quality of life of patients with rheumatoid arthritis on the duration of the disease. *Proceedings of the XIII North-West scientific-practical conference on rheumatology*. Saint-Petersburg: Chelovek i zdorov'e; 2013. P. 3.]
9. Жугрова ЕС, Мазуров ВИ, Рассохин ВВ, Завьялкина ЕВ. Применение инфликсимаба (ремикеид) у больных ревматоидным артритом. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2007;11(3):50–5. [Zhugrova ES, Mazurov VI, Rassokhin VV, Zav'yalkina EV. Use of infliximab (Remicade) in patients with rheumatoid arthritis. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2007;11(3):50–5. (In Russ.).]
10. Van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Oct;5(10):531–41. doi: 10.1038/nrrheum.2009.182.

11. Arnett FC, Edworthy S, Bloch DA, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315-24.

12. Октябрьская ИВ, Беяева ИБ. Влия-

ние средств базисной и биологической терапии на показатели клинической активности, качество жизни и психологический статус больных ранним ревматоидным артритом. *Фарматека.* 2011;(9):75-7.

[Oktyabr'skaya IV, Belyaeva IB. Influence of

basic and biological therapy on clinical activity, quality of life and psychological status of patients with early rheumatoid arthritis. *Farmateka.* 2011;(9):75-7. (In Russ.)].

Поступила 30.04.2019

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.

Ревматоидный артрит в реальной клинической практике: инициация терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Результаты проекта «Компьютерные терминалы самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями» («ТЕРМИНАЛ-II»)

Амирджанова В.Н.¹, Погожева Е.Ю.¹, Каратеев А.Е.¹, Антипова О.В.², Виноградова И.Б.³, Казанкова А.Ю.³, Мухина Р.Г.⁴, Васильев А.Г.⁴, Несмеянова О.Б.⁵, Богданова Е.А.⁵, Самигуллина Р.Р.⁶, Василенко А.А.⁷, Башкова И.Б.⁸, Сальникова Т.С.⁹, Дашков И.Н.¹⁰, Никуленкова Н.Е.¹¹, Манохин В.Ю.¹², Афанасьева И.П.¹², Аношенкова О.Н.¹³, Плаксина Т.В.¹⁴, Спицина М.Р.¹⁴, Солодовникова Л.В.¹⁵, Петров А.В.¹⁶, Слюсарь О.П.¹⁷, Папичев Е.В.¹⁷, Иванова Е.В.¹⁸, Маснева Л.В.¹⁹, Евстигнеева Л.П.²⁰, Колотилина И.В.²¹, Оттева Э.Н.²², Черенцова И.А.²², Щендрыгин И.Н.²³, Деревенских С.А.²³, Банникова И.Г.²⁴, Делявская Н.К.²⁴, Данилова И.Н.²⁴, Марусенко И.М.²⁵

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», Ревматологический центр и ревматологическое отделение, Иркутск, Россия; ³ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия; ⁴ТАУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия; ⁵ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁷ГБОУЗ «Новгородская областная клиническая больница», Великий Новгород, Россия; ⁸БУ Чувашской Республики «Республиканская клиническая больница», Чебоксары, Россия; ⁹ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница», Тула, Россия; ¹⁰ТАУЗ «Брянская областная больница №1», Брянск, Россия; ¹¹ГБУЗ Владимирской области «Областная клиническая больница», Владимир, Россия; ¹²ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница» Иваново, Россия; ¹³Медицинский центр «Максимум здоровья», Томск, Россия; ¹⁴ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; ¹⁵ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовская республиканская клиническая больница», Саранск, Россия; ¹⁶ГУЗ Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Россия; ¹⁷ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №25», Волгоград, Россия; ¹⁸ГБОУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина», Мурманск, Россия; ¹⁹ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия; ²⁰ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; ²¹ГБУЗ Пермского края «Городская клиническая больница №3», Пермь, Россия; ²²КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева», Хабаровск, Россия; ²³ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи», Ставрополь, Россия; ²⁴БУ Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия; ²⁵ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская клиническая больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск, Россия; ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²664075, Иркутск, Байкальская ул., 118; ³432063, Ульяновск, ул. 3-го Интернационала, 7; ⁴420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54; ⁵454076, Челябинск, ул. Воровского, 70; ⁶191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁷173008, Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14; ⁸428018, Чебоксары, Московский проспект, 9; ⁹300053, Тула, ул. Яблочкова, 1А; ¹⁰241033, Брянск, проспект Станке Димитрова, 86; ¹¹600023, Владимир, Судогодское шоссе, 41; ¹²153040, Иваново ул. Любимова, 1; ¹³634021, Томск, проспект Фрунзе, 172/3; ¹⁴603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ¹⁵430001, Саранск, ул. Победы, 14/5; ¹⁶295017, Симферополь, ул. Киевская, 69; ¹⁷400138, Волгоград, ул. Землячки, 74; ¹⁸183047, Мурманск, ул. Академика Павлова, 6; ¹⁹308007, Белгород, ул. Некрасова, 8/9; ²⁰620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ²¹614025, Пермь, ул. Серпуховская, 11а; ²²680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; ²³355030, Ставрополь, ул. Семашко, 1; ²⁴628408, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Сургут, ул. Энергетиков, 14; ²⁵185019, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3

Цель исследования — оценить динамику качества жизни (КЖ) больных РА при инициации терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. В исследование включены пациенты с РА из когорты больных, входящих в многоцентровое российское исследование «ТЕРМИНАЛ-II», которым впервые была иницирована терапия ГИБП. В терминале самооценки пациент заполнял опросники HAQ, EQ-5D и RAPID-3. Для определения активности заболевания использовали индексы DAS28, SDAI, CDAI и RAPID-3. Оценка функционального состояния больного проводилась по индексу HAQ, а КЖ — по опроснику EQ-5D. Эффективность терапии анализировали через 6 мес после начала исследования по стандартным методикам.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 156 больных РА: 79,6% женщин, средний возраст — $45,8 \pm 13,2$ года, длительность заболевания — $7,6 \pm 5,6$ года. Больные характеризовались высокой активностью РА (среднее значение DAS28 $5,2 \pm 1,2$; SDAI $39,5 \pm 16,4$; CDAI $27,5 \pm 10,4$; RAPID-3 $15,1 \pm 3,6$) и предшествующей неэффективностью синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) после как минимум 6 мес терапии. Только 1,2% пациентов имели хорошее функциональное состояние, сравнимое с популяционным контролем (HAQ $\leq 0,5$). Потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) испытывали 70% больных. Выбор первого ГИБП проводился в соответствии с рекомендациями по их применению и с учетом наличия в конкретном регионе Российской Федерации. Ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) были назначены в качестве первого ГИБП 112 (71,8%) пациентам, анти-В-клеточная терапия — 14 (9,0%), ингибитор рецепторов к интерлейкину 6 — 16 (10,3%), ингибитор костимуляции лейкоцитов — 14 (9,0%). Сравнение больных с впервые инициированной терапией ингибиторами ФНО α и препаратами с другими механизмами действия показало, что больные, которым вводили абатацепт (АБЦ), получали более высокие дозы метотрексата (МТ), но более низкие дозы глюкокортикоидов (ГК), чем пациенты, которым назначали ритуксимаб (РТМ) и тоцилизумаб (ТЦЗ). По всем индексам (DAS28, SDAI, CDAI, RAPID-3) после 6 мес терапии было достигнуто статистически значимое уменьшение активности заболевания. Отмечалось также улучшение функционального статуса и КЖ больных ($p < 0,0001$). Пациенты продолжали получать МТ. Его доза за время наблюдения практически не изменилась: в начале исследования она составляла в среднем $15,7 \pm 3,8$ мг/нед, в конце — $15,7 \pm 3,7$ мг/нед. В связи с уменьшением активности воспаления доза ГК была снижена (в среднем с $5,8 \pm 2,5$ до $5,1 \pm 2,6$ мг/сут; $p = 0,02$), сократилось число больных, нуждающихся в применении НПВП (с 72,4 до 63,8%). Ремиссии и низкой активности заболевания по DAS28 удалось достичь у 38,1% больных, по SDAI — у 16,5% и по CDAI — у 20%. Функциональное состояние улучшилось у большинства больных РА: 20% улучшение по индексу HAQ отмечено в 59,4% случаев; 50% — в 46,9%; 70% — в 28,7%. Улучшение КЖ наблюдалось у 2/3 больных: 30% улучшение — у 58,3%; 50% — у 29,5%; 70% — у 23,7%. После 6 мес наблюдения у 4,6% пациентов была полностью отменена терапия ГК, у 5,3% снижена их доза, 8,6% полностью отказались от приема НПВП.

Выводы. Показана эффективность терапии ГИБП у больных РА с неадекватным ответом на синтетические БПВП в реальной клинической практике. Предпочтения больных по способу введения ГИБП были отданы подкожным формам. У большинства пациентов лечение ГИБП начиналось с ингибиторов ФНО α , преимущественно с адалимумаба. Через 6 мес терапии у 2/3 тяжелых пациентов удалось снизить активность заболевания, улучшить функциональное состояние и КЖ, связанное со здоровьем.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; качество жизни; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Вера Николаевна Амирджанова; amirver@yandex.ru

Для ссылки: Амирджанова ВН, Позожева ЕЮ, Каратеев АЕ и др. Ревматоидный артрит в реальной клинической практике: инициация терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Результаты проекта «Компьютерные терминалы самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями» («ТЕРМИНАЛ-II»). Современная ревматология. 2019;13(3):30–38.

Rheumatoid arthritis in real clinical practice: initiation of therapy with biological agents. Results of the «Computer Terminals of Self-Assessment for Patients with Rheumatic Diseases» («TERMINAL-II») project

Amirdzhanova V.N.¹, Pogozheva E.Yu.¹, Karateev A.E.¹, Antipova O.V.², Vinogradova I.B.³, Kazankova A.Yu.³, Mukhina R.G.⁴, Vasilyev A.G.⁴, Nesmeyanova O.B.⁵, Bogdanova E.A.⁵, Samigullina R.R.⁶, Vasilenko A.A.⁷, Bashkova I.B.⁸, Salnikova T.S.⁹, Dashkov I.N.¹⁰, Nikulenkova N.E.¹¹, Manokhin V.Yu.¹², Afanasyeva I.P.¹², Anoshenkova O.N.¹³, Plaksina T.V.¹⁴, Spitsina M.R.¹⁴, Solodovnikova L.V.¹⁵, Petrov A.V.¹⁶, Slyusar O.P.¹⁷, Papichev E.V.¹⁷, Ivanova E.V.¹⁸, Masneva L.V.¹⁹, Evstigneeva L.P.²⁰, Kolotilina I.V.²¹, Otteva E.N.²², Cherentsova I.A.²³, Shchendrygin I.N.²³, Derevenskikh S.A.²³, Bannikova I.G.²⁴, Delyavskaya N.K.²⁴, Danilova I.N.²⁴, Marusenko I.M.²⁵

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Rheumatology Center and Rheumatology Unit, Irkutsk City Clinical Hospital One, Irkutsk, Russia; ³Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia; ⁴City Clinical Hospital Seven, Kazan, Russia;

⁵Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; ⁶I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ⁷Novgorod Regional Clinical Hospital, Veliky Novgorod, Russia; ⁸Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Chuvash Republic, Russia; ⁹Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russia; ¹⁰Bryansk Regional Hospital One, Bryansk, Russia;

¹¹Regional Clinical Hospital, Vladimir, Russia; ¹²Ivanovo Regional Clinical Hospital, Ivanovo, Russia; ¹³Maximum Health Medical Center, Tomsk, Russia; ¹⁴N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ¹⁵Mordovia Republican Clinical Hospital, Saransk, Russia; ¹⁶N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Republic of Crimea, Russia; ¹⁷City Clinical Emergency Hospital Twenty-Five, Volgograd, Russia; ¹⁸P.A. Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Murmansk, Russia; ¹⁹Saint Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia; ²⁰Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia; ²¹City Clinical Hospital Three, Perm, Russia; ²²Professor S.I. Sergeev Territorial Clinical Hospital One, Khabarovsk, Russia; ²³Stavropol Territorial Clinical Center for Specialized Types of Medical Care, Stavropol, Russia; ²⁴Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Khanty-Mansi Autonomous District-Yugra, Russia; ²⁵V.A. Baranov Republican Clinical Hospital, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²118, Baikalskaya St., Irkutsk 664075; ³7, Third International St., Ulyanovsk 432063;

⁴54, Marshal Chuikov St., Kazan 420103; ⁵70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454076; ⁶41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ⁷14, Pavel Levitt St., Veliky Novgorod 173008; ⁸9, Moskovsky Prospekt, Cheboksary 428018; ⁹1A, Yablochkov St., Tula 300053; ¹⁰86, Stanke Dimitrov Prospekt, Bryansk 241033; ¹¹41, Sudogodskoe Shosse, Vladimir 600023; ¹²1, Lyubimov St., Ivanovo 153040; ¹³172/3, Frunze Prospekt, Tomsk 634021; ¹⁴190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126; ¹⁵14/5, Pobeda St., Saransk 430001; ¹⁶69, Kievskaya St., Simferopol 295017; ¹⁷74, Zemlyachka St., Volgograd 400138; ¹⁸6, Academician Pavlov St., Murmansk 183047; ¹⁹8/9, Nekrasov St., Belgorod 308007;

²⁰185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102; ²¹11a, Serpukhovskaya St., Perm 614025; ²²9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009;

²³1, Semashko St., Stavropol 355030; ²⁴14, Energetiks St., Surgut, Khanty-Mansi Autonomous District — Yugra 628408;

²⁵3, Pirogov St., Petrozavodsk 185019

Objective: to assess quality-of-life (QoL) dynamics in patients with rheumatoid arthritis (RA) when initiating therapy with biological agents (BAs) in real clinical practice.

Patients and methods. The investigation enrolled patients with RA from the patient cohort participating in the TERMINAL-II multicenter Russian study, who newly initiated BA therapy. In the self-assessment terminal, the patient completed HAQ, EQ-5D, and RAPID-3 questionnaires. DAS28, SDAI, CDAI, and RAPID-3 were used to determine disease activity. The patient's functional status and QoL were assessed using the HAQ index and the EQ-5D questionnaire, respectively. The efficiency of the therapy was analyzed 6 months after the start of the study according to the standard procedures.

Results and discussion. The investigation enrolled 156 RA patients: 79.6% females; mean age, 45.8 ± 13.2 years; disease duration, 7.6 ± 5.6 years. The patients had high RA activity (a mean DAS28 of 5.2 ± 1.2 , a mean SDAI of 39.5 ± 16.4 , a mean CDAI of 27.5 ± 10.4 , and a mean RAPID-3 of 15.1 ± 3.6) and previous inefficacy of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) after at least 6 months of therapy. Only 1.2% of patients had a good functional status comparable to the population-based control (HAQ ≤ 0.5). 70% of patients needed to take non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The first BA was chosen in accordance with the recommendations for administration of BAs and in terms of their availability in a specific region of the Russian Federation. The first prescribed BA was tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors in 112 (71.8%) patients, anti-B-cell therapy in 14 (9.0%), an interleukin-6 receptor inhibitor in 16 (10.3%), and a leukocyte co-stimulatory inhibitor in 14 (9.0%). Comparison of the patients receiving newly initiated therapy with TNF- α inhibitors and drugs with other mechanisms of action showed that the patients who had abatacept received higher doses of methotrexate (MTX), but lower doses of glucocorticoids (GCs) than those who were prescribed rituximab and tocilizumab. A statistically significant decrease in DAS28, SDAI, CDAI, and RAPID-3 scores was achieved after 6 months of therapy. Improvements of functional status and QoL in patients were also noted ($p < 0.0001$). The patients continued to receive MTX. During the follow-up period, its dose remained almost unchanged: it averaged 15.7 ± 3.8 and 15.7 ± 3.7 mg/week at the beginning and the end of the study, respectively. Due to decreased inflammation, the dose of CS was reduced (on average, from 5.8 ± 2.5 to 5.1 ± 2.6 mg/day; $p = 0.02$), the number of patients requiring NSAIDs declined (from 72.4 to 63.8%). DAS28, SDAI, and CDAI remission and low disease activity were achieved in 38.1, 16.5, and 20% of patients, respectively. The functional status improved in most patients with RA: 20, 50, and 70% improvements in HAQ were observed in 59.4, 46.9, and 28.7% of cases, respectively. QoL improvements were seen in two thirds of the patients: 30, 50, and 70% improvements in 58.3, 29.5, and in 23.7%. After 6-month follow-up, GC therapy was completely discontinued in 4.6% of patients; their dose was reduced in 5.3%, and 8.6% completely refused to take NSAIDs.

Conclusion. Biologic therapy was shown to be effective in RA patients with an inadequate response to synthetic NSAIDs in real clinical practice. The patients preferred the subcutaneous injection of BAs. Biologic treatment in most patients was initiated with TNF- α inhibitors, mainly with adalimumab. Six-month therapy could reduce disease activity and improve functional status and health-related QoL in two thirds of severe patients.

Keywords: rheumatoid arthritis; quality of life; biological agents.

Contact: Vera Nikolaevna Amirdzhanova; amirver@yandex.ru

For reference: Amirdzhanova VN, Pogozheva EYu, Karateev AE, et al. Rheumatoid arthritis in real clinical practice: initiation of therapy with biological agents. Results of the «Computer Terminals of Self-Assessment for Patients with Rheumatic Diseases» («TERMINAL-II») project. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):30–38.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-30-38

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением и/или с нежелательными лекарственными реакциями [1, 2]. Значение РА для здравоохранения и общества в целом определяется его высокой распространенностью у лиц трудоспособного возраста, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом.

Распространенность РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2%. По данным официальной статистики, в России зарегистрировано около 200 тыс. пациентов с РА, в то время как, по данным Российского эпидемиологического исследования, РА страдает около 800 тыс. человек, что соответствует показателям, полученным в европейских исследованиях. Пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст — 40–45 лет.

РА вызывает стойкую потерю трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3–5 лет болезни и приводит к существенному сокращению продолжительности жизни за счет высокой частоты развития кардиоваскулярной патологии, тяжелых инфекций, онкологических заболеваний и характерных для РА осложнений, связанных с сис-

темным иммуновоспалительным процессом (ревматоидный васкулит, АА-амилоидоз, интерстициальная болезнь легких и др.) [3].

Основу лечения РА составляет медикаментозная противовоспалительная терапия, основанная на использовании широкого спектра препаратов, существенно различающихся по структуре, фармакологическим свойствам и механизмам действия. В XXI в. для лечения РА разработано несколько инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая моноклональные антитела и рекомбинантные белки, блокирующие активность ключевых провоспалительных цитокинов и/или патологическую активацию клеток иммунной системы, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании. Применение ГИБП позволило существенно повысить эффективность лечения и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе развития и прогрессирования РА. Однако кардинальное улучшение прогноза зависит не только от внедрения инновационных препаратов, но и от совершенствования стратегии фармакотерапии РА с использованием стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ).

Международная стратегия ведения пациентов с РА «Лечение до достижения цели» (Treat to target), согласно которой важнейшей целью терапии является достижение ремис-

сии или низкой активности заболевания и улучшение качества жизни (КЖ) пациентов, снижение риска преждевременной смертности, была внедрена в широкую клиническую практику [4, 5].

Практические алгоритмы лечения пациентов в рамках реализации этой стратегии представлены в российских клинических рекомендациях [6, 7]. Внедрение в клиническую практику новых эффективных лекарственных средств — ГИБП и ингибиторов «сигнальных молекул», — а также совершенствование стратегии лечения РА, направленной на достижение ремиссии, привели к кардинальному улучшению прогноза при этом заболевании [8–12].

Данные длительных проспективных исследований и национальных регистров свидетельствуют о том, что использование этой стратегии действительно приводит к снижению инвалидизации пациентов, риска потери трудоспособности, увеличению продолжительности и улучшению КЖ [13]. Сегодня все более пристальное внимание уделяется не только клиническим, лабораторным и инструментальным методам оценки эффективности терапии, но и необходимости применения единого критерия для определения состояния основных функций человека: физической, психологической и социальной, составляющих основу понятия КЖ [14, 15].

Являясь интегральной характеристикой различных сфер функционирования человека, КЖ основано на субъективном восприятии пациента и всегда связано со здоровьем. РА, будучи системным заболеванием, вызывает разнообразный спектр нарушений всех сфер жизнедеятельности организма, определяющих индивидуальный уровень КЖ больного. Боль в суставах и ограничение объема движений оказывают значительное влияние на физическую активность, работоспособность, повседневную деятельность больных, способность заниматься спортом, совершать покупки, принимать участие в общественной жизни и поддерживать нормальные взаимоотношения в семье. Ухудшение КЖ у больных РА связано не только с выраженным болевым синдромом, прогрессирующим снижением физических функций, ощущением слабости, скованности в суставах, но и с более частым развитием психологических нарушений по сравнению с лицами без артритов соответствующего пола и возраста [16].

Одна из проблем, стоящих перед ревматологами, — неудовлетворенность лечением тяжелых пациентов с РА и трудности такого лечения, когда не удается снизить активность заболевания, улучшить функциональное состояние и КЖ с помощью стандартных БПВП и глюкокортикоидов (ГК). До введения в клиническую практику ГИБП результаты многочисленных рандомизированных контролируемых испытаний и пострегистрационных наблюдений свидетельствовали о неуклонном прогрессировании функциональных нарушений у больных РА [17–21]. Позволило ли внедрение современной стратегии ведения больных РА с использованием ГИБП улучшить общие результаты лечения, функциональный статус и КЖ у ранее резистентных к стандартным препаратам пациентов в реальной клинической практике?

Цель исследования — оценить динамику КЖ у больных РА при инициации терапии ГИБП в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. В исследование включено 156 пациентов с РА из когорты участников многоцентрового россий-

ского исследования «ТЕРМИНАЛ-II», которым впервые инициирована терапия ГИБП. У всех пациентов сохранялась высокая активность заболевания, по крайней мере в течение последних 6 мес наблюдения, несмотря на продолжающееся лечение БПВП, НПВП и ГК или их комбинацией.

В работе принимали участие 25 ревматологических центров, оснащенных терминалами самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями. В зоне ожидания амбулаторного приема ревматолога пациент, при поддержке медсестры, после авторизации вводил в периферический терминал самооценки с сенсорным экраном ответы на вопросы клинических опросников (HAQ, EQ-5D, RAPID-3). Результаты автоматически передавались терминалом на сервер через Интернет, а затем — на компьютер врача и в базу данных регистра больных РА. Данные о социальном статусе, уровне образования, наличии инвалидности, клиническом осмотре и проводимой терапии вводились врачом в специально разработанную карту.

Активность заболевания оценивалась по индексам DAS28 [4], SDAI, CDAI и RAPID-3 [22]. Функциональное состояние изучали с помощью индекса HAQ [23–25], КЖ — по опроснику EQ-5D [26]. Эффективность терапии оценивалась через 6 и 12 мес после начала исследования по стандартным методикам.

Для статистической обработки данных использовали стандартный статистический пакет программ (SPSS 19.0). Количественные данные представлены в виде $M \pm \delta$, при отсутствии нормального распределения признака — в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей, качественные данные — в виде процентного отношения.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 156 больных РА, в том числе 79,6% женщин, средний возраст на момент начала терапии ГИБП составил $45,8 \pm 13,2$ года, длительность заболевания — $7,6 \pm 5,6$ года. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Более половины пациентов (58,0%) были с высшим и 42% — со средним образованием, преобладали работающие

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ($n = 156$)

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm \delta$	$45,8 \pm 13,2$
Длительность заболевания, годы, $M \pm \delta$	$7,6 \pm 5,6$
DAS28, $M \pm \delta$	$5,2 \pm 1,2$
SDAI, $M \pm \delta$	$39,5 \pm 16,4$
CDAI, $M \pm \delta$	$27,5 \pm 10,4$
Боль по ВАШ, мм, $M \pm \delta$	$52,2 \pm 24,8$
Общая оценка активности врачом, мм, $M \pm \delta$	$51,2 \pm 17,5$
HAQ, $M \pm \delta$	$1,88 [1,1; 2,4]$
HAQ $\leq 0,5$, %	1,2
RAPID-3, Me [25-й; 75-й перцентили]	15,0 [13,0; 19,0]
EQ-5D, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,60 [0,43; 0,69]
Внесуставные проявления, %	36,42

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Базисная терапия у больных РА до назначения ГИБП (n=156)

Препарат	n, (%)
МТ, мг/нед, в том числе:	100 (64,1)
≤15	68 (68,0)
>15	32 (32,0)
ЛЕФ 20 мг/сут	16 (10,3)
СУЛЬФ 150 мг/сут	10 (6,4)
АЗА 0,5 мг/кг/сут	3 (1,9)
Сандиммун 3 мг/кг/сут	1 (0,6)
ГХ 200 мг/сут	1 (0,6)
Комбинированная терапия	5 (3,2)

пациенты (52,5%); 18,5% больных находились на пенсии по возрасту, 4,9% продолжали учебу. 50% пациентов имели инвалидность: 35,8% – 3-й группы; 13,6% – 2-й группы; 0,6% – 1-й группы; у 46,9% больных инвалидности не было, от 3,1% больных данных не получено.

У 75,9% пациентов отмечалась позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и у 85,2% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Во всех случаях выявлена высокая активность заболевания: среднее значение DAS28 составляло $5,2 \pm 1,2$, SDAI – $39,5 \pm 16,4$, CDAI – $27,5 \pm 10,4$. У 36,4% больных наблюдались внесуставные проявления (ревматоидные узелки, ревматоидный васкулит, синдром Шёгрена, поражение глаз, полиневропатия).

Среднее значение индекса RAPID-3, отражающего активность заболевания по уровню боли, общего состояния здоровья и функционального статуса, составило $15,1 \pm 3,6$ балла. Только 1,2% пациентов имели хорошее функциональное состояние, сравнимое с популяционным контролем ($\text{Me HAQ} \leq 0,5$). В остальных случаях отмечались значительная функциональная недостаточность ($\text{Me HAQ } 1,88 [1,1; 2,4]$) и ухудшение КЖ ($\text{Me EQ-5D } 0,60 [0,43; 0,69]$). Трудности при ходьбе и самообслуживании испытывали 84,95 и 74,2% больных соответственно, не могли самостоятельно мыться и одеваться 4,3%, был прикован к постели 1,1%. Проблемы

в привычной повседневной деятельности (работа по дому, участие в делах семьи, досуг) наблюдались у 76,4% больных; были не в состоянии заниматься привычными делами 3,9%. Умеренная или сильная постоянная боль отмечалась у 98,7% пациентов, умеренная или сильная тревога и депрессия – у 75,3%. Эндопротезирование суставов ранее было проведено 5,6% больных, причем у 2,5% из них были оперированы 2 сустава и более.

Все пациенты до назначения ГИБП получали синтетические БПВП не менее 6 мес: 64,1% – МТ; 10,3% – лефлуноמיד (ЛЕФ); 6,4% – сульфасалазин (СУЛЬФ); 1,9% – азатиоприн (АЗА); по 0,6% – гидроксихлорохин (ГХ) и сандиммун. Врачи предпочитали назначать БПВП в виде монотерапии, редко применяли аминохинолиновые препараты и лишь в единичных случаях – комбинированную терапию МТ и ГХ или другими БПВП (табл. 2).

Среди БПВП чаще всего назначался МТ. Дозы МТ варьировались от 15 до 25 мг/нед: 68 (68,0%) больных получали <15 мг/нед, 32 (32,0%) – >15 мг/нед. Средняя доза МТ составила $16,0 \pm 3,7$ мг/нед. В связи с высокой активностью заболевания в 63 (40,4%) случаях использовались ГК. 50 больных принимали их внутрь в средней дозе $5,6 \pm 2,6$ мг/сут в пересчете на преднизолон; 9 (14,3%) пациентам внутрисуставно вводился дипроспан, 4 (6,4%) проводилась пульс-терапия.

Больные, получавшие ГК внутрь, не отличались от остальных по полу, возрасту и иммунологическим характеристикам (АЦЦП и РФ), однако имели значительно большую длительность заболевания, более высокую активность РА по DAS28, более выраженную функциональную недостаточность по индексу HAQ и более низкое КЖ по индексу EQ-5D (табл. 3).

Нуждались в приеме НПВП 70% больных. Чаще применялись умеренно селективные препараты – нимесулид (n=29) и мелоксикам (n=23). В связи с выраженным болевым синдромом 45 больных получали неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ): 33 – диклофенак или ацеклофенак, 12 – кетопрофен. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ2 принимали 16 больных: 8 – целекоксиб и 8 – эторикоксиб.

Выбор первого ГИБП проводился в соответствии с рекомендациями по их применению и с учетом наличия в конкретном регионе Российской Федерации. В качестве первых ГИБП ингибиторы ФНОα использовались у 112 (71,8%) пациентов; анти-В-клеточная терапия (ритук-

Таблица 3. Характеристика пациентов, получавших и не получавших пероральные ГК (n=156)

Показатель	Получали ГК (n=63)	Не получали ГК (n=93)	p
Женщины, n (%)	50 (79,4)	79 (79,8)	1,000
Средний возраст, годы, $M \pm \delta$	$47,9 \pm 12,4$	$44,5 \pm 13,6$	0,153
Средняя длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [5; 15]	5 [3; 8,75]	0,000
АЦЦП+, n (%)	46 (73)	68 (68,6)	0,805
РФ+, n (%)	42 (66,7)	67 (67,7)	0,002
DAS28, $M \pm \delta$	$5,6 \pm 1,0$	$4,8 \pm 1,2$	0,002
HAQ, $M \pm \delta$	$2,1 \pm 0,9$	$1,5 \pm 0,8$	0,000
EQ-5D, $M \pm \delta$	$0,55 \pm 0,2$	$0,60 \pm 0,2$	0,451
Средняя доза МТ, мг/нед, $M \pm \delta$	$17,0 \pm 4,1$	$15,4 \pm 3,4$	0,048

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

симаб, РТМ) — у 14 (9,0%); ингибитор рецепторов к интерлейкину 6 тоцилизумаб (ТЦЗ) — у 16 (10,3%); ингибитор ко-стимуляции лейкоцитов абатацепт (АБЦ) — у 14 (9,0%).

При выборе терапии принимали во внимание, что в регионах имелся значительно больший клинический опыт применения в качестве первого ГИБП ингибиторов ФНО α по сравнению с ГИБП с другими механизмами действия, хотя у пациентов, резистентных к МТ (и/или другим стандартным БПВП), все ГИБП обладают сходной эффективностью и переносимостью. Выбор пути введения ГИБП (внутривенно или подкожно, п/к) зависел от предпочтения пациента и особенностей структуры ревматологической службы в регионе (доступность консультации ревматолога, развитие сестринской помощи и центров терапии ГИБП). При наличии противопоказаний и плохой переносимости МТ (включая его п/к форму) и других БПВП проводилась монотерапия ГИБП. Препаратом выбора для монотерапии был ТЦЗ. При наличии противопоказаний для назначения ТЗЦ (или развитии нежелательных реакций) была возможна монотерапия другими ГИБП: адалимумабом (АДА), этанерцептом (ЭТЦ), цертолизумаба пэголом (ЦЗП) или АБЦ, которые официально зарегистрированы для монотерапии РА.

Из ингибиторов ФНО α большинство пациентов получали АДА (n=73), несколько реже назначались инфликсимаб (n=14), голимумаб (n=14), ЭТЦ (n=7), ЦЗП (n=4).

Выраженная функциональная недостаточность с высоким индексом НАQ (от 1,5 до 3,0 баллов) отмечалась у 37,9% больных, индекс КЖ EQ-5D варьировался от 0,38 до 0,68 балла в связи с трудностями выполнения действий в повседневной жизни, выраженным болевым синдромом, тревогой и депрессией.

Большинство больных предпочли п/к введение препаратов, наиболее часто назначался АДА в дозе 40 мг 2 раза в месяц. Длительность заболевания у пациентов, которые получали АДА, составила в среднем 7,6 $\pm$ 5,6 года; 56,2% больных были серопозитивными по РФ и 58,9% — по АЦЦП. Обращали на себя внимание выраженные нарушения функционального статуса (Ме НАQ 2,0 [1,3; 2,4]), существенно увеличивающие риск смерти у этой категории больных, а также высокие показатели активности заболевания по

Таблица 4. Характеристика больных РА, получавших АДА (n=73)

Показатель	Значение
Женщины/мужчины, n (%)	54 (74)/19 (26)
Длительность заболевания, годы, М $\pm$ δ	7,6 $\pm$ 5,6
РФ +, n (%)	41 (56,2)
АЦЦП +, n (%)	43 (58,9)
DAS28, М $\pm$ δ	5,2 $\pm$ 1,2
НАQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,3; 2,4]
RAPID-3, Ме [25-й; 75-й перцентили]	15,0 [12,3; 18,0]
EQ-5D, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,60 [0,36; 0,68]
МТ, мг/нед, М $\pm$ δ	16,1 $\pm$ 3,7
МТ, n (%):	
всего	54 (74)
$\leq$ 15 мг/нед	36 (66,7)
>15 мг/нед	18 (33,3)
Другие БПВП, n (%), в том числе:	7 (9,6)
АЗА	1 (1,4)
ЛЕФ	5 (6,8)
СУЛЬФ	1 (1,4)
ГК, мг/сут, М $\pm$ δ	4,96 $\pm$ 1,9

RAPID-3 (Ме 15,0 [12,3; 18,0]). При этом доза МТ у 66,7% больных была $\leq$ 15 мг/нед и только треть больных (33,3%) получала МТ в дозе от 15 до 25 мг/нед.

При сравнении пациентов с впервые инициированной терапией ингибиторами ФНО α и препаратами с другими механизмами действия, отмечены более высокие дозы МТ у больных, которым был назначен АБЦ, при этом они получали более низкие дозы ГК по сравнению с пациентами, которым проводилось лечение РТМ и ТЦЗ (табл. 5). Активность заболевания по DAS28 и индексу RAPID-3, а также КЖ по индексу EQ-5D при назначении разных ГИБП не

Таблица 5. Характеристика пациентов РА, получавших ингибиторы ФНО α , РТМ, ТЦЗ и АБЦ (n=156)

Показатель	Ингибиторы ФНО α	РТМ	ТЦЗ	АБЦ
Число больных, n (%)	112 (71,8)	14 (9,0)	16 (10,3)	14 (9,0)
МТ, мг/нед, М $\pm$ δ	16,0 $\pm$ 3,7	15,5 $\pm$ 3,7	15,0 $\pm$ 3,5	17,2 $\pm$ 4,4
ГК, мг/сут, М $\pm$ δ	5,5 $\pm$ 2,6	2,3 $\pm$ 1,7	5,6 $\pm$ 3,4	1,0 $\pm$ 0,0
DAS28, М $\pm$ δ	5,3 $\pm$ 1,1	5,4 $\pm$ 0,9	4,7 $\pm$ 1,3	4,7 $\pm$ 1,7
НАQ, М $\pm$ δ	1,8 $\pm$ 0,9	1,6 $\pm$ 0,8	1,6 $\pm$ 0,9	1,5 $\pm$ 0,9
RAPID-3, М $\pm$ δ	15,6 $\pm$ 4,2	15,3 $\pm$ 4,5	16,5 $\pm$ 4,8	12,0 $\pm$ 1,4
EQ-5D, М $\pm$ δ	0,56 $\pm$ 0,2	0,59 $\pm$ 0,2	0,55 $\pm$ 0,2	0,64 $\pm$ 0,2
Монотерапия ГИБП, n (%)	11 (9,8)	1 (7,1)	5 (31,3)	0
АЦЦП +, n (%)	75 (67)	12 (85,7)	14 (87,5)	10 (71,4)
РФ +, n (%)	72 (64,3)	13 (92,9)	13 (81,3)	8 (57,1)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 6. Динамика показателей активности, функционального состояния и КЖ за время наблюдения ($n=152$; $p<0,0001$; $M\pm\delta$)

Показатель	Исходно	Через 6 мес
DAS28	5,2 $\pm$ 1,2	3,7 $\pm$ 1,1
SDAI	34,6 $\pm$ 15,1	20,2 $\pm$ 10,9
CDAI	26,9 $\pm$ 11,5	16,5 $\pm$ 9,3
Боль по ВАШ, мм	51,9 $\pm$ 25,0	30,7 $\pm$ 19,6
Общая оценка активности врачом, мм	51,0 $\pm$ 17,6	29,6 $\pm$ 16,6
HAQ	1,7 $\pm$ 0,89	1,2 $\pm$ 0,9
EQ-5D	0,56 $\pm$ 0,2	0,73 $\pm$ 0,4
RAPID-3	15,1 $\pm$ 4,4	12,1 $\pm$ 3,5

различались. В группе больных, которым проводили терапию ТЦЗ без БПВП, оказалось 31,3% пациентов с плохой переносимостью БПВП, преимущественно МТ.

После 6 мес терапии ГИБП 4 пациента выбыли из исследования (пропустили 2-й визит по семейным обстоятельствам), и дальнейшая оценка проводилась у 152 пациентов. По всем индексам (DAS28, SDAI, CDAI, RAPID-3) после 6 мес терапии было достигнуто статистически значимое уменьшение активности заболевания и боли, улучшение функционального состояния и КЖ ($p<0,0001$; табл. 6). Пациенты продолжали получать МТ, его доза по сравнению с исходной практически не изменилась. В начале исследования она составляла в среднем 15,7 $\pm$ 3,8 мг/нед, в конце — 15,7 $\pm$ 3,7 мг/нед. В связи со снижением активности воспаления удалось уменьшить дозу ГК с 5,8 $\pm$ 2,5 до 5,1 $\pm$ 2,6 мг/сут ($p=0,020$), а также число больных, нуждающихся в применении НПВП (с 72,4 до 63,8%).

После 6 мес терапии ремиссии и низкой активности заболевания по DAS28 удалось достичь у 38,1% больных, по SDAI — у 16,5% и по CDAI — у 20%.

Индексы активности, которые используются для оценки эффективности терапии и характеристики ремиссии при РА, позволяют учитывать клинические и лабораторные признаки воспаления, но не выраженность воспалительных изменений синовиальной оболочки и внутренних органов, а также вклад «аутоиммунного» компонента патогенеза РА [27, 28]. Важной составляющей этих индексов является субъективный и недостаточно стандартизированный показатель «общая оценка пациента» (patient global assessment, PGA). В то же время у трети пациентов с РА при отсутствии болезненных и припухших суставов и нормальных значениях лабораторных маркеров воспаления (СРБ и СОЭ) сохраняется высокий показатель PGA [29]. Полагают, что несоответствие между PGA и другими компонентами индексов активности связано в большей степени с психологическими особенностями пациентов, социальными и демографическими факторами, а также с коморбидностью [30]. Очевидно, что оптимальное ведение этих пациентов, направленное на достижение ремиссии, должно основываться не столько на интенсификации противовоспалительной терапии, сколько на подборе адекватной анальгезии, физиотерапии и реабилитации, коррекции

психологических нарушений. При оценке функционального состояния после 6 мес терапии ГИБП у большинства больных РА наблюдалось существенное улучшение выполнения повседневных действий: 20% улучшение по индексу HAQ ($-0,22\leq\Delta\text{HAQ}\leq-0,36$ балла) отмечено в 59,4% случаев; 50% ($-0,36<\Delta\text{HAQ}<-0,80$ балла) — в 46,9%; 70% ($\Delta\text{HAQ}\geq-0,80$ балла) — в 28,7%, а популяционная норма функционального состояния ($\text{HAQ}\leq 0,5$) сохранялась у 27,3% больных.

Улучшение КЖ наблюдалось у 2/3 больных: 30% улучшение ($0,10\leq\Delta\text{EQ-5D}\leq 0,24$ балла) — у 58,3%; 50% ($0,24<\Delta\text{EQ-5D}<0,31$ балла) — у 29,5%; 70% ($\Delta\text{EQ-5D}\geq 0,31$ балла) — у 23,7%.

Через 6 мес у 7 (4,6%) больных была полностью отменена терапия ГК, у 8 (5,3%) снижена их доза, 13 (8,6%) полностью отказались от приема НПВП.

Тем не менее по самооценке пациентов с учетом трех параметров (выполнение действий в повседневной жизни, интенсивность боли и общая оценка состояния здоровья с учетом влияния РА на все процессы жизнедеятельности) показатели эффективности терапии оказались значительно хуже. Так, индекс RAPID-3 через 6 мес оставался высоким (≥ 12 баллов) в 45,9% случаев, а частота полной ремиссии или низкой активности заболевания составляла всего 3%. Это могло быть связано с тем, что у ряда пациентов сохранялись болевой синдром, состояние депрессии и тревоги, а ожидания их в связи с назначением высокотехнологичных методов лечения оказались завышенными. Эти данные согласуются с результатами регрессионного анализа, который показал, что максимальная выраженность боли у больных РА ассоциирована не только с факторами, характеризующими РА (высокая активность по DAS28, уровень СРБ, выраженность суставной деструкции, степень функциональных ограничений, длительность РА и меньшая длительность приема ГК), но и с сохраняющимися депрессивными эпизодами и исходным наличием когнитивных нарушений. Сами по себе депрессивные эпизоды в рамках рекуррентной депрессии являются значимыми факторами хронизации боли у пациентов с РА. Поэтому своевременная эффективная терапия депрессии, подобранная с учетом ее структуры и личностных особенностей больного, может привести к стойкому уменьшению выраженности боли при РА [31]. Этот компонент терапии должен учитываться при комплексном лечении больных РА, получающих ГИБП.

Выводы. Таким образом, современная терапия ГИБП оказалась высокоэффективной у больных РА с неадекватным ответом на БПВП в реальной клинической практике. После 6 мес терапии у 2/3 тяжелых пациентов удалось снизить активность заболевания, улучшить функциональное состояние и КЖ, связанное со здоровьем. Для улучшения результатов терапии ГИБП в реальной клинической практике необходимо проведение дальнейших исследований, в том числе посвященных дополнительной коррекции депрессивных расстройств и когнитивных нарушений у больных РА.

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

Благодарности

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331.]
2. Насонов ЕЛ. Ритуксимаб. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 200-21. [Nasonov EL. Rituximab. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 200-21.]
3. Насонов ЕЛ, редактор. Достижения ревматологии в начале XXI века (к 60-летию Института ревматологии имени В.А. Насоновой). Москва: ИМА-ПРЕСС; 2018. 144 с. [Nasonov EL, editor. *Dostizheniya revmatologii v nachale XXI veka (k 60-letiyu Instituta revmatologii imeni V.A. Nasonovoi)* [Achievements of rheumatology in the early XXI century (to the 60th anniversary of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology)]. Moscow: IMA-PRESS; 2018. 144 p.]
4. Амирджанова ВН, Кайгородцева ЕЮ, Савенкова НА, Насонов ЕЛ. Качество жизни как критерий эффективности терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными препаратами: результаты международных и российских исследований. Научно-практическая ревматология. 2009;47(2):54-66. [Amirdzhanova VN, Kaigorodtseva EYu, Savenkova NA, Nasonov EL. Quality of life as a criterion of disease modifying anti-rheumatic drug and biological agents therapy efficacy: results of international and Russian studies. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(2):54-66. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2009-460
5. Амирджанова ВН, Лукина ГВ, Насонов ЕЛ. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих анти-В-клеточную терапию (результаты международных исследований и данных Российского регистра). Научно-практическая ревматология. 2009;47(1S):73-9. [Amirdzhanova VN, Lukina GV, Nasonov EL. Quality of life of patients with rheumatoid arthritis receiving anti-B-cell therapy (results of international studies and data of the Russian register). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1S):73-9. (In Russ.).]
6. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.
7. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.]
8. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. Терапевтический архив. 2019;(5): 4-7. [Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved problems. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;(5):4-7. (In Russ.).]
9. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1360-1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103.
10. 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.
11. Van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis – are we there yet? *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Mar;15(3):180-186. doi: 10.1038/s41584-019-0170-5.
12. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2338-2348. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5.
13. Ajeganova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017 Oct;9(10):249-262. doi: 10.1177/1759720X17720366. Epub 2017 Aug 2.
14. Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ. Методология оценки качества жизни в практике ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2003;41(2):72-6. [Amirdzhanova VN, Koylubaeva GM. Quality of life assessment methodology in practice of rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(2):72-6. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2003-773
15. Эрдес Ш, Фоломеева ОМ, Амирджанова ВН. Проблемы ревматических заболеваний в России с позиций общества и пациента. Вестник РАМН. 2003;(7):11-4. [Erdes Sh, Folomeeva OM, Amirdzhanova VN. Problems of rheumatic diseases in Russia from the standpoint of society and the patient. *Vestnik RAMN*. 2003;(7):11-4. (In Russ.).]
16. Амирджанова ВН. Шкалы боли и HAQ в оценке пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2006;44(2):60-5. [Amirdzhanova VN. Pain and HAQ scales in evaluation of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(2):60-5. (In Russ.).]
17. Насонов ЕЛ. Перспективы развития ревматологии в XXI веке. Русский медицинский журнал. 2001;(23):1031-2. [Nasonov EL. Prospects for the development of rheumatology in the XXI century. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2001;(23):1031-2. (In Russ.).]
18. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. Русский медицинский журнал. 2006;(8):573-7. [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis: the current state of the problem. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2006;(8):573-7. (In Russ.).]
19. Насонова ВА. Ревматология: взгляд в XXI век. Вестник РАМН. 2003;(7):3-6. [Nasonova VA. Rheumatology: a look into the XXI century. *Vestnik RAMN*. 2003;(7):3-6. (In Russ.).]
20. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
21. Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Биологическая терапия в ревматологии. 2-е изд. Москва: Практическая медицина; 2009. 301 с. [Sigidin YaA, Lukina GV. *Biologicheskaya terapiya v revmatologii* [Biological therapy in rheumatology]. 2nd ed. Moscow: *Prakticheskaya meditsina*; 2009. 301 p.]
22. Старкова АС, Амирджанова ВН. Валидация русскоязычной версии Routine assessment of patient index data 3 (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
23. Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ, Горячев ДВ и др. Валидация русско-язычной версии НАQ. Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):59-65. [Amirdzhanova VN, Koylubaeva GM, Goryachev DV, et al. Validation of the russian version of the NAQ. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):59-65. (In Russ.)].
24. Амирджанова ВН. Минимально-значимые клинические изменения показателей качества жизни и оценка эффективности терапии больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2007;45(5):93-9. [Amirdzhanova VN. Therapy efficacy assessment in patients with rheumatoid arthritis by quality of life measures. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(5):93-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-28
25. Амирджанова ВН. Ревматоидный артрит с позиций оценки качества жизни больных. Терапевтический архив. 2007;79(5):9-15. [Amirdzhanova VN. Rheumatoid arthritis from the standpoint of assessing the quality of life of patients. *Terapevticheskii arkhiv*. 2007;79(5):9-15. (In Russ.)].
26. 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
27. Олюнин ЮА. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. Современная ревматология. 2014;8(2):15-20. [Olyunin YuA. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis: recommendations and practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):15-20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-15-20
28. Gaujoux-Viala C, Mouderde G, Baillet A, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine*. 2012 Mar;79(2):149-55. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.04.008. Epub 2011 Jun 15.
29. Ferreira RJO, Dougados M, Kirwan JR, et al. Drivers of patient global assessment in patients with rheumatoid arthritis who are close to remission: an analysis of 1588 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1; 56(9):1573-1578. doi: 10.1093/rheumatology/kex211.
30. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2016 Oct 28;18(1):251.
31. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ и др. Хроническая боль и депрессия у больных ревматоидным артритом: результаты пятилетнего наблюдения. Терапевтический архив. 2019;(5):8-18. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Vel'tishchev DYU, et al. Chronic pain and depression in patients with rheumatoid arthritis: results of five-year follow-up. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;(5):8-18. (In Russ.)].

Поступила 10.06.2019

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 субпопуляционного состава дендритных клеток у больных ревматоидным артритом

Королев М.А., Курочкина Ю.Д., Баншикова Н.Е., Акимова А.А., Омельченко В.О., Лetyагина Е.А.,
Суровцева М.А., Лыков А.П., Повешенко О.В.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
(НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия
630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний. Дендритные клетки (ДК) играют важную роль в патогенезе РА как основные антиген-презентирующие клетки. Выделяют две основные популяции ДК: миелоидные (мДК) и плазмоцитоподобные (пДК). Также важную роль в патогенезе РА играют В-клетки как клетки-антителопродуценты. Доказано, что вероятность достижения низкой активности и клинико-лабораторной ремиссии максимальна в самом раннем периоде заболевания и у тех пациентов, которым базисные противовоспалительные препараты (БПВП) ранее не назначали. В связи с этим необходима разработка дополнительных критериев, а также биомаркеров раннего РА.

Цель исследования — изучить субпопуляционный состав ДК у больных РА на ранних стадиях заболевания.

Пациенты и методы. В исследование включено 60 пациентов с РА, соответствующих критериям ACR/EULAR 2010 г. и ACR 1987 г. Пациенты с РА были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли больные с ранним РА (длительность заболевания не более 1 года, $n=30$), во 2-ю — с развернутым РА ($n=30$). Контрольную группу составили 30 пациентов с остеоартритом (ОА), соответствующих критериям ACR. Всем пациентам с РА проводили терапию БПВП. Пациенты с ранним РА ранее не получали БПВП, после включения в исследование им был назначен метотрексат 15–20 мг/нед. Пациенты с развернутым РА получали метотрексат по 15–25 мг/нед ($n=24$), сульфасалазин 2 г/сут ($n=5$) или лефлуномид 20 мг/сут ($n=1$).

На первом этапе проведено исследование уровня различных субпопуляций ДК, а также В-лимфоцитов у пациентов с ранней стадией РА до начала терапии, а также у пациентов с развернутым РА и в контрольной группе. На следующем этапе была изучена динамика субпопуляционного состава ДК и В-лимфоцитов на фоне терапии.

Результаты и обсуждение. Охарактеризованы субпопуляции ДК периферической крови при раннем РА. Показано, что у пациентов с ранним РА, в отличие от пациентов с развернутым РА и остеоартритом (ОА), наблюдается доминирование субпопуляции мДК. Кроме того, пациенты с РА характеризуются высоким уровнем В-лимфоцитов. Отмечено отсутствие значимых различий в уровне пДК между пациентами с РА и ОА, также выявлена обратная связь между относительным содержанием пДК в периферической крови и активностью заболевания, что подтверждает иммуносупрессивную роль пДК в патогенезе РА. Установлено значимое снижение содержания мДК и В-лимфоцитов на фоне терапии БПВП до уровня здоровых доноров.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об увеличении числа мДК и В-лимфоцитов у пациентов с ранним РА в отличие от пациентов с ОА. Кроме того, изменение количества мДК и В-клеток на фоне терапии ассоциировано с динамикой активности заболевания и позволяет предположить, что мДК являются мишенью для воздействия БПВП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ранний ревматоидный артрит; дендритные клетки.

Контакты: Максим Александрович Королев; kormax@bk.ru

Для ссылки: Королев МА, Курочкина ЮД, Баншикова НЕ и др. Особенности субпопуляционного состава дендритных клеток у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2019;13(3):39–44.

Features of the subpopulation composition of dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis

Korolev M.A., Kurochkina Yu.D., Banshchikova N.E., Akimova A.A., Omelchenko V.O., Letyagina E.A., Surovtseva M.A., Lykov A.P., Poveshchenko O.V.

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch, Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
2, Timakov St., Novosibirsk 630117

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common rheumatic diseases. Dendritic cells (DCs) as the main antigen-presenting cells play an important role in the pathogenesis of RA. There are two major DC populations: myeloid and plasmacytoid DCs (mDCs and pDCs). B cells as antibody-producing cells also play an important role in the pathogenesis of RA. The probability of achieving low disease activity and clinical and laboratory remission has been proven to be maximal in the very early period of the disease and in the patients who have not been previously prescribed disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). In this connection, it is necessary to elaborate additional criteria and biomarkers for early RA.

Objective: to investigate the subpopulation composition of DCs in patients with early-stage RA.

Patients and methods. The investigation enrolled 60 patients with RA who met the 2010 ACR/EULAR and the 1987 ACR criteria. The patients with RA were divided into two groups: 1) 30 patients with early RA (the disease duration was not more than 1 year); 2) 30 patients with advanced RA. A control group consisted of 30 patients with osteoarthritis (OA) who met the ACR criteria. All the patients with RA were treated with DMARDs. The patients with early RA had not previously received DMARDs; after being included in the study, they were prescribed methotrexate 15–20 mg/week. The patients with advanced RA took methotrexate 15–25 mg/week ($n=24$), sulfasalazine 2 g/day ($n=5$), or leflunomide 20 mg/day ($n=1$).

At the first stage, the levels of different subpopulations of DCs and B lymphocytes were studied in the patients with early RA before initiation of therapy and in those with advanced RA and in the control persons. At the following stage, the time course of changes was investigated in the subpopulation composition of DCs and B lymphocytes during therapy.

Results and discussion. The subpopulations of peripheral blood DCs in early RA were characterized. A subpopulation of mDCs was shown to dominate in the patients with early RA versus those with advanced RA or osteoarthritis (OA). In addition, the patients with RA showed a high B lymphocyte level. It was noted that there was no significant differences in the level of pDCs between RA and OA patients and there was an inverse relationship between the relative peripheral blood level of pDC and disease activity, which confirms the immunosuppressive role of pDCs in the pathogenesis of RA. The levels of mDCs and B lymphocytes during DMARD therapy were ascertained to significantly decrease to those seen in healthy donors.

Conclusion. Thus, the findings suggest that the number of mDCs and B lymphocytes increases in patients with early RA, unlike those with OA. In addition, the change in the number of mDCs and B cells during therapy is associated with the dynamics of disease activity and may suppose that mDCs are a target for the action of DMARDs.

Keywords: rheumatoid arthritis; early rheumatoid arthritis; dendritic cells.

Contact: Maksim Aleksandrovich Korolev; kormax@bk.ru

For reference: Korolev MA, Kurochkina YuD, Banshchikova NE, et al. Features of the subpopulation composition of dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(3):39–44.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-39-44

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и приводящее к инвалидизации [1, 2]. РА занимает одно из ведущих мест среди ревматических болезней. Частота данной патологии в популяции составляет 0,5–1% [3, 4]. Важная роль в патогенезе РА отводится дендритным клеткам (ДК) как основным клеткам, участвующим в презентации антигенов и инициации иммунного ответа. ДК представлены гетерогенной популяцией клеток, которые различаются рядом признаков — локализацией, происхождением и функциями. Циркулирующие ДК разделяют на две популяции — миелоидные (мДК) и плазмацитоидные (пДК). Так, ДК с поверхностным фенотипом CD11c + CD123low имеют моноцитарное происхождение и их относят к мДК, в то время как клетки с фенотипом CD11c - CD123hi морфологически подобны плазматическим клеткам и обозначаются как пДК. мДК имеют мощный потенциал для захвата и презентации антигенов, что позволяет им эффективно стимулировать Т-клетки. пДК обладают уникальным свойством продуцировать большое количество интерферона α/β при воздействии на них вирусных компонентов. Считается, что мДК участвуют в инициации иммунного воспаления, в то время как пДК поддерживают иммунологическую толерантность. Таким образом, ДК являются начальным звеном патогенеза РА.

Не менее существенное значение в патогенезе РА имеют В-лимфоциты. Роль В-клеток при аутоиммунной патологии может заключаться в антигенной презентации, продукции аутоантител и цитокинов. Участие В-клеток в развитии РА подтверждается продукцией аутоантител при РА и наличием в синовиальной оболочке В-клеток различной степени зрелости.

Доказано, что вероятность достижения низкой активности и клинико-лабораторной ремиссии максимальна в самом раннем периоде заболевания и у пациентов, кото-

рым противовоспалительная терапия ранее не проводилась [5]. Считается, что в этот период эффективное лечение может существенно изменить течение болезни в целом и значительно улучшить ее отдаленный прогноз. Этот благоприятный период нередко называют «окном возможностей». Актуальной задачей является разработка дополнительных критериев и поиск высокоинформативных биомаркеров раннего РА.

Цель исследования — изучить субпопуляционный состав ДК у больных РА на ранних стадиях заболевания.

Пациенты и методы. Характеристика групп пациентов. В исследование включено 60 пациентов с РА, соответствующих критериям ACR/EULAR 2010 г. [6] и ACR 1987 г. [7]. Пациенты с РА были разделены на две группы (табл. 1). В 1-ю группу вошли больные с ранним РА (длительность заболевания не более 1 года, $n=30$), во 2-ю — с развернутым РА ($n=30$). Контрольную группу составили 30 больных остеоартритом (ОА), соответствующих критериям ACR. Пациенты контрольной группы были сопоставимы по полу и возрасту с больными РА. Анализы крови и все иммунологические исследования проводились после подписания информированного согласия.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Всем пациентам с РА проводили терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Пациенты с ранним РА ранее не получали БПВП, после включения в исследование им был назначен метотрексат в дозе 15–20 мг/нед. Пациенты с развернутым РА получали метотрексат по 15–25 мг/нед ($n=24$), сульфасалазин 2 г/сут ($n=5$) или лефлуномид 20 мг/сут ($n=1$).

Фенотипирование ДК периферической крови. Мононуклеарные клетки периферической крови (МНК) выделяли на градиенте плотности фиколла («Панэко», Россия) $\rho=1,078$ г/л центрифугированием в течение 20 мин при 3000 об/мин.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	58 [49; 69]	61 [56; 67]	60 [54; 64]
Женщины, n (%)	24 (80)	30 (100)	20 (66,6)
Мужчины, n (%)	6 (20)	0	10 (34,4)
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [5; 12]	26 [18; 65]	30 [15; 150]
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,27 [3,57; 5,25]	4,4 [3,6; 3,9]	—
Серопозитивность, n (%): по АЦПП по РФ	25 (83,3) 18 (60)	20 (66,6) 15 (50)	— —
Рентгенологическая стадия РА по Штейнбрökerу, n (%): I II	20 (66,6) 10 (33,4)	30 (100)	—
Рентгенологическая стадия ОА по Келлгрену—Лоуренсу, n (%): II III			20 (66,6) 10 (34,4)

Далее собирали интерфазное кольцо и трижды отмывали забуференным физиологическим раствором (ЗФР) в течение 5 мин при 1500 об/мин, осадок ресуспендировали в 1 мл ЗФР, подсчитывали количество выделенных клеток. Относительное количество и фенотип В-лимфоцитов и ДК периферической крови (мДК и пДК) оценивали в общем пуле МНК по прямому и боковому светорассеиванию на проточном цитофлуориметре BDCAntoII (BDBiosciences, США) с использованием моноклональных антител согласно инструкции производителя. Пул мДК и пДК выделяли из общего гейта (10 000 событий) с применением негативной селекции по линейным маркерам CD3, CD14, CD19 (Сорбент™, Россия) и CD123, а также по позитивной селекции по маркерам HLA-DR, CD11c, CD123 (BDBiosciences, США), фенотип клеток CD3-CD14CD19-HLA-DR+CD11c+CD123-соответствовал мДК, а CD3-CD14+CD19-HLA-DR+CD11c-CD123+ отнесен к пДК. 50 мкл МНК (106 клеток/мл) инкубировали с 5 мкл моноклональных антител, конъюгированных с флуорохромом (HLA-DR-Per-CP-5.5, CD3-FITC, CD14-PE, CD11c-PE-Cy-7, CD19-PE, CD123-APC) в течение 15 мин при комнатной температуре в темноте, отмывали и к осадку добавляли 0,5 мл лизирующего буфера (BDFACSLysingSolution, BDBiosciences, США), далее анализировали пробы на проточном цитофлуориметре. Для оценки субпопуляции В-лимфоцитов МНК выделяли, как описано выше, далее использовали анти-CD19-моноклональные антитела, меченные фикоэритрином (BDBiosciences, США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. Для подавляющего большинства значений при применении метода Колмогорова—Смирнова выявлены отклонения от нормального распределения, в связи с чем для статистического анализа использовались непараметрические методы. Значимость оценивали по критерию Вилкоксона для парных выборок, а также по критерию Манна—Уитни для непарных выборок, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с помощью непараметрического критерия Спирмена (r).

Результаты. На первом этапе работы было проведено исследование уровня различных субпопуляций ДК, а также

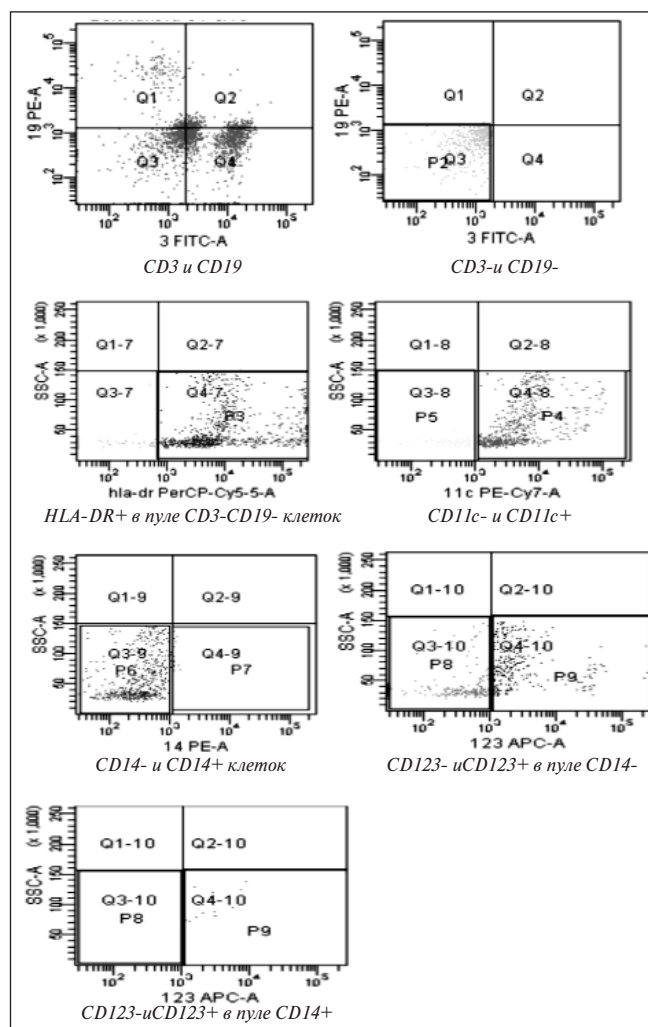


Рис. 1. Схема гейтирования ДК

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Субпопуляции дендритных клеток, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Тип клеток	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
мДК:			
абсолютное количество, 1×10^6	2,4 [1,2; 3,5]	2,09 [0,6; 3,8]	1,3 [0,75; 2,5]*
относительное количество, %	35,6 [17,8; 51,9]	33,8 [19,8; 46,2]	25,3 [13,7; 36]*
пДК:			
абсолютное количество, 1×10^6	0,009 [0,004; 0,002]	0,002 [0,002; 0,01]	0,007 [0,005; 0,03]
относительное количество, %	0,1 [0,1; 0,25]	0,3 [0,1; 1,0]	0,1 [0,1; 5]
В-лимфоциты:			
абсолютное количество, 1×10^6	0,48 [0,18; 1,04]	0,38 [0,09; 0,98]	0,16 [0,09; 0,39]*
относительное количество, %	6,1 [2,5; 11,6]	5,9 [2,3; 8,5]	3 [1,8; 6,7]*

* — значимые различия между 1-й и контрольной группами пациентов.

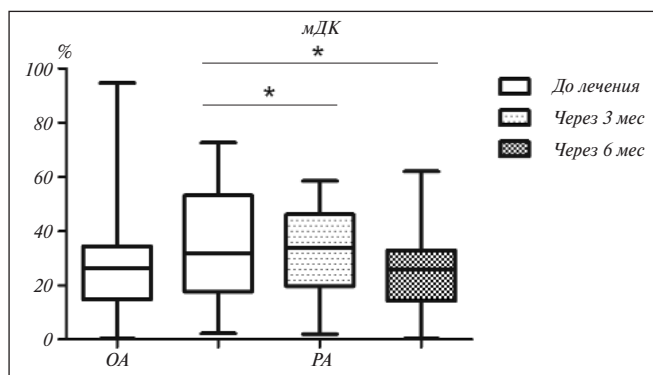
Рис. 2. Изменение субпопуляционного состава ДК после 3 и 6 мес лечения БПВП ($n=30$ во всех случаях). Данные представлены в виде медианы (горизонтальная линия), диапазона минимальных и максимальных значений, а также интерквартильного диапазона. * — значимые различия

Таблица 3. Динамика субпопуляций ДК у пациентов с развернутым РА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Тип клеток	Исходно ($n=30$)	Через 6 мес ($n=30$)
мДК, %	33,8 [19,8; 46,2]	29,7 [17,05; 39,9]
пДК, %	0,3 [0,1; 1,0]	0,2 [0,05; 0,45]

В-лимфоцитов у пациентов с ранней стадией РА до начала терапии, а также у пациентов с развернутым РА и в контрольной группе (схема гейтирования представлена на рис. 1).

Относительное количество и фенотип ДК периферической крови оценивали по прямому и боковому светорассеиванию на проточном цитофлуориметре. В табл. 2 представлены данные о содержании ДК периферической крови у пациентов различных групп в начале исследования.

Пациенты с РА значимо отличались от контроля по относительному содержанию мДК, причем большее количество мДК было выявлено у пациентов с ранним РА. Бóльшее количество субпопуляции мДК может быть связано с участием этих клеток в презентации аутоантигенов и поддержании аутоиммунного воспаления.

Как видно из табл. 2, у пациентов с РА в целом по сравнению с больными ОА отмечается повышенное содержание В-лимфоцитов, причем, как и ДК, данная популяция более многочисленна у больных с ранним РА. Выявленные особенности подтверждают важную роль В-лимфоцитов в па-

тогенезе РА как основных клеток-антителопродуцентов.

Через 6 мес наблюдения у пациентов с ранним РА произошло снижение медианы индекса DAS28 с 4,27 [3,57; 4,2] до 3,0 [2,6; 3,7] ($p=0,05$). У пациентов 2-й группы с развернутым РА положительная динамика была менее выражена (соответственно 4,4 [3,6; 3,9] и 4,0 [3,5; 4,0]).

На следующем этапе работы была изучена динамика субпопуляционного состава ДК и В-лимфоцитов на фоне терапии.

Как видно из рис. 2, пациенты с ранним РА (1-я группа) до начала приема БПВП характеризовались более высоким содержанием мДК в периферической крови по сравнению с контролем (35,6 и 25,3% соответственно). Через 3 мес после начала лечения отмечалось значимое уменьшение количества мДК, а через 6 мес оно снизилось до уровня контроля, что ассоциировалось с уменьшением активности заболевания. При этом содержание пДК у больных с ранним РА на фоне лечения оставалось неизменным и сопоставимым с таковым у пациентов с ОА, что свидетельствует о меньшей

вовлеченности этой субпопуляции в патогенез РА. Кроме того, выявлена достоверная обратная корреляция между уровнем пДК и активностью заболевания до начала терапии ($r=-0,5$, $p=0,02$, $n=30$), что подтверждает имеющиеся данные о преимущественной роли пДК в поддержании иммунологической толерантности к аутоантигенам, а не аутоиммунного воспаления, в отличие от мДК.

Анализ субпопуляционного состава ДК у пациентов с развернутым РА не выявил значимых изменений после 6 мес наблюдения (табл. 3).

Также нами было оценено изменение количества В-лимфоцитов после начала терапии у пациентов 1-й группы с ранним РА. Как видно из рис. 3, на фоне терапии через 3 и 6 мес отмечается значимое уменьшение количества В-клеток у пациентов с ранним РА до уровня контрольной группы.

Также нами было оценено изменение количества В-лимфоцитов после начала терапии у пациентов 1-й группы с ранним РА. Как видно из рис. 3, на фоне терапии через 3 и 6 мес отмечается значимое уменьшение количества В-клеток у пациентов с ранним РА до уровня контрольной группы.

Обсуждение. В настоящей работе охарактеризован субпопуляционный состав ДК и В-лимфоцитов у пациентов с ранним РА. Большинство существующих исследований посвящено изучению субпопуляций ДК при различных аутоиммунных заболеваниях, в частности при РА на развернутой, но не на ранней стадии. Рядом авторов показано, что у больных РА наблюдается снижение уровня как пДК, так и мДК [8, 9]. Согласно нашим данным, уровень пДК у больных РА соответствует среднестатистическим показателям.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

телям и составляет около 0,1%. При этом нами выявлено повышенное содержание мДК по сравнению с результатами, полученными другими авторами [8]. Установленные различия могут быть обусловлены включением в исследование пациентов с ранним РА, ранее не получавших БПВП, и с высокой активностью заболевания. Отмеченное нами уменьшение количества мДК на фоне лечения до уровня контроля свидетельствует о доминировании этой популяции клеток именно при раннем РА. Кроме того, наши результаты подтверждают данные литературы о большей вовлеченности мДК в патогенез РА как клеток, обеспечивающих более эффективную презентацию антигена [10]. Более того, показано, что присутствующие в синовиальной оболочке пДК обладают толерогенными свойствами, предотвращая активацию наивных Т-клеток [11]. Подтверждением этого служит выявленная нами обратная корреляция между относительным содержанием пДК и активностью заболевания. Также уменьшение количества мДК при раннем РА при отсутствии значимых изменений при развернутом РА свидетельствует о большей эффективности терапии именно на ранней стадии заболевания, в период так называемого окна возможностей.

Установленные в нашей работе высокий уровень В-лимфоцитов у пациентов с ранним РА и снижение относительного содержания этих клеток на фоне терапии подтверждают участие В-лимфоцитов в патогенезе РА, а также позволяют использовать их в качестве биомаркера раннего РА [12, 13]. D.M. Gerlag и соавт. [14] у пациентов с высоким риском развития артрита изучали уровень В-лимфоцитов до начала терапии, а также после однократного введения 1000 мг ритуксимаба. Через 4 нед после терапии отмечалось значимое снижение уровня В-лимфоцитов. Авторы рассматривают повышенное содержание В-лимфоцитов у пациентов с высоким титром антител к циклическому цитруллинированному пептиду в качестве биомаркера раннего РА. Наши данные полностью согласуются с результатами, полученными

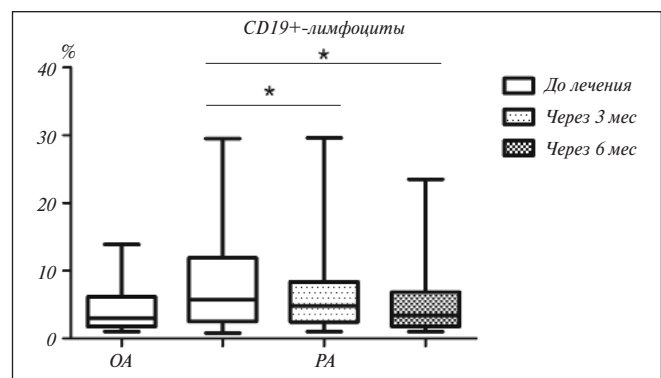


Рис. 3. Изменение количества В-лимфоцитов у пациентов 1-й группы на фоне лечения. Данные представлены в виде медианы, диапазона минимальных и максимальных значений и интерквартильного диапазона. * — значимые различия

ми D.M. Gerlag и соавт. [14], и подтверждают важную роль В-лимфоцитов в дебюте заболевания, но в то же время дополнены анализом субпопуляционного состава ДК как потенциального биомаркера раннего РА. Кроме того, Ю.Д. Курочкина и соавт. [15] в предыдущих работах продемонстрировали влияние терапии противоревматическими препаратами на свойства ДК, что позволяет использовать оценку субпопуляций ДК как маркер эффективности противоспалительной терапии.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о большей численности субпопуляции мДК и В-лимфоцитов у пациентов с ранним РА по сравнению с пациентами с ОА. Изменение количества мДК и В-клеток на фоне терапии ассоциировано с активностью заболевания и позволяет предположить, что мДК являются мишенью для БПВП. В целом описанные результаты подтверждают вовлеченность мДК и В-лимфоцитов в патогенез РА и позволяют рассматривать эти клетки в качестве биомаркеров раннего РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL. *Revmatoidnyi artrit* [Rheumatoid arthritis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331.]
2. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009 Feb 21;373(9664):659–72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60008-8. Epub 2009 Jan 20.
3. O'Dell JR. Rheumatoid arthritis. In: Arend WP, Armitage JO, Clemmons DR, et al, editors. *Goldman's Cecil Medicine*. New York: Elsevier; 2012. P. 1681–9.
4. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017 Feb 21;46(2):183–196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006.
5. Finckh A. Early inflammatory arthritis versus rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 Mar;21(2):118–23. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283235ac4.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580–8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
7. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315–24.
8. Jongbloed SL, Lebre MC, Fraser AR, et al. Enumeration and phenotypical analysis of distinct dendritic cell subsets in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R15.
9. Maraskovsky E, Daro E, Roux E, et al. In vivo generation of human dendritic cell subsets by Flt3 ligand. *Blood*. 2000 Aug 1;96(3):878–84.
10. Collin M, Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology*. 2018 May;154(1):3–20. doi: 10.1111/imm.12888. Epub 2018 Feb 27.
11. Jongbloed SL, Benson RA, Nickdel MB, et al. Plasmacytoid dendritic cells regulate breach of self-tolerance in autoimmune arthritis. *J Immunol*. 2009 Jan 15;182(2):963–8.
12. Corsiero E, Bombardieri M, Carlotti E, et al. Single cell cloning and recombinant monoclonal antibodies generation from RA synovial B cells reveal frequent targeting of citrullinated histones of NETs. *Ann Rheum Dis*. 2016 Oct;75(10):1866–75. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208356. Epub 2015 Dec 9.
13. Pitzalis C, Jones GW, Bombardieri M, Jones SA. Ectopic lymphoid-like structures in infection, cancer and autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2014 Jul;14(7):447–62. doi: 10.1038/nri3700. Epub 2014 Jun 20.
14. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, et al. Effects of B-cell directed therapy on the pre-clinical stage of rheumatoid arthritis: the

PRAIRI study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Feb; 78(2):179-185. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212763. Epub 2018 Dec 1.

15. Курочкина ЮД, Тихонова МА, Тыринова ТВ и др. Характеристика дендрит-

ных клеток у больных ревматоидным артритом с различным типом медикаментозной терапии. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(4):195-206.

[Kurochkina YuD, Tikhonova MA,

Tyrinova TV, et al. Characteristics of dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis with different types of drug therapy. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2017;16(4):195-206. (In Russ.)].

Поступила 29.05.2019

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.

Возможна ли ремиссия при ювенильном идиопатическом артрите без применения генно-инженерных биологических препаратов?

Валиева С.И.^{1,2}, Глазырина А.А.¹, Кулешов Н.Н.¹, Дзис М.С.¹, Курбанова С.Х.¹, Сологуб А.С.¹,
Коробьянц Е.А.¹, Юсупова В.Т.¹

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

¹119991, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9, стр. 1А; ²117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность терапии метотрексатом (МТ) для подкожного (п/к) введения у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) без системных проявлений.

Пациенты и методы. Представлены результаты проспективного исследования эффективности и безопасности МТ у 247 пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет с суставными вариантами ЮИА, а также частота показаний для назначения генно-инженерных биологических препаратов данной категории больных. У всех пациентов ЮИА протекал без системных проявлений: у 106 был олигоартикулярный суставной синдром, у 94 — полиартикулярный негативный по ревматоидному фактору (РФ), у 15 — полиартикулярный позитивный по РФ, у 20 — энтезитный, у 12 — псориатический артрит. Диагноз ЮИА устанавливали на основании критериев ILAR. Всем пациентам после верификации диагноза назначался МТ в виде п/к инъекций в дозе 15 мг/м²/нед.

Результаты и обсуждение. После 3 мес терапии МТ 50 и 70% улучшение по критериям ACR_{педи} было зарегистрировано у 65 и 53% пациентов соответственно. После 6, 9 и 12 мес терапии стадия неактивной болезни или ремиссия отмечалась у 44,5; 85 и 100% пациентов соответственно.

Выводы. Парентеральное введение МТ способствует достижению ремиссии заболевания и восстановлению функции суставов у пациентов с ЮИА без внесуставных проявлений. Наряду с высокой терапевтической эффективностью МТ обладал хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; метотрексат; ремиссия.

Контакты: Саня Ириковна Валиева; SValieva@morozdgb.ru

Для ссылки: Валиева СИ, Глазырина АА, Кулешов НН и др. Возможна ли ремиссия при ювенильном идиопатическом артрите без применения генно-инженерных биологических препаратов? Современная ревматология. 2019;13(3):45–50

Can remission be in juvenile idiopathic arthritis without the use of biological agents?

Valieva S.I.^{1,2}, Glazyrina A.A.¹, Kuleshov N.N.¹, Dzis M.S.¹, Kurbanova S.Kh.¹, Sologub A.S.¹, Korobyants E.A.¹, Yusupova V.T.¹

¹Morozov City Children's Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹1/9, Fourth Dobryninsky Lane, Build. 1A, Moscow 119991; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Objective: to evaluate the efficiency and safety of therapy with subcutaneous (SC) methotrexate (MTX) in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) without systemic manifestations.

Patients and methods. The paper presents the results of a prospective study of the efficacy and safety of MTX in 247 patients aged 1 to 17 years with articular variants of JIA, as well as the frequency of indications for prescribing biological agents for this category of patients. JIA occurred without systemic manifestations in all the patients, including 106 with oligoarticular articular JIA, 94 with rheumatoid factor (RF)-negative polyarticular JIA, 15 with RF-positive polyarticular JIA, 20 with enthesitis-related JIA, and 12 with psoriatic arthritis. JIA was diagnosed according to the ILAR criteria. After verification of the diagnosis, all the patients were prescribed SC injections of MTX at a dose of 15 mg/m²/week.

Results and discussion. After 3 months of MTX therapy, 50 and 70% improvements according to the ACR pediatric criteria were registered in 65 and 53% of the patients, respectively. After 6, 9, and 12 months of therapy, the stage of inactive disease or remission was observed in 44.5, 85, and 100% of the patients, respectively.

Conclusion. Parenteral MTX administration contributes to the achievement of disease remission and the restoration of joint functions in patients with JIA without extra-articular manifestations. Along with its high therapeutic efficacy, MTX had a good tolerability and a favorable safety profile.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; methotrexate; remission.

Contact: Sania Irikovna Valieva; SValieva@morozdgb.ru

For reference: Valieva SI, Glazyrina AA, Kuleshov NN, et al. Can remission be in juvenile idiopathic arthritis without the use of biological agents? *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(3):45–50.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-45-50

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов (n=247)

Показатель	Значение
Девочки/мальчики, n	163/84
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [3; 11]
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,45 [0,2; 1,2]
Клинический вариант ЮИА, n:	
олигоартрит	106
полиартрит, РФ -	94
полиартрит РФ +	15
энтезитный	20
псориатический	12
Число суставов с активным артритом, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3,5; 12]
Число суставов с нарушением функции, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 11]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	42 [18; 74]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,025 [0,01; 0,063]
СНАQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,56 [1,1; 1,8]

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частое ревматическое заболевание в педиатрической практике, его распространенность составляет 16–150 на 100 тыс. детей. ЮИА характеризуется хроническим прогрессирующим артритом неизвестной этиологии, продолжительностью не менее 6 нед, началом в возрасте до 16 лет [1].

ЮИА представляет собой гетерогенную группу заболеваний суставов, проявления которых варьируются от относительно легкого воспаления единственного сустава до тяжелого полиартрита с прогрессирующим течением в зрелом возрасте, приводящим к структурному повреждению суставов и развитию инвалидности [2].

Основой патогенетического лечения ЮИА является назначение иммуносупрессивных препаратов [2–5]. Особое место среди них занимает метотрексат (МТ), который в настоящее время признан «золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита взрослых и ЮИА [5, 6].

МТ — наиболее широко применяемый базисный противовоспалительный препарат для лечения ЮИА, который используется с этой целью уже более 25 лет. По данным различных исследований, его эффективность при ЮИА составляет от 30 до 60–70% [5–10]. Хотя проводились исследования предикторов эффективности терапии МТ, четкие показания для его назначения не сформулированы. Поэтому, согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям, МТ является препаратом первого ряда для терапии ЮИА без системных проявлений [2].

Общепризнанной является концепция ранней и активной терапии в период «терапевтического окна». Этот подход позволяет избежать прогрессирования заболевания, развития тяжелого поражения опорно-двигательного аппарата и сохранить высокое качество жизни пациентов и их семей.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность МТ для подкожного (п/к) введения в дозе 15 мг/м²/нед у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Пациенты и методы. В исследование включено 247 пациентов с ЮИА без системных проявлений (163 девочки и

84 мальчика) в возрасте от 1 года до 16 лет (Ме 7,5 [3; 11] года). У 106 детей был олигоартрикулярный, у 94 — полиартрикулярный негативный по ревматоидному фактору (РФ), у 15 — полиартрикулярный позитивный по РФ, у 20 — энтезитный и у 12 — псориатический вариант ЮИА. Медиана длительности болезни составила 0,45 [0,2; 1,2] года (от 1,5 мес до 3 лет). Диагноз ЮИА устанавливали на основании критериев ILAR [11]. У всех пациентов на момент включения в исследование отмечался активный суставной синдром с различной степенью функциональной недостаточности. У 220 (89%) из 247 детей был ранний ЮИА.

Высокая клиническая активность болезни сопровождалась общей воспалительной реакцией. В клиническом анализе крови у 187 (76%) больных отмечалась гипохромная анемия, у 118 (48%) — тромбоцитоз. Медиана СОЭ и сывороточной концентрации

СРБ превышала нормальные значения в 2,5 раза. Воспалительные изменения суставов сопровождались функциональной недостаточностью. По данным опросника Childhood Health Assessment Questionnaire (СНАQ), у большинства пациентов зарегистрирована умеренная функциональная недостаточность (табл. 1).

Все пациенты находились под наблюдением в ревматологическом отделении ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» в период 2017–2019 гг., верификация диагноза, назначение МТ и инициация терапии генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) также проводились в условиях отделения. Эффективность и безопасность МТ для п/к введения в дозе 15 мг/м²/нед оценивали у всех пациентов.

Использовался МТ в предварительно заполненных шприцах в виде раствора для п/к введения. Наличие промежуточных дозировок 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; 20 мг позволило обеспечить максимально точный расчет дозы у каждого пациента.

Всем больным выполнено стандартное клинико-лабораторное обследование, включавшее измерение артериального давления, температуры тела, оценку наличия сыпи, определение числа припухших, числа болезненных суставов (ЧБС), суставов с активным артритом, суставов с нарушением функции, а также контроль концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, уровня СРБ, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови и параметров клинического анализа мочи.

Эффективность лечения оценивали по педиатрическим критериям улучшения Американской коллегии ревматологов (АСР_{пед}) [10]: оценка пациентом (родителями) общего состояния здоровья; оценка врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ); функциональная способность по опроснику СНАQ (при выраженных функциональных нарушениях — индекс СНАQ >1,5, при минимальных и умеренных нарушениях — индекс

СНАQ <1,5); число суставов с активным артритом; число суставов с нарушением функции (ограничением движений); СОЭ.

Под 30% ответом в соответствии с ACR_{pedi} понимали улучшение по сравнению с исходным состоянием минимум на 30% не менее чем по 3 из 6 критериев с ухудшением более 30% не более чем по 1 критерию; 50 и 70% ответ соответствовал улучшению на 50 и 70% не менее чем по 3 из 6 критериев с ухудшением более 30% не более чем по 1 критерию.

Целевыми показателями эффективности терапии считали частоту достижения стадии неактивной болезни (СНБ) и лекарственной ремиссии [12]. Согласно установленным критериям, СНБ регистрировалась при отсутствии активного синовита, системных проявлений заболевания, при нормальных показателях СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, а также при отсутствии активности болезни по общей оценке врача и при утренней скованности менее 15 мин. Ремиссия регистрировалась, если болезнь находилась в неактивном состоянии на фоне проводимой терапии в течение 6 последовательных мес.

Для оценки безопасности лечения ГИБП регистрировали частоту неблагоприятных реакций (НР) из расчета на 100 пациенто-лет.

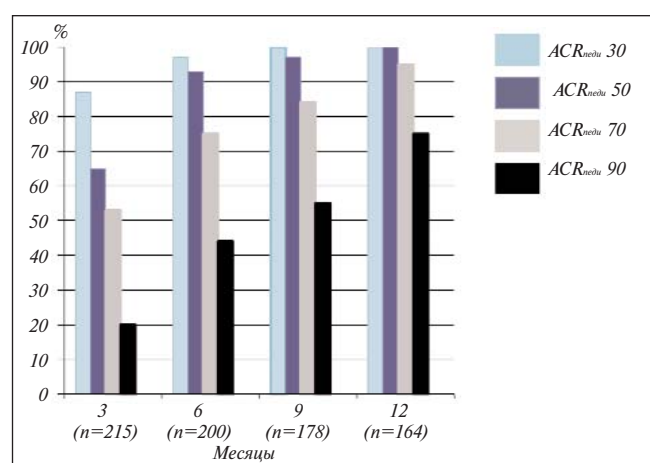
Результаты. Эффективность терапии. Через 3 мес 30, 50 и 70% улучшение по критериям ACR_{pedi} было зарегистрировано у 87, 65 и 53% больных соответственно, через 6 мес 50 и 70% улучшение — у 93 и 75% (см. рисунок). Через 6 мес после начала терапии статистически значимо уменьшилось ЧБС, число суставов с активным артритом и с нарушением функции (табл. 2); СНБ была достигнута у 44,5% пациентов. Через 9 мес суставной синдром был купирован у всех детей, продолжавших терапию МТ. Также отмечена стойкая нормализация СОЭ и сывороточного уровня СРБ. В течение 12 мес СНБ или ремиссия в соответствии с критериями С. Wallace зафиксирована у 164 (66%) из 247 пациентов.

В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ЮИА, утвержденными Союзом педиатров России, ГИБП были назначены 83 (33,6%) пациентам с ЮИА без системных проявлений, получавшим п/к инъекции МТ. Основанием для использования ГИБП служили первичная или вторичная неэффективность МТ, а также прогрессирование/дебют увеита на фоне терапии МТ. В подавляющем большинстве случаев в качестве ГИБП применялись ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) — этанерцепт, адалимумаб и голимумаб (у 49, 23 и 5 пациентов соответственно). Реже использовались ингибитор интерлейкина 6 тоцилизумаб (n=3) и блокатор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт (n=3).

Таблица 2. Динамика клинических и лабораторных показателей активности Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Исходно (n=247)	Через 3 мес (n=215)	Через 6 мес (n=200)	Через 9 мес (n=178)	Через 12 мес (n=164)
Число суставов с активным артритом	6 [3,5; 12]	3 [0; 4]**	1 [0; 2]**	0 [0; 0]**	0 [0; 0]**
Число суставов с нарушением функции	6 [4; 11]	3 [1; 5]*	1 [0; 1]**	0 [0; 0,9]**	0 [0; 0,5]**
СОЭ, мм/ч	42 [18; 74]	28 [7; 41]*	11 [4; 21]**	4 [1; 14]**	3 [1; 4]**
СРБ, г/л	0,025 [0,01; 0,063]	0,015 [0; 0,009]**	0 [0; 0,2]**	0 [0; 0,002]**	0 [0; 0,001]**
СНАQ	1,56 [1,1; 1,8]	0,8 [0,45; 1,2]**	0,4 [0,1; 0,9]**	0,2 [0,0; 0,5]**	0,2 [0,0; 0,4]**

Примечание. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.



Эффективность МТ у больных ЮИА без системных проявлений по критериям ACR_{pedi} (n=247)

Безопасность терапии МТ. Больные в целом хорошо переносили МТ для п/к введения, большинство неблагоприятных реакций (НР) были легкими или средней степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения. Чаще отмечались тошнота и рвота (7,2 и 2,0 на 100 пациенто-лет соответственно). У 15 больных наблюдались местные инъекционные реакции (6,0 на 100 пациенто-лет), у 34 — острые респираторные вирусные инфекции без фебрильной лихорадки (13,7 на 100 пациенто-лет; табл. 3). К серьезным НР отнесли острый бронхит у 3 детей (1,2 на 100 пациенто-лет), по поводу которого была назначена антибактериальная терапия, обеспечившая полное выздоровление без развития осложнений. Изменения лабораторных показателей отмечались у 18 (7,2 на 100 пациенто-лет) больных: у 11 — повышение уровня трансаминаз, у 7 — снижение числа лейкоцитов ниже референсных значений. Лечение МТ было прервано до нормализации лабораторных показателей, а затем возобновлено в полном объеме. Инъекционные реакции не потребовали прекращения терапии. На фоне лечения летальных исходов не было.

Обсуждение. В нашем исследовании в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Союзом педиатров России, всем пациентам с установленным диагнозом ЮИА без системных проявлений был назначен МТ в стандартной дозе 15 мг/м²/нед [4]. Продemonстрирована высокая эффективность терапии МТ, которая обеспечила значительное улучшение у 164 (66,4%) пациентов. Назначение ГИБП в связи с недостаточной эффективностью МТ потребовалось 83 (33,6%) больным.

Таблица 3. Безопасность терапии МТ

Показатель	Число НР на фоне терапии МТ, абс/100 пациенто-лет
Местные инъекционные реакции, в том числе:	15/6,0
тошнота	18/7,2
рвота	5/2,0
Изменения лабораторных показателей, в том числе:	18/7,2
повышение уровня трансаминаз	11/4,4
снижение числа лейкоцитов	7/2,8
Острые респираторные инфекции	34/13,7
Острый бронхит	3/1,2

Полученные нами результаты сопоставимы с данными многочисленных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности терапии МТ у пациентов с ЮИА [5–9, 12–16]. N. Ruperto и соавт. [17] сравнивали безопасность и эффективность парентерального введения МТ в промежуточной (15 мг/м²/нед) и более высокой (30 мг/м²/нед) дозах у пациентов с полиартикулярным ЮИА с недостаточным эффектом терапии в дозах 8–12,5 мг/м²/нед. В исследование было включено 595 пациентов, которые получали низкие дозы МТ в течение 6 мес. Впоследствии, при отсутствии 30% улучшения по критериям АСР, больные были рандомизированы для получения промежуточной или более высокой дозы парентерального МТ в течение дополнительных 6 мес.

На фоне терапии низкой дозой МТ у 430 (72%) пациентов было зафиксировано 30% улучшение, у 360 (61%) – 50% улучшение и у 225 (38%) – 70% улучшение по критериям АСР_{педи}, 69 (12%) из этих пациентов также соответствовали критериям СНБ. Из 133 пациентов, не ответивших на терапию, 80 были рандомизированы для получения промежуточной или более высокой дозы МТ. 30% ответ по АСР_{педи} был получен у 25 (62,5%) из 40 детей в группе с промежуточной дозой МТ и у 23 (57,5%) из 40 в группе с более высокой его дозой. 50% улучшение достигнуто у 23 (57,5%) и 22 (55%) пациентов, 70% улучшение – у 18 (45%) и 19 (47,5%) соответственно. Пять детей (12,5%) в группе с промежуточной дозой и 4 (10%), получавших более высокую дозу МТ, также соответствовали критериям ремиссии. Ни одно из различий в частоте ответов между группами не было значимым. Не отмечено и существенных различий в частоте НР между этими группами [17]. Данное исследование продемонстрировало, что плато эффективности МТ при ЮИА достигается при парентеральном введении 15 мг/м²/нед и дальнейшее увеличение дозы не приводит к дополнительному терапевтическому эффекту, эффективность терапии при этом достигает почти 50% [17].

Особенностью нашего исследования являлось то, что у подавляющего большинства пациентов был ранний ЮИА, а у 103 (42%) – ЮИА продолжительностью менее 6 мес. Ранняя диагностика и начало терапии в период «терапевтического окна» могли способствовать повышению эффективности лечения МТ.

Наряду с эффективностью очень важным является вопрос безопасности терапии. В нашем исследовании продемонстрирована высокая степень безопасности терапии МТ.

Частота НР составила 21 на 100 пациенто-лет. Среди НР наиболее часто регистрировались инфекции, а также изменения гематологических и биохимических показателей. За весь период наблюдения не выявлено серьезных НР, потребовавших полной отмены терапии.

Один из самых крупных метаанализов, посвященных безопасности МТ при ЮИА, включал 26 исследований [18]. В общей сложности было проанализировано 3984 пациенто-лет терапии МТ у 2588 пациентов с ЮИА. За весь период наблюдения зарегистрировано 1247 НР, что составило

31,3% на 100 пациенто-лет. Наиболее частыми НР были гепатотоксический эффект (8,08%, в основном повышение уровня трансаминаз), желудочно-кишечные расстройства (7,23%, в основном тошнота или рвота). Неуточненные НР выявлены у 6,25% пациентов, инфекционные – у 2,61%, гематологические нарушения – у 0,93%. Серьезные НР развились лишь у 0,5% пациентов. В течение года наблюдения в связи с возникновением НР МТ был временно отменен у 1,26% и окончательно отменен у 0,8% больных ЮИА. Авторы метаанализа сделали заключение, что пациенты с ЮИА хорошо переносят МТ, а у 75% из них не наблюдается никаких НР при лечении МТ в течение 1 года.

J. Frapova и соавт. [19] опубликовали исследование, посвященное эффективности и безопасности перорального и парентерального путей введения МТ у пациентов с ЮИА. У 45 (81,8%) из 55 пациентов МТ назначался в виде п/к инъекций. Начальная недельная доза составляла в среднем 14,4 мг/м² при парентеральном введении и 11,7 мг/м² при пероральном приеме. 70% улучшение по критериям АСР_{педи} или СНБ после 6 мес лечения наблюдались у 50,9 и 30,9% пациентов, а после 12 мес – у 70,9 и 56,4% соответственно. Неэффективность МТ через 6 и 12 мес зарегистрирована у 25,5 и 30,6% пациентов соответственно. НР служили причиной отмены МТ у 5 (9%) больных [19].

Авторы пришли к выводу, что еженедельное п/к введение МТ в дозе около 15 мг/м² обеспечивает высокую эффективность в первые 12 мес лечения в сочетании с относительно низкой частотой НР, которые могут привести к отмене препарата. Это позволило своевременно выявить пациентов, не отвечающих на терапию МТ, и назначить им ГИБП. Не отмечено существенных предикторов эффективности или неэффективности терапии МТ [19].

Колоссальный клинический и научный опыт применения МТ у пациентов с ЮИА был изучен группой экспертов MARAJIA (Methotrexate Advice and Recommendations on Juvenile Idiopathic Arthritis) [20]. Совещание экспертов было посвящено разработке научно обоснованных рекомендаций по использованию МТ в терапии ЮИА. Исследователи идентифицировали в общей сложности 843 публикации по ключевым словам «метотрексат» и «ювенильный идиопатический артрит», из которых для обзора было выбрано 209, включая 33 клинических испытания, 51 обзор, 1 кокреновский метаанализ и 124 статьи других типов. 139 статей были посвящены терапии ГИБП, 23 статьи были опубликованы на неевропейских языках. Впоследствии 6 статей (2 клини-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ческих испытания, 1 обзор и 3 статьи других типов) были включены в обновленный поиск литературы [20].

Совещание группы из 10 экспертов состоялось 12 апреля 2017 г., его целью была разработка рекомендаций по использованию МТ у пациентов с ЮИА на основании анализа данных литературы. Все эксперты были детскими ревматологами, большинство из них имели многолетний опыт работы в высших учебных заведениях. В результате проведенной экспертной работы было сформулировано 10 рекомендаций. МТ был рекомендован в качестве препарата первой линии для лечения полиартикулярного ЮИА, персистирующего олигоартрита, резистентного к терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и внутрисуставному введению глюкокортикоидов, а также при наличии увеита, рефрактерного к местному лечению. Кроме того, МТ был рекомендован для лечения системного ЮИА без активных системных проявлений, но с персистирующим суставным синдромом.

Первоначальный клинический и лабораторный мониторинг потенциальной токсичности МТ было рекомендовано проводить каждые 4–8 нед. Более поздний мониторинг может осуществляться каждые 12–16 нед, если нет дополнительных факторов риска.

Рекомендованный группой экспертов режим дозирования предполагает назначение от 10 до 15 мг/м² МТ в неделю. Эскалация дозы не приводит к повышению эффективности терапии.

Дополнительные рекомендации:

- МТ можно назначать внутрь или п/к раз в неделю; п/к введение является предпочтительным для больших доз;
- МТ может быть отменен после 6 мес стабильной ремиссии;
- для предотвращения НР рекомендован прием фолиевой кислоты.

Выводы. Таким образом, результаты многочисленных исследований, а также заключения экспертных групп, основанные на углубленном изучении большого числа научных источников, демонстрируют высокую эффективность и хороший профиль безопасности терапии МТ.

Проведенное нами исследование также показало, что терапия МТ была эффективна у 164 (66,4%) из 247 пациентов с ЮИА без системных проявлений. Она не сопровождалась развитием серьезных НР, ни в одном случае МТ не был отменен в связи с непереносимостью.

ЛИТЕРАТУРА

- Petty RE, Laxer RM, Lindsley C, Wedderburn LR. Textbook of pediatric rheumatology. 7th edition. Philadelphia: Saunders; 2016.
- Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):465–82. doi: 10.1002/acr.20460.
- Blazina S, Markelj G, Avramovic MZ, et al. Management of juvenile idiopathic arthritis: a clinical guide. *Paediatr Drugs*. 2016 Dec;18(6):397–412. doi: 10.1007/s40272-016-0186-0.
- Баранов АА, Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(1):37–56. [Baranov AA, Alekseeva EI, Bzarova TM, et al. Protocol of management of patients with juvenile arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2013;12(1):37–56. (In Russ.)].
- Алексеева ЕИ, Слепцова ТВ, Валиева СИ и др. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности метотрексата для подкожного введения у больных ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(4):38–46. [Alekseeva EI, Sleptsova TV, Valieva SI, et al. Retrospective analysis of efficacy and safety of methotrexate for subcutaneous administration in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2013;12(4):38–46. (In Russ.)].
- Calvo I, Anton J, Lopez Robledillo JC, et al. Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr (Barc)*. 2016 Mar;84(3):177.e1–8. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.05.005. Epub 2015 Jun 12.
- Niehues T, Lankisch P. Recommendations for the use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs*. 2006;8(6):347–56. doi: 10.2165/00148581-200608060-00003.
- Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.–U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med*. 1992 Apr 16;326(16):1043–9.
- Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Aug;43(8):1849–57. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1849::AID-ANR22>3.0.CO;2-F.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390–2.
- Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jul;63(7):929–36. doi: 10.1002/acr.20497.
- Bader-Meunier B, Wouters C, Job-Deslandre C, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of oligoarticular and polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arch Pediatr*. 2010 Jul;17(7):1085–9. doi: 10.1016/j.arcped.2010.04.002. Epub 2010 Jun 1.
- Niehues T, Horneff G, Michels H, et al; Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR); Pediatric Rheumatology Austria. Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic diseases: a consensus statement of the working groups pediatric rheumatology Germany (AGKJR) and pediatric rheumatology Austria. *Rheumatol Int*. 2005 Apr;25(3):169–78. Epub 2005 Feb 2. doi: 10.1007/s00296-004-0537-y.
- Klein A, Kaul I, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German methotrexate registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep;64(9):1349–56. doi: 10.1002/acr.21697.
- Graham LD, Myones BL, Rivas-Chacon RF, Pachman LM. Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1992 Mar;120(3):468–73. doi: 10.1016/S0022-3476(05)80923-0.
- Mulligan K, Wedderburn LR, Newman S. The experience of taking methotrexate for juvenile idiopathic arthritis: results of a cross-sectional survey with children and young people. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Dec 12;13:58. doi: 10.1186/s12969-015-0052-6.
- Ruperto N, Murray KJ, Gerlioni V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic

arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul;50(7):2191-201. doi: 10.1002/art.20288.

18. J in 't Veld, Wulfraat NM, Swart JF. Adverse events of methotrexate treatment in JIA. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2011;9(Suppl 1):

P203. doi: 10.1186/1546-0096-9-S1-P203.

19. Franova J, Fingerhutova S, Kobrova K, et al. Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 Jun 14;14(1):36. doi: 10.1186/s12969-016-0099-z.

20. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, et al; Rheumatology Italian Study Group. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018 Jul 11;16(1):46. doi: 10.1186/s12969-018-0255-8.

Поступила 2.07.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Тируфарм». 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.

Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом.

Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения

Алексеева Л.И.¹, Таскина Е.А.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Мазуров В.И.³, Шостак Н.А.⁴, Шмидт Е.И.⁵, Иливанова Е.П.⁶

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ⁶ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁴117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁵117049, Москва, Ленинский просп., 8; ⁶194291, Санкт-Петербург, просп. Луначарского, 45–49

Одним из способов повышения приверженности пациентов терапии остеоартрита (ОА) может быть использование более удобных схем применения препаратов.

Цель исследования — оценить эффективность препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным его введением у пациентов с ОА коленных суставов.

Пациенты и методы. В исследование включено 130 пациентов с первичным тибioфemorальным ОА коленных суставов II–III стадии по Келлгрену–Лоуренсу, с интенсивностью боли при ходьбе не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале, потребностью в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (не менее 30 дней за предшествующие 3 мес). Пациенты были распределены в две группы: больные 1-й группы получали Алфлутоп® по 2 мл внутримышечно (в/м) через день (всего 10 инъекций), пациенты 2-й группы — по 1,0 мл в/м ежедневно в течение 20 дней. Длительность участия пациента в исследовании составила 14 нед.

Результаты и обсуждение. У больных обеих групп уже к 20/21-му дню лечения зафиксировано статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение боли в коленных суставах при ходьбе и всех показателей WOMAC (боль, скованность, функциональная недостаточность). Дальнейшее уменьшение боли и показателей WOMAC наблюдалось на протяжении 1 мес и более после завершения терапии ($p < 0,001$), что свидетельствует о выраженном последствии препарата. Также в течение всего периода исследования отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни по EQ-5D ($p < 0,001$). С полученными данными согласовывалась и оценка по критерию OMERACT-OARSI. К моменту завершения лечения на терапию ответили 84,6% пациентов 1-й группы и 81,5% пациентов 2-й группы.

Выводы. Данные настоящего исследования подтверждают сопоставимую высокую эффективность Алфлутона® как при стандартном, так и при альтернирующем режиме терапии. На фоне лечения отмечены значимое уменьшение выраженности боли, улучшение функции коленных суставов и качества жизни. Показана возможность назначения препарата не только ежедневно №20 по 1 мл, но и через день №10 по 2 мл.

Ключевые слова: остеоартрит; Алфлутоп®; эффективность; стандартный режим терапии; альтернирующий режим терапии; комплаентность.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Лилля АМ и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2019;13(3):51–59.

A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one.
Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens

Alekseeva L.I.¹, Taskina E.A.¹, Lila A.M.^{1,2}, Mazurov V.I.³, Shostak N.A.⁴, Shmidt E.I.⁵, Ilivanova E.P.⁶

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁵N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ⁶Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ³41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ⁴1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ⁵8, Leninsky Prosp., Moscow 117049; ⁶45–49, Lunacharsky Prosp., Saint Petersburg 194291

Using of more convenient drug regimens is one of the ways to increase patient adherence to treatment for osteoarthritis (OA).

Objective: *to evaluate the efficacy of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus its standard administration to patients with knee OA.*

Patients and methods. *The investigation included 130 randomized patients who had Kellgren–Lawrence Grade II–III primary tibiofemoral knee OA with pain intensity on walking at least 40 mm on a visual analogue scale and needed to take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (at least 30 days in the previous 3 months). The patients were divided into two groups: 1) those who received Alflutop® 2 ml intramuscularly (IM) every other day (a total of 10 injections); 2) those who used the drug 1.0 ml IM daily for 20 days. The duration of the investigation was 14 weeks.*

Results and discussion. *Just on days 20/21 of treatment, the patients of both groups were recorded to have statistically significant reductions in knee pain on walking ($p < 0.001$) and in all WOMAC indices (pain, stiffness, functional failure). There were further reductions in pain and WOMAC within one month or more after completion of therapy ($p < 0.001$), which suggests that the drug has a pronounced after-effect. A statistically significant improvement in quality of life according to the EQ-5D was also noted throughout the study period ($p < 0.001$). The assessment made according to the OMERACT-OARSI criteria was also consistent with the findings. By the end of treatment, its respondents were 84.6 and 81.5% of the patients in Groups 1 and 2, respectively.*

Conclusion. *The data from this investigation confirm the comparable high efficacy of Alflutop® used in both standard and alternating treatment regimens. During treatment, there was a significant reduction in pain intensity and improvements in knee joint function and quality of life. The investigation has shown that the drug can be used at a dose of 1 ml not daily for 20 days, but also at 2 ml every other day for 10 days.*

Keywords: *osteoarthritis; Alflutop®; efficacy; standard treatment regimen; alternating treatment regimen; compliance.*

Contact: *Elena Aleksandrovna Taskina; braell@mail.ru*

For reference: *Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(3):51–59.*

DOI: *10.14412/1996-7012-2019-3-51-59*

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное заболевание суставов и одна из самых частых причин обращения пациентов за медицинской помощью. По данным исследования Global Burden of Disease Study, опубликованного в журнале Lancet в 2018 г., ОА страдают более 300 млн человек в 195 странах, при этом наблюдается постоянный рост количества лет, прожитых населением в состоянии нетрудоспособности (YLDs) по причине ОА [1]. Так, с 1990 по 2007 г. этот показатель увеличился на 63,1% (61,5–64,9), а с 2007 по 2017 г. — на 31,4% (30,7–32,1) и в 2017 г. в среднем составил 9,6 млн человек (4,8–19,1) [1].

Учитывая высокую распространенность и социальную значимость ОА, одним из стратегических направлений медицины является разработка новых и совершенствование уже существующих методов его лечения, направленных не только на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов, но и на предотвращение/замедление прогрессирования заболевания. Терапевтический алгоритм при ОА предполагает применение как нефармакологических, так и медикаментозных методов, среди которых приоритет принадлежит симптоматическим препаратам замедленного действия (Symptomatic Slow-Acting Drugs in

Osteoarthritis, SYSADOA). Уже в 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) включило SYSADOA, в частности хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат, в пошаговый алгоритм лечения ОА коленных суставов в качестве препаратов первой линии. Также, согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, Федеральным клиническим рекомендациям по лечению ОА, консенсусу экспертов по ОА, препараты данной группы должны быть обязательно назначены пациенту, независимо от локализации заболевания, сразу после установления диагноза. SYSADOA оказывают как симптоматический (анальгетический, противовоспалительный), так и структурно-модифицирующий эффект, замедляя прогрессирование заболевания [2].

Результаты клинических исследований, выполненных в том числе в нашей стране, свидетельствуют о том, что при парентеральном введении SYSADOA анальгетический эффект развивается быстрее (в среднем в течение 1–1,5 мес), чем при использовании пероральных препаратов (к 8–12-й неделе лечения). Одним из парентеральных препаратов, ко-

торый успешно применяется в ревматологической практике уже более 20 лет, является Алфлутоп®, представляющий собой стандартизированный стерильный экстракт из четырех видов мелкой морской рыбы. Механизм его действия заключается в подавлении продукции ряда провоспалительных медиаторов, в частности интерлейкина (ИЛ) 6, 8 и 1 β , матриксных металлопротеиназ (ММР) 13, 3, ADAMTS4, ингибировании ангиогенеза, связанного с продукцией сосудистого эндотелиального фактора роста, а также стимуляции хондрогенеза (влияние на внеклеточное высвобождение тканевого фактора роста β и экспрессию гена SOX9) [3]. Помимо этого, препарат обладает и антиоксидантным эффектом за счет увеличения активности каталазы и уменьшения уровня внутриклеточного супероксид аниона/пероксид водорода [4].

Алфлутоп® широко используется для лечения ОА, имеет солидную доказательную базу, включающую двойные слепые рандомизированные клинические исследования, подтвердившие его анальгетический, противовоспалительный и структурно-модифицирующий эффект [5, 6]. Для изучения вариантов повышения приверженности терапии ОА было проведено открытое рандомизированное многоцентровое исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® у больных ОА коленных суставов в альтернирующем режиме: 2,0 мл внутримышечно (в/м) через день в течение 20 дней по сравнению со стандартным режимом: 1,0 мл в/м ежедневно в течение 20 дней.

Цель исследования — оценка эффективности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным у пациентов с ОА коленных суставов.

Клиническое исследование проводилось контрактно-исследовательской организацией ООО «ИФАРМА» по поручению спонсора исследования компании ООО «Биотехнос» в соответствии с нормативными требованиями и рекомендациями Руководств по надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации (ICH GCP) и Евразийского экономического союза (ЕАЭС), с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, а также с действующим законодательством и нормативными требованиями Российской Федерации. На проведение данного исследования было получено разрешение Минздрава России № 448 от 18 августа 2017 г. Этическая экспертиза документов и сопровождение работы проводились в независимых этических комитетах исследовательских центров.

Пациенты и методы. В исследование были скринированы 134 пациента в 6 исследовательских центрах на территории Российской Федерации. Больные, удовлетворяющие всем критериям включения/невключения ($n=130$), на момент 2-го визита (неделя 0) были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1 (по 65 пациентов). Дополнительно в обеих группах была проведена стратификация пациентов в зависимости от наличия/отсутствия следующих сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь, сахарный диабет (СД) 2-го типа и дислипидемия. Пациенты 1-й группы получали Алфлутоп® по 2 мл в/м через день (всего 10 инъекций), пациенты 2-й группы — по 1 мл в/м ежедневно в течение 20 дней.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины 40–75 лет с первичным тибеофemorальным ОА коленных суставов, соответствующие критериям ACR (1986), боль при ходьбе — не менее 40 мм по визуальной аналоговой

шкале (ВАШ), II или III рентгенологическая стадия по Келлгрону–Лоуренсу, потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в стабильной дозе не менее 30 дней за предшествующие 3 мес, подписанное информированное согласие.

Критерии не включения: сопутствующие воспалительные заболевания или заболевания/состояния, которые приводят к повреждению суставов (ревматоидный артрит, метаболические заболевания костей, псориаз, подагра, хондрокальциноз и др.); выраженная (требующая хирургического лечения) вальгусная или варусная деформация коленного сустава, слабость связочного аппарата или разрушение мениска; сопутствующий ОА тазобедренного и/или голеностопного сустава в тяжелой стадии, который может затруднить оценку эффективности терапии или боли в коленном суставе; септический артрит какого-либо сустава в анамнезе или подозрение на наличие подострого инфекционного воспаления в целевом суставе; хирургическое лечение целевого коленного сустава в анамнезе; запланированная на время проведения исследования операция на любом суставе нижних конечностей; лимфотенная недостаточность нижних конечностей III стадии; заболевания и сопутствующие состояния, влияющие на структуру и плотность костной ткани (гиперпаратиреоидная остеодистрофия, синдром мальабсорбции, остеопения, несовершенный остеогенез и др.); следующие отклонения лабораторных показателей: содержание гемоглобина <100 г/л, общий билирубин $\geq 2,0$ верхних границ нормы (ВГН), уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) $\geq 2,5$ ВГН, скорость клубочковой фильтрации (по формуле Кокрофта–Голта) <60 мл/мин; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время или в течение 12 мес до рандомизации, в том числе: хроническая сердечная недостаточность класса III или IV (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), клинически значимые желудочковые аритмии (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, операции на сердце и коронарных сосудах, значимые заболевания клапанов сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия с систолическими артериальными давлением (АД) >180 мм рт. ст. и диастолическим АД >110 мм рт. ст., легочная эмболия или тромбоз глубоких вен; СД 1-го типа и неконтролируемый СД 2-го типа ($HbA_{1c} >10,5\%$, уровень глюкозы плазмы натощак >15 ммоль/л на момент скрининга или эпизоды тяжелой гипогликемии в течение 1 мес до скрининга); индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м²; тяжелые заболевания центральной нервной системы, в том числе судороги в анамнезе или состояния, которые могли привести к их развитию; инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 12 мес до скрининга; черепно-мозговые травмы или случаи потери сознания в течение 12 мес до скрининга; опухоль головного мозга; заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (геморрагический васкулит, гемофилия, тромбоцитопения и т. д.), или состояния с высоким риском развития кровотечения; признаки выраженного неконтролируемого сопутствующего заболевания, например расстройства нервной системы, почек, печени, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, которые, по мнению исследователя, могли препятствовать участию пациента в исследовании; участие в других клинических исследованиях или прием исследуемых пре-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование ($n=130$)

Параметр	Алфлутоп® 2 мл в/м через день ($n=65$)	Алфлутоп® 1 мл в/м ежедневно ($n=65$)
Возраст, годы: Me, среднее $\pm$ CO мин; макс p-ANOVA LME=0,343	61; 60,2 $\pm$ 8,2 42,0; 74,0	60; 59,0 $\pm$ 8,2 41,0; 73,0
Пол, n (%): женский мужской p-Фишер=0,273	55 (84,6) 10 (15,4)	49 (75,4) 16 (24,6)
Индекс массы тела, кг/м ² : Me, среднее $\pm$ CO мин; макс	26,6; 27,3 $\pm$ 3,9 19,8; 38,3	29,1; 28,9 $\pm$ 3,9 20,3; 37,7
Длительность ОА, годы: Me, среднее $\pm$ CO мин; макс	3,0; 4,2 $\pm$ 5,1 0,0; 22,0	2,0; 4,4 $\pm$ 4,8 0,0; 17,0

паратов в течение 4 нед до скрининга; ВИЧ, активный вирусный гепатит В и С, цирроз печени; злокачественные новообразования в течение последних 5 лет (за исключением базально-клеточного или плоскоклеточного рака кожи и карциномы *in situ* шейки матки, которые были иссечены и излечены); злоупотребление наркотиками или алкоголем на момент скрининга или в прошлом, которое, по мнению исследователя, исключало возможность участия в исследовании; беременные или кормящие женщины или женщины, планировавшие беременность во время клинического исследования; наличие в анамнезе гиперчувствительности к любому из компонентов исследуемого препарата; предшествующий прием системных глюкокортикоидов в течение 2 мес до скрининга, внутрисуставное введение любых препаратов в течение 4 нед до скрининга, прием пероральных SYSADOA для лечения ОА коленного сустава (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, пиаскледин, диацереин и биологически активные добавки) в течение 3 мес до скрининга, прием бисфосфонатов, стронция ранелата, заместительной гормональной терапии, препаратов паратиреоидного гормона, препаратов моноклональных антител к RANKL, активных метаболитов витамина D в течение 12 мес до скрининга, а также других препаратов, способных влиять на метаболизм костной ткани (антиконвульсанты, анаболические стероиды и др.), за 4 нед до скрининга; неспособность читать или писать, нежелание понять процедуры протокола исследования и следовать им, а также любые другие сопутствующие медицинские или серьезные психические состояния, не позволяющие пациенту принимать участие в исследовании, ограничивающие правомерность получения информированного согласия.

Длительность участия пациентов в исследовании составила 14 нед, число визитов — 5: В1 — визит скрининга; В2 — визит рандомизации (начало терапии); В3 — визит через день после последнего введения исследуемого препарата пациентам (для 1-й группы — 20-й день и для 2-й группы — 21-й день); В4 — визит через 2 мес после начала терапии; В5 — заключительный визит (через 3 мес) — телефонный звонок с целью регистрации возможных неблагоприятных реакций (НР). В качестве дополнительной терапии пациентам разрешался прием мелоксикама 7,5–15 мг/сут, а при наличии

противопоказаний для использования НПВП — парацетамола 1–3 г/сут.

В исследуемые группы вошли больные в возрасте от 41 года до 74 лет, со средней длительностью заболевания 4 года и средним ИМТ, соответствующим избыточной массе тела (табл. 1). У большинства пациентов (у 75,4% в 1-й группе и у 70,8% во 2-й группе) определялась II рентгенологическая стадия ОА коленных суставов по Келлгрону–Лоуренсу. При сравнительном анализе установлена сопоставимость групп также по частоте сопутствующих заболеваний, которые выявлены в 96,9% случаев. Так, гипертоническая болезнь в 1-й группе диагностирована у 70,8% пациентов, во 2-й группе — у 67,7%, дислипидемия — у 50,8 и 60%, СД 2-го типа — у 6,2 и 4,6% соответственно ($p>0,999$).

Эффективность терапии оценивалась по динамике боли по ВАШ; показателей опросника WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность, ФН); теста «Встань и иди»; качества жизни по EQ-5D; общей оценке больного (Patient's Global Assessment, PGA) и общей оценке исследователя (Investigator's Global Assessment, IGA); ответу на терапию по критериям OMERACT-OARSI.

Статистический анализ. Использовали программный пакет R (The R Project for Statistical Computing, <http://www.r-project.org>). Все статистические тесты являлись двусторонними, с уровнем значимости 5%; все доверительные интервалы (ДИ) являлись двусторонними 95%; непрерывные данные представлены числом наблюдений, средним значением со стандартным отклонением (СО), медианой (Me) и диапазоном значений; дискретные величины описаны абсолютными и относительными частотами.

Анализируемые популяции. Модифицированная популяция пациентов, проходивших лечение (Modified Intent-To-Treat, MITT), включала всех больных ($n=130$), которые получили не менее одной в/м инъекции исследуемого препарата и имели по крайней мере одну оценку по опроснику WOMAC после исходной. Популяция MITT являлась основной для анализа эффективности терапии.

Популяцию по протоколу (Per Protocol, PP) составили все пациенты популяции MITT, которые полностью завершили исследование, имели оценки для первичного анализа эффективности и считались комплаентными. К комплаентным относились больные, у которых не зафиксировано каких-либо серьезных нарушений протокола исследования. В популяцию PP вошли 125 пациентов: 63/65 (96,9%) из 1-й группы и 62/65 (95,4%) из 2-й группы. Во всех случаях причиной исключения стало нарушение протокола.

Результаты оценки эффективности терапии представлены только для популяции MITT, поскольку популяции MITT и PP существенно не различались.

Оценка по WOMAC. Группы терапии сравнивались при исходном визите с использованием смешанной линейной модели (LME), в качестве независимой переменной учиты-

влась оценка боли по WOMAC. В индивидуальной регистрационной карте была зафиксирована сумма по 5 подшкалам боли, для оценки вычислялось среднее значение. Группа терапии была включена в модель как фиксированный эффект, а исследовательский центр — как случайный. На момент В4 также была построена LME, но в качестве независимой переменной учитывалось уже изменение по шкале WOMAC_{боль}. В модель был добавлен исходный уровень как коварианта и по этой формуле рассчитан двусторонний 95% ДИ.

Гипотезы:

$H_0: \mu_1 - \mu_2 \geq \delta$,

$H_1: \mu_1 - \mu_2 < \delta$,

где μ_1 — изменение по шкале

WOMAC_{боль} для альтернирующего режима (Алфлутоп® 2 мл в/м через день); μ_2 — изменение по шкале WOMAC_{боль} для стандартного режима (Алфлутоп® 1 мл в/м ежедневно); δ — граница клинической значимости; H_0 — альтернирующий режим дозирования уступает стандартному; H_1 — альтернирующий режим дозирования не уступает стандартному.

Планировалось отклонить нулевую гипотезу, если верхняя граница расчетного двустороннего 95% ДИ для разницы изменения индекса WOMAC_{боль} между группами составляла < 9 мм.

Методика анализа скованности и ФН по WOMAC была аналогична оценке боли по WOMAC, однако межгрупповые сравнения представлены только для изменений параметра без ДИ для разности между группами.

Оценка боли по ВАШ проводилась с помощью статистического анализа, схожего с таковым WOMAC_{боль}, но без межгрупповых сравнений.

Оценка качества жизни и состояния здоровья пациентов осуществлялась с использованием опросника EQ-5D (EuroQol 5D) [7]. Учитывались 5 его разделов, которые позволяют охарактеризовать способность пациента перемещаться, обслуживать себя, заниматься привычной повседневной деятельностью, выполнять работу, в том числе по дому, участвовать в делах семьи, проводить досуг, а также определить наличие боли или дискомфорта и отдельных психологических проблем. Каждый раздел оценивался в зависимости от степени выраженности проблемы: 1 — нет нарушений; 2 — умеренные нарушения; 3 — выраженные нарушения. Оценки по каждому из этих 5 разделов составляли позиционный индекс. Каждый из индексов опросника (от 11111 до 33333) имел свой дробный весовой коэффициент.

Общая оценка состояния здоровья пациента (вторая часть опросника EQ-5D) проводилась по ВАШ, где 0 — наихудшее состояние, а 100 — наилучшее. Параметр также был представлен описательной статистикой по визитам исследования, межгрупповые сравнения не проводились. Идентичный анализ использовался при оценке ответа на терапию (OMERACT-OARS).

Подгрупповой анализ не проводился, так как между группами по стратификационным параметрам (коморбид-

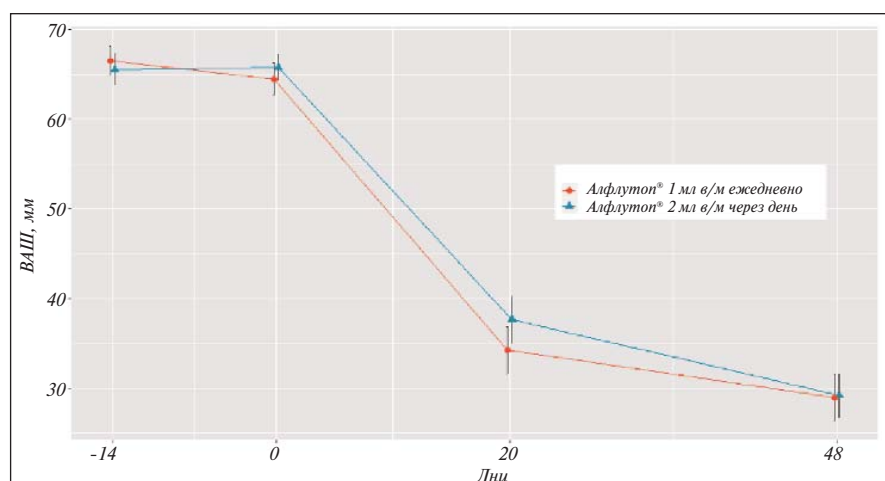


Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

ность) значимых различий не выявлено. Расчеты по PGA, IGA, тесту «Встань и иди» будут представлены во втором сообщении.

Результаты. У больных обеих групп наблюдалось статистически значимое снижение боли в коленных суставах при ходьбе ($p < 0,001$) уже к 20–21-му дню лечения (В3; табл. 2).

В частности, изменение Ме составило в 1-й группе -25,0 мм, во 2-й -32 мм ($p < 0,001$). Дальнейшее уменьшение боли наблюдалось в течение 1 мес и более после завершения терапии (В4): Ме -36,0 и -40,0 мм соответственно ($p < 0,001$), что может свидетельствовать об эффекте последствия препарата (рис. 1).

При анализе боли, скованности, ФН по WOMAC была выявлена аналогичная закономерность (см. табл. 2). Значимое снижение анализируемых показателей также наблюдалось к моменту завершения терапии (В3). Изменение Ме боли по WOMAC к 20–21-му дню лечения составило -18,8 мм в группе, получавшей Алфлутоп® в альтернирующем режиме, и -22,8 мм в группе стандартного приема препарата ($p < 0,001$), скованности — -15,0 и -18,0 мм ($p < 0,001$) и ФН — -16,6 и -14,2 мм соответственно ($p < 0,001$). Через 2 мес после начала терапии (В4) наблюдалось дальнейшее уменьшение Ме боли (-21,8 мм в 1-й и -28 мм во 2-й группе; $p < 0,001$), скованности (-21,5 и -25 мм; $p < 0,001$) и ФН (-22,1 и -23,1 мм соответственно; $p < 0,001$; рис. 2–4).

Улучшение качества жизни по EQ-5D отмечалось у пациентов обеих групп на протяжении всего периода наблюдения (см. табл. 1–2, рис. 5). Эффективность терапии подтверждается и показателями общей оценки состояния здоровья (по ВАШ). Так, по сравнению с исходными значениями к моменту В3 увеличение Ме составило +20,0 мм в группе альтернирующего лечения и +19,0 в группе стандартной терапии ($p < 0,001$), а на момент В4 — уже +23,0 и +22,0 мм соответственно ($p < 0,001$; см. табл. 1–2, рис. 6).

Особого внимания заслуживают данные, полученные при оценке по критерию OMERACT-OARS: зафиксирован высокий процент ответа на терапию в обеих группах. Так, к завершению лечения положительный эффект отмечен у 70,8 и 75,4% пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Через 30 дней наблюдалось дальнейшее увеличение числа больных, ответивших на терапию, до 84,6 и 81,5% соответственно (рис. 7).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Оценка эффективности терапии

Параметр	Алфлутоп® 2 мл в/м через день (n=65)	Алфлутоп® 1 мл в/м ежедневно (n=65)	p
Боль по ВАШ, мм:			
B1	64; 65,5±14,2	64; 66,5±13,3	>0,05
B2	63; 65,7±12,1	64; 64,5±14,9	>0,05
B3	37; 37,6±21,1*	33; 34,2±21,0*	>0,05
B4	28; 29,2±18,9*	26; 28,9±21,2*	>0,05
Боль по WOMAC, мм:			
B2	45; 48,8±20,1	52,8; 49,7±20,1	>0,05
B3	24,6; 28,2±20,5*	24; 25±16,2*	>0,05
B4	20,2; 22,3±17,9*	18; 21,2±17,1*	>0,05
Скованность по WOMAC, мм:			
B2	45; 48,8±20,1	52,8; 49,7±20,1	>0,05
B3	24,6; 28,2±20,5*	24; 25±16,2*	>0,05
B4	20,2; 22,3±17,9*	18; 21,2±17,1*	>0,05
ФН по WOMAC, мм:			
B2	46,3; 46,6±18,8	41,6; 43,5±15,2	>0,05
B3	23,9; 28,7±21,4*	27,1; 26,2±15,8*	>0,05
B4	16,2; 21,7±18,6*	20,4; 21,7±16,7*	>0,05
EQ-5D, баллы:			
B2	0,6; 0,5±0,2	0,6; 0,5±0,3	>0,05
B3	0,7; 0,7±0,2*	0,7; 0,6±0,2*	>0,05
B4	0,7; 0,7±0,2*	0,7; 0,7±0,2*	>0,05
ОСЗ, мм:			
B2	50; 47,9±16,5	52; 50,8±15,9	>0,05
B3	65; 64,9±20,3*	68; 66,7±18,5*	>0,05
B4	71; 69,7±18,6*	75; 71,5±18,3*	>0,05

Примечание. Данные представлены как Ме, среднее±СО; * – $p<0,001$ по сравнению с B2; ОСЗ – оценка состояния здоровья пациентом.

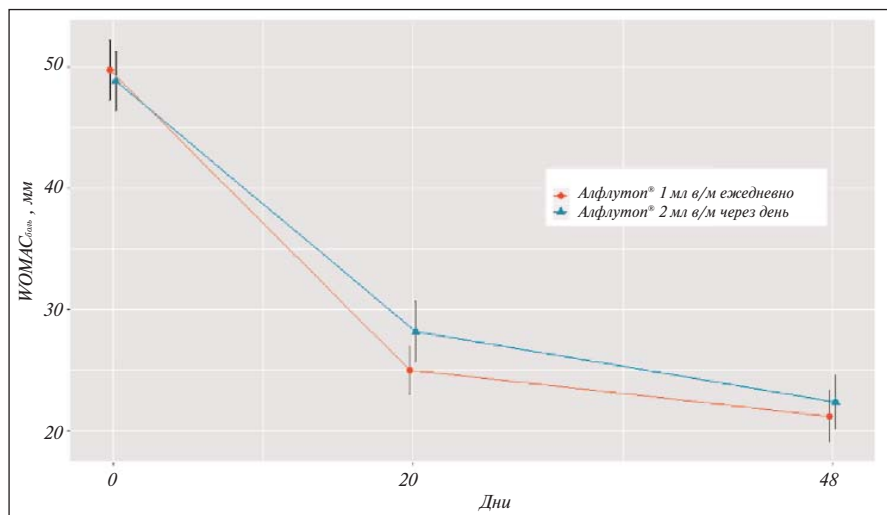


Рис. 2. Динамика боли по WOMAC у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

Таким образом, результаты многоцентрового клинического исследования свидетельствуют о том, что обе использованные схемы терапии имеют сопоставимый терапевтический потенциал, позитивно влияя на клинические проявления ОА.

Обсуждение. Полученные нами данные еще раз подтвердили высокую эффективность препарата Алфлутоп® у пациентов с ОА как при стандартной (20 в/м инъекций ежедневно по 1 мл), так и при альтернирующей (10 в/м инъекций через день по 2 мл) схеме терапии. Отмечались быстрое

и значимое уменьшение боли, скованности, улучшение функционального состояния и качества жизни пациентов. Установлено дальнейшее улучшение всех анализируемых показателей и после прекращения инъекций, что подтверждает наличие у этого препарата эффекта последствия.

Известно, что применение инъекционных форм SYSADOA имеет преимущества по сравнению с использованием пероральных препаратов: более быстрое развитие анальгетического эффекта (в нашем исследовании статистически значимое уменьшение боли выявлено уже на 20–21-й день); большая приверженность терапии; кроме того, пациенты зачастую более позитивно относились к парентеральному лечению, рассматривая его как более эффективное. Важно отметить, что в прове-

денном открытом рандомизированном многоцентровом исследовании не отмечено межгрупповых различий ни по одному из анализируемых показателей эффективности терапии. Таким образом, для увеличения комплаентности пациентов можно использовать не только стандартную (1 мл в/м ежедневно №20), но и альтернирующую (2 мл в/м через день №10) схему терапии.

Результаты нашего исследования согласуются с данными ранее опубликованных работ, в том числе многоцентро-

вых слепых рандомизированных плацебо-контролируемых, в которых изучался терапевтический потенциал препарата Алфлутоп®. Сегодня только некоторые из представленных на российском рынке парентеральных форм препаратов группы SYSADOA отвечают требованиям доказательной медицины [8, 9]. Так, весьма демонстративны результаты проведенного нами ранее многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, посвященного оценке не только симптоматического, но и структурно-модифицирующего эффекта препарата Алфлутоп®. В это двухлетнее исследование было включено 90 пациентов, которые методом рандомизации были распределены в две группы, сопоставимые по всем клинико-демографическим показателям. Пациенты 1-й группы (n=45) получали в/м инъекции препарата Алфлутоп® по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячными интервалами (всего 4 курса), больные 2-й группы (n=45) – плацебо (инъекции 0,9% раствора NaCl) по той же схеме. Дополнительно пациенты обеих групп могли принимать ибупрофен 600–1200 мг/сут. Симптом-модифицирующее действие определяли по динамике боли, индекса WOMAC, EQ-5D, общего состояния здоровья по ВАШ и оценке эффективности лечения врачом/пациентом, ответ на терапию – по критерию OMERACT-OARSI.

Для изучения структурно-модифицирующего эффекта этого препарата всем пациентам исходно и через 2 года выполняли магнитно-резонансную томографию целевого сустава и рентгенографию коленных суставов в положении стоя при фиксированном сгибании (в прямой проекции) с использованием позиционной рамки. Рентгенограммы расшифровывали слепым методом (как относительно пациентов, так и проводимой терапии). Динамику рентгенологических изменений оценивали в баллах: по ширине медиальной щели коленного сустава и наличию остеофитов бедренной и большеберцовой костей. Дополнительно исследовали биохимические маркеры деградации хрящевой ткани (СТХ-II и СОМР) в начале исследования, через 3 мес и в конце наблюдения.

К моменту завершения исследования на фоне лечения препаратом

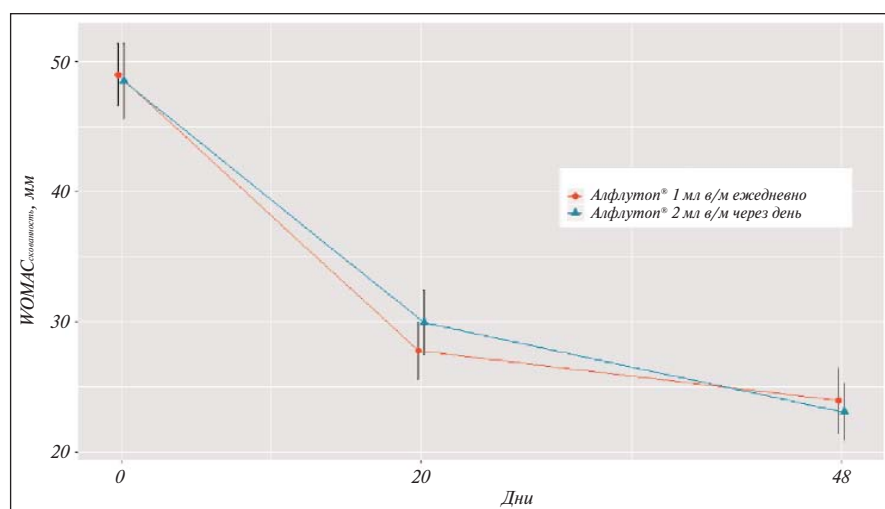


Рис. 3. Динамика скованности по WOMAC у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

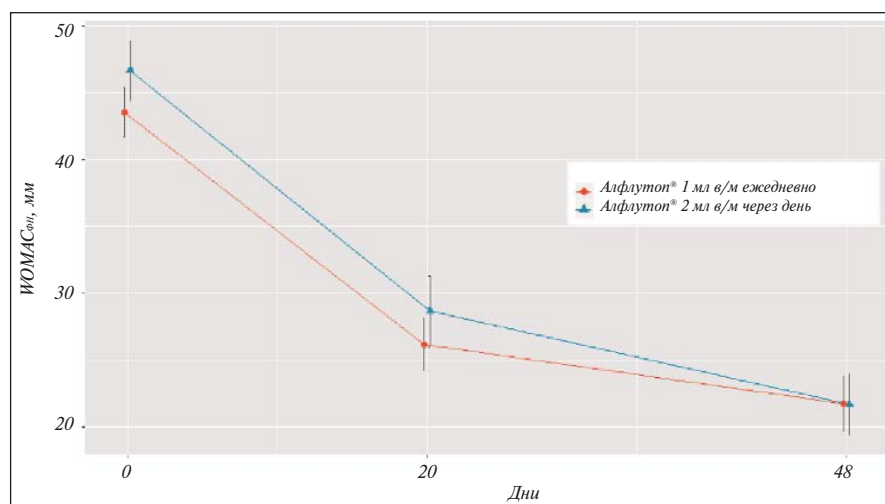


Рис. 4. Динамика ФН по WOMAC у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

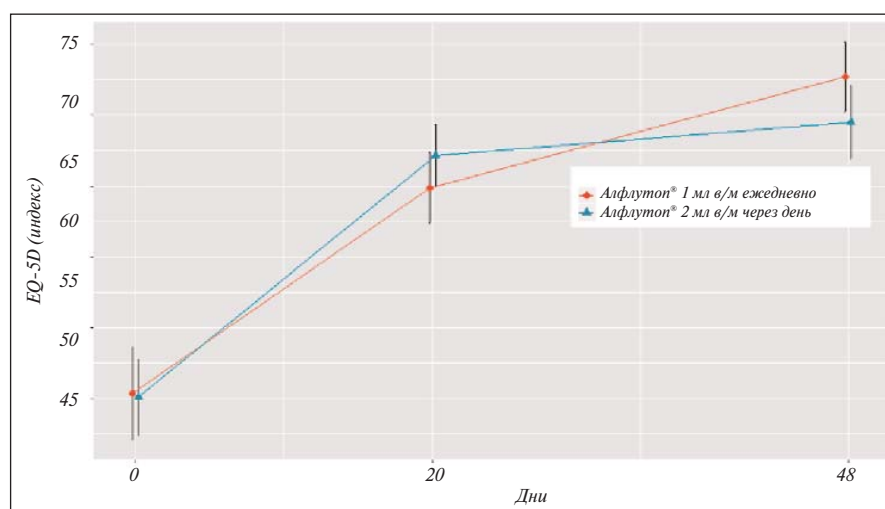


Рис. 5. Динамика качества жизни по EQ-5D у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

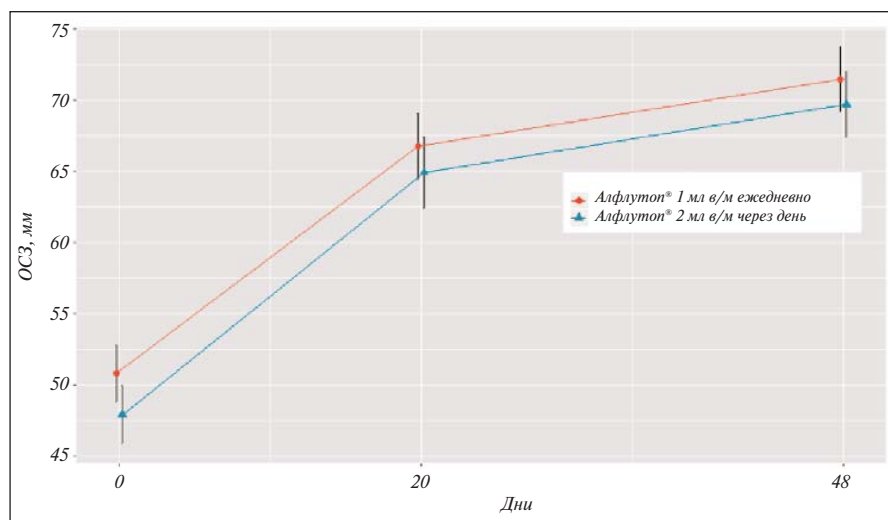


Рис. 6. Динамика ОЦЗ (по ВАШ) у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

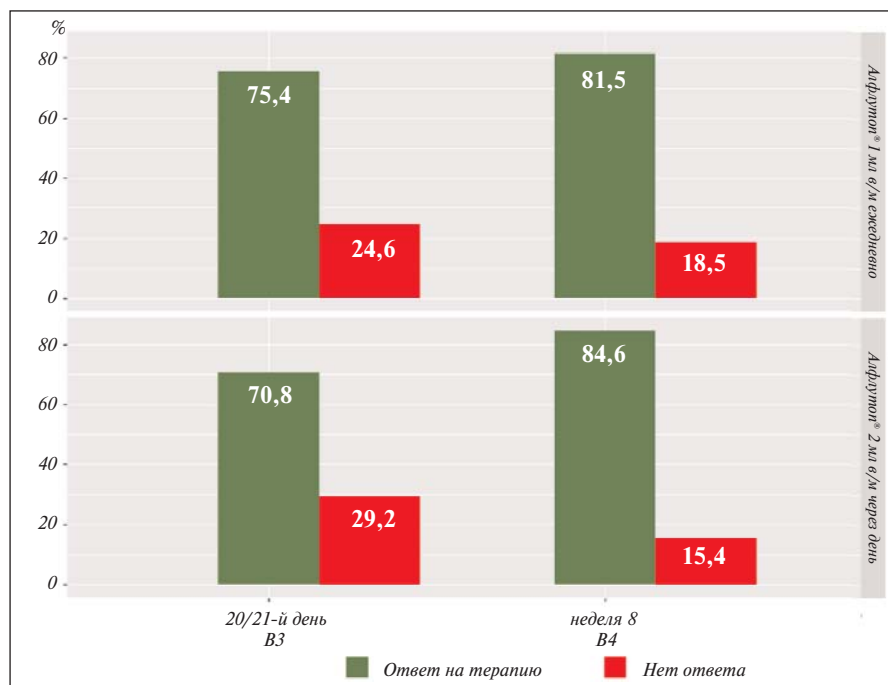


Рис. 7. Оценка ответа на терапию (в %) по критерию OMERACT-OARSI у пациентов 1-й и 2-й групп (n=130)

Алфлутоп® отмечалось статистически значимо большее уменьшение боли, суммарного индекса WOMAC и всех его составляющих (боль, скованность, ФН) по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). Оценка качества жизни по опроснику EQ-5D продемонстрировала значимое улучшение в 1-й группе ($p < 0,005$), в группе плацебо этот показатель существенно не изменился ($p > 0,05$). Улучшение общего состояния здоровья достигнуто только у пациентов, получавших Алфлутоп® ($p < 0,005$). Хороший клинический потенциал препарата был подтвержден и по критерию OMERACT-OARSI — лечение оказалось эффективным у 73% пациентов 1-й группы и только у 40% группы плацебо ($p = 0,001$).

Об успешном применении препарата Алфлутоп® свидетельствовало и снижение потребности в НПВП: в 1-й груп-

пе 21% больных полностью отказались от их приема, а 79% смогли снизить дозу; во 2-й группе уменьшили суточную дозу только 23% пациентов. Прекращение приема или снижение суточной дозы НПВП следует рассматривать как дополнительный положительный эффект при лечении ОА, поскольку это способствует уменьшению риска развития НР, характерных для этого класса препаратов, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

Результаты проведенного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали структурно-модифицирующий эффект препарата Алфлутоп®. Так, на фоне его применения наблюдалось замедление прогрессирования ОА: сужения суставной щели или появления/увеличения остеофитов коленных суставов по сравнению с плацебо ($OR = 1,5$; 95% ДИ 1,17–1,99; $p < 0,003$). Также в 1-й группе уже после 3 мес лечения отмечена тенденция к снижению содержания маркера деградации хрящевой ткани СТХ-II, сохранявшаяся до конца исследования, в то время как в группе плацебо, напротив, выявлено незначительное нарастание уровня как СТХ-II, так и COMP, что может косвенно указывать на прогрессирование заболевания.

Выводы. Таким образом, Алфлутоп®, оказывающий анальгетическое, противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие, является препаратом выбора при лечении пациентов с ОА. На сегодняшний день накоплен большой опыт применения препарата у больных ОА, свидетельствующий о его высокой эффективности.

В нашем исследовании подтверждена эффективность препарата Алфлутоп® как при стандартной, так и альтернирующей схеме применения. У пациентов обеих групп был продемонстрирован быстрый сопоставимый анальгетический эффект. Это позволяет рекомендовать использование альтернирующей схемы терапии (Алфлутоп® по 2 мл в/м через день №10), что, возможно, будет способствовать повышению приверженности пациентов терапии, особенно при наличии коморбидных заболеваний и состояний.

Достоинством данной работы является то, что она проводилась и контролировалась независимой контрактно-исследовательской организацией строго в соответствии с действующим законодательством и нормативными требованиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
2. Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Смирнов АВ. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование). *Фарматека*. 2017;(7):40–5. [Kashevarova NG, Alekseeva LI, Taskina EA, Smirnov AV. Leading factors in the progression of knee osteoarthritis. The effect of symptomatic drugs of delayed action on the course of the disease (5-year prospective study). *Farmateka*. 2017;(7):40–5. (In Russ.)].
3. Buse E, Dumitriu B, Olariu L, et al. Cellular and Molecular Activity of a Standardized Small Fish Extract In an Experimental Model of Primary Human Cartilage Cells. *Romanian Journal of Rheumatology*. 2018;XXVII(1):23–31.
4. Olariu L, Dumitriu B, Craciun L, et al. The In Vitro Influence of a Pharmaceutically Active Small Sea Fish Extract On Apoptosis And Proliferation Mechanisms Amplified By Inflammatory Conditions. *Farmacia*. 2018 Jun;66(3):524–9.
5. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):532–8. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):532–8. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545
6. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 — оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):174–7. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: the assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):174–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-177
7. Hurst NP, Kind P, Ruta D, et al. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol*. 1997 May;36(5):551–9.
8. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Симптом- и структурно-модифицирующее действие препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов (многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование). *Доктор.ру*. 2014;(4):64–9. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Symptom and structural-modifying effects of alflutop in patients with knee osteoarthritis (multicenter double-blind placebo-controlled study). *Doktor.ru*. 2014;(4):64–9. (In Russ.)].
9. Левин ОС, Олюнин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбагоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(4):80–4. [Levin OS, Olyunin DYU, Golubeva LV. Alflutop efficacy in chronic vertebrogenous lumbar ischialgia. A double blind placebo controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):80–4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-809

Поступила 13.08.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Биотехнос». 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.

Серопозитивный ювенильный ревматоидный артрит с синдромом Шёгрена: особенности диагностики и выбора терапии (описание случая)

Каледа М.И., Никишина И.П., Латыпова А.Н.

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

Представлено клиническое наблюдение серопозитивного по ревматоидному фактору полиартикулярного варианта ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) в сочетании с впервые диагностированным синдромом Шёгрена (СШ) у девочки-подростка. Обсуждаются особенности клинической картины и проблемы диагностики СШ в педиатрической практике. Наличие эрозивного артрита с быстрым прогрессированием деструкции суставов в сочетании с высокоактивным по данным биопсии СШ, а также характер иммунологических показателей послужили основанием для назначения ритуксимаба (РТМ) — моноклонального химерного антитела к CD20- антигену. Хотя РТМ не зарегистрирован для применения по этому показанию в детском возрасте, в данной клинической ситуации ему не было альтернативы среди генно-инженерных биологических препаратов. Отмечалась высокая эффективность терапии. Уже после 1-го курса лечения РТМ нормализовались значения острофазовых маркеров, уменьшились артралгии и экссудативные явления в суставах, купировалась утренняя скованность. Через 12 мес после начала терапии достигнута ремиссия ЮРА с положительной динамикой, подтвержденной при контрольной сиалографии и сиалометрии.

Приведенный клинический пример убедительно демонстрирует целесообразность применения РТМ у больных ЮРА в сочетании с СШ при резистентности к терапии классическими иммунодепрессантами и нежелательности использования ингибиторов фактора некроза опухоли α из-за повышенного риска лимфопрлиферации при СШ.

Ключевые слова: серопозитивный ювенильный ревматоидный артрит; синдром Шёгрена; ритуксимаб; детский возраст.

Контакты: Мария Игоревна Каледа; kaleda-mi@yandex.ru

Для ссылки: Каледа МИ, Никишина ИП, Латыпова АН. Серопозитивный ювенильный ревматоидный артрит с синдромом Шёгрена: особенности диагностики и выбора терапии (описание случая). Современная ревматология. 2019;13(3):60–65.

Seropositive juvenile rheumatoid arthritis with Sjögren's syndrome: features of diagnosis and treatment choice (a case report)

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Latypova A.N.

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

The paper describes a clinical case of rheumatoid factor-seropositive polyarticular juvenile rheumatoid arthritis (JRA) concurrent with new-onset Sjögren's syndrome (SS) in a teenage girl. It discusses the clinical features of SS and the problems of its diagnosis in pediatric practice. Erosive arthritis with rapidly progressive joint destruction concurrent with SS that was highly active according to biopsy findings, as well as the nature of the immunological parameters served as the basis for using rituximab (RTM), a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody. Although RTM is not registered for use for this disease in childhood, an alternative biological agent was unavailable in this clinical situation. The therapy was observed to be highly effective. Just after the first cycle of RTM therapy, the values of acute-phase markers became normal, arthralgias and exudative joint phenomena diminished, and morning stiffness ceased. Twelve months after therapy initiation, the patient achieved remission of JRA with positive changes confirmed by control sialography and sialometry.

The given clinical example convincingly demonstrates the feasibility of using RTM in patients with JRA concurrent with SS with resistance to therapy with classical immunosuppressive drugs and with the undesirability of using tumor necrosis factor- α inhibitors due to the increased risk of lymphoproliferation in SS.

Keywords: seropositive juvenile rheumatoid arthritis; Sjögren's syndrome; rituximab; childhood.

Contact: Maria Igorevna Kaleda; kaleda-mi@yandex.ru

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP, Latypova AN. Seropositive juvenile rheumatoid arthritis with Sjögren's syndrome: features of diagnosis and treatment choice (a case report). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):60–65.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-60-65

Ювенильный артрит (ЮА) является одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний детского возраста, которое может существенно ограничивать физическую активность ребенка, ухудшать качество жизни и

оказывать значительное влияние на перспективы полноценной социализации [1–3]. К числу прогностически неблагоприятных субтипов ЮА относится серопозитивный по ревматоидному фактору (РФ) ювенильный ревматоидный

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

артрит (ЮРА). У детей он встречается довольно редко (3–10% всех случаев ЮА) [2] и протекает, как правило, агрессивно. Даже при своевременно начатой адекватной терапии частота ремиссии составляет от 42 до 65% [1, 3, 4]. Серопозитивный ЮРА наиболее близок к классическому ревматоидному артриту (РА) взрослых [1], который является очень гетерогенным по патогенетическим механизмам, что находит отражение в большом разнообразии фенотипов и позволяет рассматривать РА не как «одну болезнь», а как клиничко-иммунологический синдром [5]. В связи с этим большой интерес как во взрослой, так и в педиатрической ревматологической практике представляет особый фенотип заболевания, сочетающий в себе РА и синдром Шёгрена (СШ), что накладывает отпечаток на клиническую картину и возможности эффективной и безопасной терапии у подобных пациентов.

Представляем клиническое наблюдение серопозитивного по РФ полиартикулярного варианта ЮРА в сочетании с СШ с анализом особенностей диагностики и эффективности терапии ритуксимабом (РТМ); длительность наблюдения составила 3 года.

Больная Н., 15,5 года, впервые была госпитализирована в детское ревматологическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2016 г. с жалобами на боль в лучезапястных суставах, суставах кистей, утреннюю скованность продолжительностью более 1 ч, субфебрилитет.

Обычное раннее развитие, неотягощенный семейный анамнез. Из детских инфекций перенесла ветряную оспу. Профилактическая вакцинация проведена в полном объеме.

Дебют настоящего заболевания — после тонзилэктомии в конце 2011 г., когда появились длительный субфебрилитет, артралгии, по данным лабораторного обследования повышение СОЭ до 25 мм/ч, гипергаммаглобулинемия до 22%. В сентябре 2012 г. возникла припухлость лучезапястных суставов. Впервые госпитализирована в стационар по месту жительства в октябре 2012 г., по данным обследования установлен диагноз ЮРА, полиартикулярный вариант, серопозитивный по РФ. Назначены терапия метотрексатом (МТ) по 15 мг/нед, повторные пролонгированные курсы терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (диклофенак, нимесулид). С начала 2014 г. стали беспокоить эпизоды (до 4–6 раз в год) припухания околоушной области с локальной болезненностью, которые расценивали как лимфаденит, по поводу чего получала антибактериальную терапию с неоднократными перерывами в лечении МТ. В апреле 2015 г. перенесла плевропневмонию, по этой причине длительно (более 1 мес) не получала терапию МТ, развилось обострение полиартрита. После возобновления приема МТ полностью достичь контроля над активностью полиартрита не удалось, в связи с чем в августе 2015 г. в стационаре по месту жительства проводилась пульс-терапия глюкокортикоидами (метилпреднизолон по 500 мг №3), назначен диклофенак для постоянного приема без стойкого эффекта.

Впервые госпитализирована в детское отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой через 4,5 года после дебюта заболевания. Данные физикального обследования: состояние средней тяжести за счет поражения опорно-двигательного аппарата и признаков общей интоксикации. Правильного телосложения, масса тела — 44 кг, рост — 150 см. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. Пальпируются увеличенные тонзиллярные, подмышечные, кубитальные, паховые лимфатиче-



Рис. 1. Кисти до (а) и через 12 мес (б) терапии РТМ

ские узлы. Околоушные железы уплотнены. При физикальном обследовании патологии внутренних органов не выявлено. Суставной статус: припухлость лучезапястных суставов, большие левого, с ограничением объема движений и болевым компонентом при движениях, справа — тенденция к ульнарной девиации; сгибательная контрактура правого локтевого сустава; припухлость II–IV пястно-фаланговых суставов правой кисти, проксимальных межфаланговых суставов II–V пальцев обеих кистей (рис. 1, а), ограничение движений в этих суставах с болевым компонентом; ограничение объема движений в правом тазобедренном суставе; припухлость коленных суставов, ограничение сгибания, боль при максимальном сгибании; припухлость левого голеностопного сустава, ограничение объема движений, симптом сжатия предплюсны положительный слева; припухлость II–IV проксимальных межфаланговых суставов стоп; ограничение движений в височно-нижнечелюстных суставах с болевым компонентом при максимальной апертуре. Число активных суставов — 25, число суставов с ограничением функции — 27. Небольшая микрогнатия. Утренняя скованность до 15–30 мин. Миопатического синдрома, очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Физиологические отправления не нарушены.

Проведено лабораторно-инструментальное обследование. В клиническом анализе крови: Hb — 108 г/л, л. — $3,1 \times 10^9$ /л; СОЭ — 28 мм/ч (норма до 15 мм/ч). В биохимическом анализе крови: общий белок — 87,9 г/л (норма 66,0–87,0 г/л), γ -глобулины — 36,9% (норма 9,5–19,8%). В иммунологическом анализе крови: СРБ — 18,8 мг/л (норма до 5,0 мг/л), антинуклеарный фактор (АНФ) — $1/1280$ гомогенного и крапчатого свечения (норма до $1/160$), РФ — 29,8 МЕ/мл (норма до 15,0), антитела к SS-A(Ro) >200 Ед/мл (норма до 25,0 Ед/мл), IgG — 30,8 г/л (норма 8,0–17,0 г/л). УЗИ суставов подтвердило синовиты локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых суставов II–IV пальцев справа, II и III пальцев слева, голеностопных суставов с пролиферацией синовиальной оболочки и умеренным усилением васкуляризации, теносиновиты сухожилий общего разгибателя пальцев, большие слева, сухожилия локтевого разгибателя запястья справа, сухожилий сгибателей II–IV пальцев с обеих сторон, большие справа; наличие жидкости в пястно-фаланговых суставах II–IV пальцев справа и II, III пальцев слева с небольшим усилением васкуляризации. При рентгенологическом исследовании выявлены эрозии, большие в области правого запястья и левой стопы, сужение щелей многих суставов, ульнарная девиация пястно-фаланговых суставов, снижение высоты запястий (рис. 2, а). УЗИ показало наличие диффузных изменений околоушных желез, патогномоничных для СШ (рис. 3), региональной лимфаденопатии. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки — вы-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ



Рис. 2. Рентгенограммы кистей до (а) и после 5 курсов (б) лечения РТМ

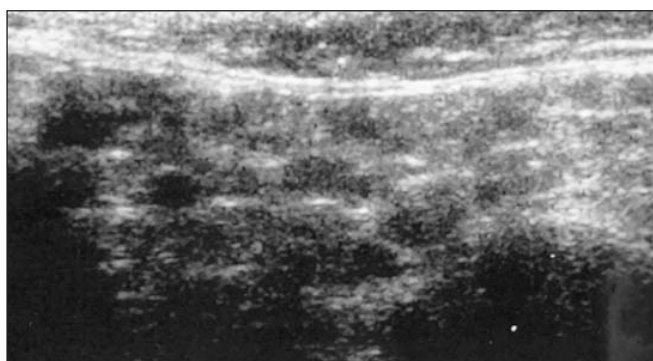


Рис. 3. УЗИ. Признаки СШ до начала терапии РТМ

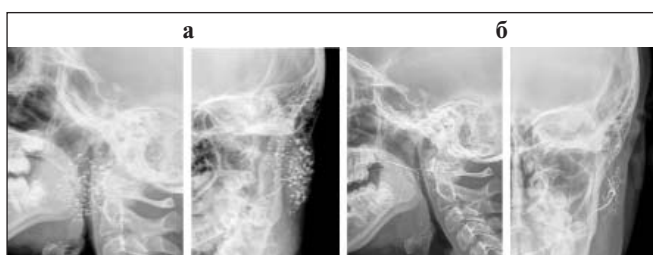


Рис. 4. Сиалогграфия до (а) и после 5 курсов (б) терапии РТМ

раженная медиастинальная и аксиллярная лимфаденопатия. При комплексном стоматологическом обследовании, включавшем консультацию стоматолога, проведение сиалометрии и сиалогграфии (рис. 4, а), установлен паренхиматозный паротит выраженной стадии со снижением функции слюнных желез. Пациентке была выполнена биопсия малой слюнной железы, выявлены морфологические проявления СШ, выраженная нестабильность ядерного материала. При иммунохимическом анализе крови и мочи обнаружена поликлональная гипергаммаглобулинемия, пациентка была обследована онкогематологом, данных в пользу лимфопролиферативного заболевания не выявлено.

В период стационарного обследования у пациентки было зафиксировано выраженное обострение двустороннего паротита с нарастанием припухлости околоушных слюнных желез (рис. 5) с болезненностью при пальпации и системной лимфаденопатией, сопровождавшееся повышением СОЭ до 28 мм/ч, уровня СРБ до 45,9 г/л, общего белка до 96,8 г/л, γ -глобулинов до 40,3%, купировавшееся в течение суток без дополнительных назначений.

С учетом клинической картины заболевания и результатов дополнительного обследования верифицирован диагноз: ЮРА, полиарткулярный вариант, серопозитивный по РФ, активность 2, стадия III, функциональный класс 2 (М 08.0) в сочетании с СШ (паренхиматозный паротит, выраженная стадия со снижением функции слюнных желез, лимфаденопатия, антитела к Ro+, активность высокая).

Принимая во внимание сочетание серопозитивного по РФ полиарткулярного варианта ЮРА (эрозивная стадия) с высокоактивным СШ с риском лимфопролиферации, высокой иммунологической активностью, а также предшествующий фармакологический анамнез, на консилиуме было принято решение о назначении терапии РТМ из расчета 375 мг/м² поверхности тела на инфузию в виде 2 инфузий с интервалом 2 нед, продолжении терапии МТ 15 мг/нед, назначении метилпреднизолона в дозе 8 мг/сут. Терапия РТМ была начата по решению консилиума в соответствии с федеральным законом №323 после подписания информированного согласия родителями и самой пациенткой и одобрения локальным этическим комитетом. После выполнения инфузий наблюдалась положительная клиническая и лабораторная динамика. В дальнейшем состояние оставалось стабильным в течение 6 мес с последующим обострением полиартрита суставов кистей, потребовавшим проведения повторного курса лечения РТМ, после чего к 12-му месяцу наблюдения была достигнута стойкая ремиссия (см. рис. 1, б). Всего за время наблюдения до достижения 18-летнего возраста пациентка получила 5 курсов лечения РТМ с интервалами в 6 мес с хорошей эффективностью. После 4-го курса лечения РТМ возникла распространенная герпес-вирусная инфекция, назначены противовирусная терапия, внутривенный иммуноглобулин в заместительной дозе.

В период последней госпитализации в детское отделение, перед достижением 18-летнего возраста (через 2,5 года наблюдения и 7 лет после клинической манифестации заболевания), клинических признаков активности артрита не выявлено, изменения в суставах пролиферативного характера. При лабораторном обследовании: Нв — 135 г/л, л. — $6,8 \times 10^9$ /л; СОЭ — 11 мм/ч (норма до 15 мм/ч), общий белок — 67,3 г/л, γ -глобулины — 16,45%. В иммунологическом анализе крови: СРБ — 1,6 мг/л, АНФ — 1/1280 гомогенного и крапчатого свечения, РФ <9,5 МЕ/мл, антитела к SS-A(Ro) >200 Ед/мл, IgG — 14,2 г/л. Лимфаденопатия отсутствовала. При сиалометрии не выявлено снижения функции слюнных желез, при сиалогграфии отмечалась положительная динамика проявлений паренхиматозного паротита (см. рис. 4, б). По данным УЗИ признаки СШ сохранялись. Рентгенологически прогрессирования артрита не установлено (см. рис. 2, б). Продолжена терапия МТ 10 мг/нед, метилпреднизолоном 4 мг/сут. При контрольном амбулаторном обследовании через 3 года после начала наблюдения клинических признаков активности заболевания не выявлено.

Обсуждение. Представленное наблюдение интересно с точки зрения как диагностики сочетания ревматических заболеваний у одной пациентки, так и выбора оптимальной терапевтической тактики. Во-первых, безусловно, заслуживает внимания одновременное наличие у пациентки двух редких аутоиммунных болезней — ЮРА, серопозитивного по РФ, и СШ. С учетом соответствия пациентки критериям EULAR для диагностики серопозитивного ЮРА (симметричный эрозивный полиартрит, серопозитивный по РФ) [1,

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

3], СШ может рассматриваться как вторичный. Согласно данным литературы, у взрослых больных вторичный СШ развивается в 4–31% случаев [6]. У детей с ЮРА частота подобного варианта болезни составляет до 20%, уступая только сочетанию ЮРА и аутоиммунного тиреоидита, который может выявляться в 30% наблюдений [7]. При последовательном развитии подобных нарушений, по данным С. Malagon и соавт. [7], медиана возраста дебюта первого заболевания составила 11,93 года, медиана интервала до манифестации второго аутоиммунного заболевания — $23,45 \pm 32,88$ мес, что сопоставимо с соответствующими показателями у нашей пациентки [8].

Во-вторых, СШ в целом крайне редко выявляется в детском возрасте, в связи с чем практически нет данных об особенностях клинической картины, течения и диагностики этой нозологии у таких пациентов [8, 9]. В нашем наблюдении манифестация первого эпизода паротита произошла приблизительно через 2 года после дебюта суставной патологии. Отсутствие настороженности в отношении развития СШ, несмотря на неоднократные рецидивы локальной симптоматики, обусловило нерегулярность лечения МТ по поводу ЮРА, что привело к прогрессированию эрозивного полиартрита и ухудшению прогноза из-за формирования стойкой функциональной недостаточности. Кроме рецидивов паротита, настораживающим в плане развития СШ у данной пациентки можно считать гипергаммаглобулинемию в сочетании с лимфаденопатией и общеконституциональными нарушениями, что весьма характерно для дебюта СШ, по данным нашего исследования, и согласуется с результатами других авторов [8–11].

Для верификации диагноза СШ мы использовали Российские диагностические критерии, опубликованные в 2001 г. [12]. Классификационные критерии болезни Шёгрена ACR/EULAR, которые были предложены в 2016 г. [13], сложны для применения у детей, так как далеко не во всех случаях возможно выполнение биопсии малой слюнной железы, а также адекватное проведение нестимулированного теста Ширмера и определение нестимулированной секреции слюнной железы. По мнению N. Yokogawa и соавт. [14], диагностическая значимость критериев СШ для взрослых в педиатрической практике невысока, что может влиять на выявляемость СШ в этой возрастной группе. В последнее время большую роль в диагностике СШ играют результаты УЗИ слюнных желез, которое является неинвазивным, необлучающим методом визуализации, продемонстрировавшим, согласно заключению ряда авторов, хорошую чувствительность и высокую специфичность (до 94%) [9, 15]. По данным нашего ранее опубликованного исследования, 100% пациентов, у которых был верифицирован СШ, имели патогномичные УЗИ-признаки [8]. Результаты УЗИ, рецидивирующий паротит и обязательное выполнение биопсии малой слюнной железы для выявления специфической морфологической картины предложены N. Yokogawa и соавт. [14] в качестве дополнительных критериев для пациентов детского возраста. У нашей пациентки на основании



Рис. 5. Припухлость правой околоушной области в период обострения паротита

патоморфологического исследования биоптата малой слюнной железы был подтвержден СШ с высокой нестабильностью ядерного материала. Принимая во внимание эти данные, генерализованную лимфаденопатию и гипергаммаглобулинемию, а также сообщения о повышенном риске лимфопрлиферации в подобных случаях [9, 10, 16], пациентке было проведено дополнительное обследование для исключения онкогематологической патологии. Из иммунологических маркеров выявлены АНФ, РФ и антитела к Ro, что согласуется с данными M. Stiller и соавт. [11] о большей частоте такого сочетания у детей с вторичным СШ по сравнению с первичным.

Особый интерес для педиатров-ревматологов представляет терапевтическая тактика у подобных больных. Современная концепция терапии ЮРА предусматривает незамедлительное назначение патогенетической терапии после установления диагноза, в качестве препарата первой линии обычно используется МТ [1, 3]. При неэффективности или непереносимости МТ применяют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) с разными механизмами действия, среди которых чаще используются ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) [1, 3]. Однако у пациентов с ЮРА в сочетании с СШ их применение нежелательно в связи с повышенным риском онкологической патологии [10, 16], а также с учетом ранее опубликованных сообщений о недостаточной эффективности указанного лечения при СШ [17]. При выборе ГИБП мы в первую очередь учитывали наличие высокоактивного СШ и данные литературы об эффективности РТМ именно при этой нозологии, хотя формально у РТМ нет официально зарегистрированных показаний для СШ, особенно первичного [18, 19].

РТМ — моноклональное химерное антитело к CD20-антигену, который экспрессируется как на зрелых В-лимфоцитах, так и на их предшественниках, но отсутствует на гемопоэтических и нормальных плазматических клетках. В результате антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплемент-связанного лизиса, апоптоза, ингибирования клеточного роста происходит деструкция В-лимфоцитов [20]. Хороший клинический ответ на терапию РТМ у больных с ревматическими заболеваниями обусловлен длительной деплецией В-лимфоцитов в периферической крови [21]. С 2006 г. РТМ зарегистрирован по показанию «ревматоидный артрит» у взрослых пациентов. В клинических исследованиях были показаны достаточные эффективность и безопасность РТМ при РА. Результаты исследования DANCER (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) и REFLEX (Randomized Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in RA), которые включали пациентов с неэффективностью или непереносимостью по крайней мере одного ингибитора ФНО α , показали, что в группе РТМ клинически значимый ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) и достоверное улучшение качества жизни отмечались значительно чаще, чем в группе плацебо. Анализ результатов исследования REFLEX свидетельствует о том, что комбиниро-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ванная терапия РТМ + МТ более эффективно тормозит деструкцию суставов, чем монотерапия МТ [22, 23]. В связи с рефрактерностью к стандартной терапии РТМ, несмотря на отсутствие соответствующих зарегистрированных показаний, успешно применяется у детей для лечения как лимфо-пролиферативных, так и аутоиммунных заболеваний, например синдрома Эванса, аутоиммунной гемолитической анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, системной красной волчанки, ювенильного идиопатического артрита, ювенильного дерматомиозита, васкулитов [24]. В исследовании Е.И. Алексеевой и соавт. [25], в котором изучались эффективность и безопасность РТМ у детей с полиартикулярным вариантом ЮРА, продемонстрирован его хороший эффект и благоприятный профиль безопасности, аналогичные результаты получены нами в работе, посвященной применению РТМ у детей с СШ [8].

Назначение РТМ нашей пациентке подтвердило его высокую эффективность и возможность достижения ме-

дикаментозной ремиссии как ЮРА, так и СШ. В течение всего наблюдения у ребенка отсутствовали рецидивы паротита, нормализовались показатели секреции слюнных желез, достигнута положительная динамика по данным сиалографии, нормализовались острофазовые маркеры. Из нежелательных явлений зафиксирована генерализованная герпетическая инфекция после 4-го курса лечения РТМ, которая была успешно купирована назначением противовирусной терапии и заместительной дозы внутривенного иммуноглобулина.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость настороженности педиатров-ревматологов в отношении СШ у детей. Наличие этой патологии, чаще всего в сочетании с ЮРА или системной красной волчанкой, существенно влияет на выбор терапевтической тактики. Современные возможности лечения позволяют улучшить перспективы достижения ремиссии у подобных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. P. 223-7.
- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007 Mar 3;369(9563):767-778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
- Алексеева ЕИ. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(1):78-94. [Aleksееva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2015;14(1):78-94. (In Russ.)].
- Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):2012-21. doi: 10.1002/art.34343. Epub 2011 Dec 19.
- Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. Терапевтический архив. 2019;91(5):4-7. [Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved problems. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):4-7. (In Russ.)].
- Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Font J. The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Feb;36(4):246-55. Epub 2006 Sep 22.
- Malagon C, Gomez M, Mosquera C, et al. Juvenile polyautoimmunity in a rheumatology setting. *Autoimmun Rev*. 2019 Apr;18(4):369-381. doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.006. Epub 2019 Feb 14.
- Каледа МИ, Никишина ИП, Латыпова АН. Опыт диагностики и лечения синдрома Шёгрена у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019;98(3):99-104. [Kaleda MI, Nikishina IP, Latypova AN. Experience in diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome in children. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019;98(3):99-104. (In Russ.)].
- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. P. 431.
- Movva S, Carsons S. Review of pediatric Sjögren's syndrome. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(3):1141-6. doi: 10.1089/ped.2013.0326;
- Stiller M, Golder W, Doring E, Biedermann T. Primary and secondary Sjögren's syndrome in children—a comparative study. *Clin Oral Investig*. 2000 Sep;4(3):176-82.
- Васильев ВИ. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика болезни Шёгрена. Русский медицинский журнал. 2008;16(10):638-48. [Vasil'ev VI. Clinic, diagnosis and differential diagnosis of Sjögren's disease. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(10):638-48. (In Russ.)].
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):9-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571. Epub 2016 Oct 26.
- Yokogawa N, Lieberman SM, Sherry DD, Vivino FB. Features of childhood Sjögren's syndrome in comparison to adult Sjögren's syndrome: considerations in establishing child-specific diagnostic criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2016. Mar-Apr;34(2):343-51. Epub 2016 Jan 20.
- Mossel E, Delli K, van Nimwegen JF, et al; EULAR US-pSS Study Group. Ultrasonography of major salivary glands compared with parotid and labial gland biopsy and classification criteria in patients with clinically suspected primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1883-1889. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211250. Epub 2017 Jul 28.
- Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 14;165(20):2337-44.
- Pessler F, Monash B, Rettig P, et al. Sjögren syndrome in a child: favorable response of the arthritis to TNFalpha blockade. *Clin Rheumatol*. 2006 Sep;25(5):746-8. Epub 2006 Jan 4. doi: 10.1007/s10067-005-0042-z.
- Valim V, Trevisani VF, Pasoto SG, et al. Recommendations for the treatment of Sjögren's syndrome. *Rev Bras Reumatol*. 2015 Sep-Oct;55(5):446-57. doi: 10.1016/j.rbr.2015.07.004. Epub 2015 Aug 12.
- Carsons SE, Vivino FB, Parke A, et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr;69(4):517-527. doi: 10.1002/acr.22968. Epub 2017 Mar 3.
- Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Signaling events involved in antiCD20 — induced apoptosis of malignant human B cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2000 Mar;48(12):673-83. doi: 10.1007/s002620050016;
- Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol*. 2003 Apr;14(4):520-35. doi: 10.1093/annonc/mdg175;
- Van Vollenhoven RF, Schechtman J, Szczepanski LJ, et al. Safety and tolerability of rituximab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: Results from the

dose-ranging assessment international clinical evaluation of rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) study. Presented at the Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology in San Diego, California. November 12-17, 2005. ACR Abstract #1922;

23. Fleischmann RM, Racewicz AJ, Schechtman J, et al. Rituximab efficacy in rheumatoid arthritis is independent of coad-

ministration of glucocorticoids: Results from the doseranging assessment international clinical evaluation of rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) study. Presented at the 2005 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting in San Diego, California. November 12-17, 2005. ACR/ARHP Abstract #263;

24. El-Hallak M, Binstadt BA, Leichtner AM, et al. Clinical effects and safety of rituximab for treatment of refractory

pediatric autoimmune diseases. *J Pediatr.* 2007 Apr;150(4):376-82.. doi: 10.1016/j.jpeds. 2006.10.067F

25. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2011 Sep;30(9):1163-72. doi: 10.1007/s10067-011-1720-7. Epub 2011 Mar 8.

Поступила 24.06.2019

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.

Люпус-панникулит: трудности диагностики

Егорова О.Н., Никишина Н.Ю., Белов Б.С.

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

Представлено клиническое наблюдение пациентки с системной красной волчанкой. Особенности данного случая являются сочетание лобулярного панникулита (Пн) с другими типичными клиническими и лабораторными признаками основного заболевания, а также отсутствие эффекта предшествующей терапии. Освещены основные направления дифференциальной диагностики идиопатического лобулярного Пн и люпус-Пн, потребовавшей исключения иных ревматических заболеваний.

Ключевые слова: идиопатический лобулярный панникулит; люпус-панникулит; диагностика.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Никишина НЮ, Белов БС. Люпус-панникулит: трудности диагностики. Современная ревматология. 2019;13(3):66–70.

Lupus panniculitis: diagnostic difficulties

Egorova O.N., Nikishina N.Yu., Belov B.S.

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

The paper describes a clinical case of a female patient with systemic lupus erythematosus. The features of this case are lobular panniculitis (Pn) concurrent with other typical clinical and laboratory signs of the underlying disease, as well as the absence of the effect of previous therapy. The main directions of the differential diagnosis of idiopathic lobular Pn and lupus Pn that required exclusion of other rheumatic diseases are highlighted.

Keywords: idiopathic lobular panniculitis; lupus panniculitis; diagnosis.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Nikishina NYu, Belov BS. Lupus panniculitis: diagnostic difficulties. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):66–70.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-66-70

Ревматические заболевания (РЗ), ассоциированные с панникулитами (Пн), вызывают повышенный интерес у отечественных и зарубежных ревматологов. В современных условиях Пн рассматривают как совокупность гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК) и нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [1–4].

Считается, что определенную роль в развитии Пн могут играть инфекции (вирусные, бактериальные), травмы, гормональные и иммунные нарушения, прием лекарственных препаратов, заболевания поджелудочной железы, злокачественные новообразования и др. [2–4, 5]. Большой интерес представляет нозологическая принадлежность видов и вариантов Пн при РЗ. Частота развития этой патологии при РЗ варьируется от 0,5 до 5% [1, 3, 5, 6], причины ее развития до конца не выяснены. В доступной литературе недостаточно данных об особенностях течения Пн при РЗ [7–10], которые могут быть первым проявлением заболевания.

Одним из ярких примеров РЗ, при котором поражение кожи и ПЖК нередко имеет первостепенное диагностическое значение, является системная красная волчанка (СКВ). Различают волчаночно-специфичные и волчаночно-неспецифичные изменения кожи и ПЖК, причем последние встречаются при СКВ в несколько раз чаще [11]. К волчаночно-специфичным проявлениям относят так называемую хроническую красную волчанку (КВ) (дискоид-

ные высыпания, веррукозная волчанка, люпус-Пн, опухолевидная волчанка), подострую кожную КВ (анулярно-полициклический тип, псориазиформный тип, синдром Роу-элла) и острую КВ (наиболее типичный признак — «бабочка»). Среди неспецифических кожных проявлений — фото-сенсibilизация, лейкоцитокластический и уртикарный васкулит, телеангиэктазии, сетчатое ливедо, злокачественный атрофический папулез, синдром Рейно. При таком обилии «специфических» признаков верификация диагноза, особенно при атипичных вариантах болезни, весьма затруднена. Важное значение для определения специфичности имеют морфологическое исследование и сроки развития кожных высыпаний. В связи с этим правильная оценка клинических и лабораторных проявлений у таких больных, поиск диагностических маркеров системности заболевания приобретают огромное значение.

Приводим наше клиническое наблюдение.

Больная Ф., 33 лет, госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в апреле 2019 г. с жалобами на распространенные эритематозные высыпания на лице, груди, верхних конечностях и в поясничной области; багровое болезненное уплотнение с язвенным дефектом, истекающим прозрачным отделяемым, распространяющееся на правую поясничную и ягодичную области, боль в паховой области, частые головные боли, сухость во рту, ощущение «песка» в глазах.

Из анамнеза известно, что в 2006 г. после укуса осы в правую боковую поверхность туловища появилось красное безбо-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

лезненное пятно. В течение 9 лет аналогичные высыпания возникали в поясничной области, на правом плече, к врачу не обращалась. В ноябре-декабре 2016 г. впервые отметила болезненное уплотнение в поясничной области. В мае 2017 г. во время беременности — усиление боли и увеличение уплотнения в поясничной области. В ноябре 2017 г. — самостоятельное родоразрешение, патологии плода не выявлено. В феврале 2018 г. — повышение температуры тела, нарастание боли и увеличение размера уплотнения в поясничной и ягодичной областях, усиленное выпадение волос. Госпитализирована по месту жительства с диагнозом: идиопатический лобулярный панникулит (ИЛП), инфильтративная форма, инфильтрат ягодичной области справа. Лечение антибактериальными препаратами (внутримышечно цефтриаксон 2 г/сут в течение 7 дней) эффекта не дало. В марте 2018 г. проведено вскрытие инфильтрата с последующей биопсией кожи и ПЖК. Данные гистологического исследования: фрагмент грануляционной ткани с массивными некрофиллами. Еще через месяц отмечено распространение уплотнения на правую поясничную область с сохраняющейся незаживающей раной после биопсии.

В июне 2018 г. — повторное стационарное лечение с диагнозом: системная склеродермия хронического течения, проксимальная склеродерма, Пн, кожный васкулит, синдром Шёгрена, инфицированная длительно не заживающая рана правой ягодичной области. Проведены ревизия раны, вскрытие затеков и их дренирование. Повторная биопсия кожи и ПЖК: морфологическая картина может соответствовать кристаллическому Пн, макрофагальной стадии. Учитывая активность заболевания, впервые назначены преднизолон 15 мг/сут и плаквенил 200 мг/сут, наблюдался удовлетворительный эффект.

В январе 2019 г. пациентка госпитализирована в ревматологическое отделение по месту жительства с жалобами на диффузное болезненное уплотнение в правой поясничной и ягодичной областях, язвенно-некротический дефект правой ягодичной области, красные пятна на спине и верхних конечностях, поперхивание при приеме пищи, сухость во рту и глазах, миалгии, артралгии, периодическое повышение температуры тела.

При осмотре: на верхних конечностях — единичные геморрагические мелкоочечные высыпания, а также багровые пятна, безболезненные при пальпации, размером 5 см. В области поясничного отдела позвоночника — темно-багровое уплотнение с переходом на правую ягодичную область. В правой ягодичной области определяются массивный инфильтрат с краевой гиперемией, свищевой дефект без отделяемого, глубина раны — около 3 см. Видимые слизистые оболочки чистые, розовые. Температура тела — 36,6 °С. Зев спокойный. Периферические лимфатические узлы не увеличены. По системам без особенностей.

Данные лабораторного обследования: Нб — 101 г/л, тр. — 233×10^9 /л, л. — $5,4 \times 10^9$ /л, п. — 5 %; СОЭ — 25 мм/ч; общий белок — 72,9 г/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 92,2 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) — 48,2 ммоль/л, креатинин — 63 мкмоль/л, мочевина — 5,21 ммоль/л, креатининфосфолипаза — 18 ед/л, антитела к двухспиральной ДНК (анти-ДНК) — 200 МЕ/мл, антинуклеарный фактор (АНФ) — 1:320; антите-



Рис. 1. Пациентка Ф., 33 лет. Алопеция



Рис. 2. Та же пациентка. Энантема на твердом нёбе и хейлит

ла к U1-, U2-, U4-рибонуклеопротеинам (анти-Sm), антитела к гистидин-тРНК-синтетазе (анти-Jo-1), антитела к белку, связанному с РНК Y1-Y5/белку, связанному с РНК-полимеразой-3 (анти-SS-Ro/La), антисклеродермальные антитела (анти-Scl-70), антитела к белковым компонентам малого ядерного нуклеотида — U-1-РНК (анти-РNP) и ревматоидный фактор (РФ) не обнаружены; СРБ — 0 мг/л. В анализе мочи — протеинурия 0,72 г/л и эритроциты до 5 в поле зрения.

При УЗИ органов брюшной полости обнаружены диффузные изменения паренхимы почек, гепатомегалия, диффузные изменения поджелудочной железы и спленомегалия. В посеве из язвенно-некротического очага правой ягодичной области роста микроорганизмов не выявлено. Диагностированы ИЛП, инфильтративно-узловая форма, с поражением печени, селезенки, суставов, синдром Шёгрена. К проводимой терапии преднизолоном в суточной дозе 15 мг и гидроксихлорохином 200 мг/сут добавлен циклоспорин А по 150 мг/сут, однако эффекта не получено. Пациентка направлена в ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой для коррекции терапии.

При поступлении состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное. Рост — 168 см, масса тела — 100 кг, индекс массы тела — 35,43 кг/м². Очаговая алопеция (рис. 1), синдром «обрубленных» волос. Энантема твердого нёба, хейлит (рис. 2), свободной слюны мало. Распространенная макулопапулезная сыпь на щеках, эритема в области верхних конечностей, в зоне «декольте», надлопаточной и лопаточной областях (рис. 3, а). В правой поясничной области с переходом на ягодичную область — диффузное багровое болезненное (80 мм по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) уплотнение 30×20 см (рис. 3, б). В области правой ягодицы — язвенный дефект размером 10×6 см с истечением прозрачного отделяемого без запаха (см. рис. 3, б). В области уплотнений кожа и ПЖК в складку не собираются, «блюдцеобразный» симптом положительный. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Движения в суставах в полном объеме. Мышечная система без патологии. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Артериальное давление — 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень — у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицательный. Данные лабораторного обследования: Нб — 99 г/л, тр. — 228×10^9 /л, л. — $4,9 \times 10^9$ /л, п. — 2 %; СОЭ — 23 мм/ч; общий белок — 71,6 г/л, γ-глобулин — 16,26 %, АЛТ — 98,6 ммоль/л, АСТ — 67,9 ммоль/л; щелочная фосфатаза — 100 Ед/л, γ-глутамилтрансфераза — 110,0 Ед/л, креатинкиназа — 23 ед/л, креатинин — 80 мг/л, СРБ — 12,8 мг/л, анти-ДНК >200 МЕ/мл, АНФ — 1/1280h, С3 — 0,668 г/л и С4 — 0,083 г/л;

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ



Рис. 3. Та же пациентка: а — распространенная эритема на спине; б — диффузное багровое болезненное (ВАШ 80 мм) уплотнение размером 30×20 см в поясничной и ягодичной областях справа и язвенно-некротический дефект 10×6 см в правой ягодичной области



Рис. 4. Та же пациентка. После курса экстракорпорального лечения с последующим внутривенным введением ГК 2250 мг и ЦФ 1000 мг на фоне приема преднизолона *per os* по 25 мг/сут и локальной терапии отмечено уменьшение размера (25×15 см) и интенсивности окраски уплотнения в поясничной и ягодичной областях справа и язвенно-некротического дефекта правой ягодичной области (7×4 см)

антитела к кардиолипинам G и M, антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA screen), анти-SS-Ro/La, анти-Scl-70, анти-РНП-70 и РФ не обнаружены. Маркеры гепатита (HBS Ag, анти-HCV), вируса иммунодефицита человека не выявлены, реакция Вассермана отрицательная. Общий анализ мочи: протеинурия — 1,1 г/л, эритроциты — 2–3 в поле зрения, гиалиновые цилиндры — 2 в поле зрения. Суточный анализ мочи: объем суточной мочи — 2000 мл, протеинурия — 0,6 г/сут, креатинин мочи — 6,90 ммоль/л, клубочковая фильтрация — 126,2 мл/мин. Проба Манту — 2 мм.

Электрокардиография: синусовый ритм, 86 уд/мин, вертикальная позиция электрической оси сердца. Компьютерная томография органов грудной клетки без патологии. Силография: признаки паренхиматозного сиалоденита. УЗИ уплотнения правой ягодичной и поясничной областей: уменьшение толщины ПЖС и изменение его структуры — отсутствие дифференцировки на кожу и ПЖК, поверхностные слои значительно диффузно уплотнены, сквозь них проходят свищевые ходы, сообщающиеся с неоднородным жидкостным содержимым, лежащим в глубоких отделах, в ряде областей видны участки минимального усиления васкуляризации. Полученные данные позволили исключить ИЛП и системную склеродермию. Диагностирована СКВ хронического течения, активность 4 (SLEDAI 2K — 20 баллов, индекс повреждения SLICC/ACR — 2): нефротический синдром, люпус-Пн, макулопапулезная сыпь на лице, распространенная эритема, алопеция, хейлит, зантема твердого нёба, иммунологические нарушения (анти-ДНК, гипокомплементемия), АНФ+.

Учитывая торпидное течение заболевания, проведено три сеанса экстракорпоральной гемокоррекции с последующим внутривенным введением глюкокортикоидов (ГК) в суммарной дозе 2250 мг в сочетании с циклофосфаном (ЦФ) 1000 мг, пероральная доза ГК увеличена до 25 мг/сут. Также проведено лечение язвенно-некротического дефекта правой ягодичной области антикоагулянтами и гидроколлоидными повязками. Терапия способствовала значительному улучшению состояния, отмечался регресс высыпаний на лице и в области «де-

колье», зантемы твердого нёба, боли (40 мм по ВАШ), размера (25×15 см) и интенсивности окраски уплотнения в правой поясничной и ягодичной областях, уменьшение язвенно-некротического дефекта правой ягодичной области (7×4 см), снижение SLEDAI 2K до 4 баллов (рис. 4).

Больная выписана под наблюдение ревматолога по месту жительства с рекомендацией продолжить ежемесячное однократное экстракорпоральное лечение с внутривенным введением ГК 1000 мг и ЦФ 1000 мг, прием преднизолона 25 мг/сут и локальную терапию.

Обсуждение. Несмотря на общепризнанную сопряженность поражения кожи и ПЖК при РЗ [4, 8–10, 12, 13], истинное клиническое и прогностическое значение Пн при этих заболеваниях остается недооцененным. Назрела необходимость изучения РЗ с позиции кожных изменений и поражения ПЖК. Правильная интерпретация указанных изменений важна для дифференциально-диагностического поиска, способствует достоверному и своевременному распознаванию болезни. Дифференциальная диагностика Пн при РЗ связана со значительными трудностями, особенно в дебюте основного заболевания. Безусловно, важное значение для верификации основного диагноза имеет осведомленность о типичных проявлениях вариантов Пн при РЗ.

У нашей пациентки обсуждались диагнозы ИЛП и люпус-Пн при СКВ. Каковы общие и отличительные черты этих заболеваний?

В 1892 г. V. Pfeiffer впервые описал синдром очаговой дистрофии ПЖК с локализацией узлов на щеках, молочных железах, верхних и нижних конечностях, сопровождавшийся прогрессирующей слабостью. В 1928 г. Н. Christian обратил внимание на наличие лихорадки при этой болезни, а в 1936 г. I. Brill предложил новый термин — «болезнь Пфайфера–Вебера–Крисчена». Согласно современной терминологии, эту патологию рассматривают как ИЛП — редкое малоизученное системное рецидивирующее заболевание, которое представляет собой лобулярный Пн без васкулита [1–5]. ИЛП чаще возникает у женщин 20–50 лет, характеризуется

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Дифференциальная диагностика ИЛП и люпус-ПН

Признак	ИЛП	Люпус-ПН при СКВ
Лобулярный Пн	Да	Да
Дебют заболевания	Уплотнение ПЖК	Уплотнение ПЖК
Течение Пн	Рецидивирующее	Рецидивирующее
Формы Пн	Узловатая, бляшечная, инфильтративная, мезентериальная	Узловатая, бляшечная, инфильтративная
Локализация уплотнения	Верхние и нижние конечности, туловище, ягодичная область	Верхние конечности, туловище, ягодичная область, лицо и волосистая часть головы
Симптом «блюдца»	Да	Да
Рубцовые изменения	Иногда	Иногда
Субфебрильная температура	Да	Иногда
Алопеция	Нет	Иногда
Эритема на лице и туловище, хейлит, энантема, капилляриты, синдром Рейно и т. д.	Нет	Да
СОЭ >20 мм/ч	Да	Да
Повышение уровня СРБ	В 3 раза и более	В 1,5–3 раза
Анти-ДНК >20 Ед/мл, АНФ-Нер2 >1/160, С3/С4	Нет	Да
Нефротический или мочевого синдром	Нет	Да

быстрым развитием ограниченных подкожных узлов, расположенных в ПЖК на разной глубине, как правило, множественных, с преимущественной локализацией на нижних и верхних конечностях, в ягодичной области, реже — на груди и животе. Обычно в течение нескольких недель узлы рассасываются, оставляя после себя блюдцеобразные западения кожи, в которых иногда откладываются соли кальция (см. таблицу). Клиническая симптоматика зависит от формы ИЛП. Так, при узловой форме узлы четко отграничены от окружающей ткани, в зависимости от глубины залегания их окраска может быть от цвета нормальной кожи до ярко-розовой, а диаметр — от нескольких миллиметров до 5 см и более. Бляшечная разновидность является результатом слияния отдельных узлов в плотноэластический бугристый конгломерат, цвет кожи над ним — от розового до синюшно-багрового. Инфильтративная форма характеризуется возникновением флюктуации в зоне отдельных узлов или конгломератов ярко-красного или багрового цвета, вскрытие очага происходит с выделением желтой маслянистой массы [1, 5, 6, 13]. Для мезентериальной формы типичны боль в околопупочной области и воспаление жировой ткани брыжейки кишечника, сальника, жировой клетчатки пред- и забрюшинной областей, выявляемые при компьютерной томографии органов брюшной полости [13].

Другой яркий представитель лобулярного Пн — люпус-Пн, или КВ глубокая, впервые описанная М. Кароси в 1883 г. [15]. Заболевание вдвое чаще возникает у женщин, преимущественно в возрасте 40 лет [7, 11, 14]. При люпус-Пн образуются глубокие подкожные узлы или бляшки, нередко болезненные, сопровождающиеся изъязвлением. Они распо-

лагаются на верхних конечностях, туловище, в ягодичной области, иногда на голове, лице и шее. Поражение нижних конечностей нехарактерно и может служить отличительным признаком при дифференциальной диагностике с другими вариантами Пн (см. таблицу). Описано атипичное расположение узлов в области грудных желез («волчаночный мастит»), щитовидной железы и в периокулярной зоне [15]. Люпус-Пн отличается рецидивирующим течением, воспалительный процесс нередко завершается образованием атрофических рубцов. Пн включен в современные диагностические критерии СКВ (SLICC, 2012 г.) [16]. Большое значение в диагностике люпус-Пн имеет выявление характерных для СКВ лабораторных изменений [14] (см. таблицу).

Таким образом, общими чертами рассматриваемых нозологий являются клинические признаки Пн, рецидивирующий характер основного заболевания и повышение лабораторных показателей воспалительной активности. Однако люпус-Пн имеет специфические проявления: локализация уплотнений на лице и волосистой части головы, отсутствие поражения кожи и ПЖК на нижних конечностях, наличие иммунологических изменений, характерных для СКВ (см. таблицу).

Как свидетельствует представленное наблюдение, успех диагностики вариантов Пн зависит в первую очередь от тщательно собранного анамнеза, включая сведения о предшествующих заболеваниях, от адекватной оценки клинической и лабораторной симптоматики. Поэтому накопление клинического опыта (вероятно, в рамках многоцентровых исследований, выполненных по единому дизайну) позволит приблизиться к пониманию сущности и разработке патогенетических методов терапии этих заболеваний.

1. Вербенко ЕВ. Спонтанный панникулит. В кн.: Скрипкин ЮК, редактор. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 1995. Т. 2. С. 399–410. [Verbenko EV. Spontaneous panniculitis. In: Skripkin YuK, editor. *Kozhnye i venericheskie bolezni. Rukovodstvo dlya vrachei* [Skin and venereal diseases. Guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 1995. Vol. 2. P. 399–410.]
2. Callen JP, Requena L. Cutaneous vasculitis and panniculitis. In: Hochberg MC, editor. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2015. P. 1344–53.
3. Wick MR. Panniculitis: a summary. *Semin Diagn Pathol*. 2017 May;34(3):261–272. doi: 10.1053/j.semdp.2016.12.004. Epub 2016 Dec 27.
4. Hochberg MC. *Rheumatology*. 7th ed. New York: Elsevier; 2019. 2048 p.
5. Ter Poorten MC, Thiers BH. Panniculitis. *Dermatol Clin*. 2002 Jul;20(3):421–33, vi.
6. Diaz Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermatopathol*. 2000 Dec;22(6):530–49.
7. Prieto-Torres L, Alegria-Landa V, Morales-Moya AL, et al. Lupus panniculitis refractory to multiple therapies treated successfully with rituximab: A case report and literature review. *Australas J Dermatol*. 2018 May;59(2):e159–e160. doi: 10.1111/ajd.12685. Epub 2017 Aug 30.
8. Алекберова ЗС, Голоева РГ, Елонаков АВ. Болезнь Бехчета у детей. Русский медицинский журнал. 2006;14(25):1783–5. [Alekberova ZS, Goloeva RG, Elonakov AV. Behcet's disease in children. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2006;14(25):1783–5. (In Russ.)].
9. Binesh VG, Krishnan J, Asokan N, Ajithkumar K. Systemic sclerosis presenting as lobular panniculitis. *Indian Dermatol Online J*. 2012 Sep;3(3):222–4. doi: 10.4103/2229-5178.101830.
10. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):536–48. [Beketova TV, Nasonov EL. Innovative treatments for Takayasu's arteritis: a focus on Interleukin-6 inhibitors. the authors' experience with tocilizumab and a review of literature. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):536–48. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548
11. Werth V, Keller C, Dutz J. Skin. In: Lahita R, editor. *Systemic lupus erythematosus*. 5th ed. Elsevier; 2011. P. 747–68.
12. Bednarek A, Bartoszak L, Samborski W. Case report on a patient with lupus panniculitis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015 Feb;32(1):59–62. doi: 10.5114/pdia.2014.40958. Epub 2015 Feb 3.
13. Егорова ОН, Белов БС, Глухова СИ, Раденска-Лоповок СГ. Идиопатический лобулярный панникулит в ревматологической практике: собственные данные. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):339–45. [Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, Radenska-Lopovok SG. Idiopathic lobular panniculitis in rheumatology practice: the authors' own data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):339–45. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-339-345
14. Espirito Santo J, Gomes MF, Gomes MJ, et al. Intravenous immunoglobulin in lupus panniculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr;38(2-3):307–18. doi: 10.1007/s12016-009-8162-x.
15. Fraga J, Garcia-Diez A. Lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol Clin*. 2008 Oct;26(4):453–63, vi. doi: 10.1016/j.det.2008.06.002.
16. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]

Поступила 6.06.2019

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.

Опыт применения канакинумаба у пациента с подагрой и IgA-нефропатией

Ильиных Е.В., Елисеев М.С.

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

В статье обсуждаются результаты применения в клинической практике ингибитора интерлейкина 1 β канакинумаба у пациента с хронической тофусной подагрой, IgA-нефропатией и хронической болезнью почек, резистентностью к терапии традиционными противовоспалительными препаратами (колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, высокие дозы глюкокортикоидов) и неудачным опытом предшествующей уратснижающей терапии. Продемонстрирована возможность безопасного применения канакинумаба в дозе 150 мг подкожно, превосходящего по эффективности высокодозную терапию преднизолоном (40–80 мг/сут) и НПВП. Канакинумаб также обеспечивал снижение риска обострений артрита при подборе уратснижающей терапии.

Ключевые слова: подагра; канакинумаб; артрит; мочевая кислота; IgA-нефропатия; хроническая болезнь почек; аллопуринол.

Контакты: Екатерина Валериевна Ильиных; kater1104@yahoo.com

Для ссылки: Ильиных ЕВ, Елисеев МС. Опыт применения канакинумаба у пациента с подагрой и IgA-нефропатией. Современная ревматология. 2019;13(3):71–75.

Experience with canakinumab in a patient with gout and IgA nephropathy

Ilyinykh E.V., Eliseev M.S.

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

The paper discusses the results of clinically using the interleukin-1 β inhibitor canakinumab in a patient with chronic tophaceous gout, IgA nephropathy, and chronic kidney disease with resistance to traditional anti-inflammatory drugs (colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and high-dose glucocorticoids) and a history of failed urate-lowering therapy. It demonstrates the possibility of safely using subcutaneous canakinumab 150 mg that is superior to therapy with high-dose prednisone (40–80 mg/day) and NSAIDs. Canakinumab has also reduced the risk of exacerbations of arthritis when choosing urate-lowering therapy.

Keywords: gout; canakinumab; arthritis; uric acid; IgA nephropathy; chronic kidney disease; allopurinol.

Contact: Ekaterina Valerievna Ilyinykh; kater1104@yahoo.com

For reference: Ilyinykh EV, Eliseev MS. Experience with canakinumab in a patient with gout and IgA nephropathy. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal; 2019;13(3):71–75.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-71-75

В течение последнего десятилетия остаются неизменными три основных направления терапии пациентов с подагрой: быстрое и безопасное купирование артрита; подбор и постоянный длительный прием уратснижающих препаратов и профилактика рецидивов артрита на фоне их использования [1]. Однако не всегда современные методы лечения можно применить на практике из-за имеющихся ограничений — недостаточной эффективности или наличия противопоказаний и развития неблагоприятных реакций, особенно у пациентов с коморбидными заболеваниями (артериальная гипертензия, сахарный диабет, болезни желудочно-кишечного тракта, сердечная недостаточность и др.), прежде всего с поражением почек. Часто это основная проблема как на этапе купирования артрита, так и при назначении уратснижающих препаратов [2–5]. У пациентов с подагрой и поражением почек выбор нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), как и колхицина, лимитирован из-за снижения фильтрационной способности почек. При умеренном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) разрешенные к применению дозы противовос-

палительных лекарственных средств подчас неэффективны для купирования приступа подагрического артрита, а при выраженном снижении СКФ у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) эти препараты полностью противопоказаны. Необходимо помнить, что в период обострения подагрического артрита, уратснижающую терапию проводить нежелательно, но, если она назначена, то уже в первые месяцы целесообразно применять низкие дозы НПВП и колхицин, так как многократно возрастает вероятность развития приступов артрита [6]. У таких пациентов зачастую формируется порочный круг: наличие хронического, полностью не купирующегося артрита в сочетании с ограничением для использования противовоспалительной терапии из-за сниженной функции почек не позволяет назначить уратснижающие препараты. В свою очередь, на фоне антигиперурикемической терапии без применения противовоспалительных средств возникает обострение артрита, требующее медикаментозного лечения, проведение которого весьма затруднительно. В такой, казалось бы, тупиковой ситуации своеобразным «маяком в темноте» стали ингибито-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ры интерлейкина (ИЛ) 1, в частности ингибитор ИЛ1 β канакинумаб. Показано, что по противовоспалительной активности канакинумаб превосходит колхицин и глюкокортикоиды (ГК), он эффективен у пациентов с противопоказаниями к назначению колхицина, НПВП, ГК, а его длительно сохраняющийся профилактический эффект в отношении развития подагрического воспаления позволяет не только начать антигиперурикемическую терапию, но и противостоять рецидивам артрита в первые месяцы ее применения [7, 8].

Приводим описание успешного применения канакинумаба у пациента с хроническим подагрическим артритом в сочетании с IgA-нефропатией и ХБП, резистентным к терапии ГК, с наличием противопоказаний к назначению колхицина и НПВП и аллергической реакцией при использовании одного из ингибиторов ксантиноксидазы.

Больной Д., 37 лет, страдает подагрой с 2014 г. (с 33 лет). В дебюте заболевания — типичные острые приступы артрита I плюснефаланговых (ПФС) суставов. В крови выявлен повышенный уровень мочевой кислоты (МК; 656 мкмоль/л), поставлен диагноз подагры, назначен аллопуринол, от приема которого пациент воздерживался. На протяжении 2 лет успешно купировал приступы НПВП, длительность приступов не превышала 10 дней, максимальный уровень МК в сыворотке — 868 мкмоль/л.

В 2016 г. (в 35 лет) отмечено вовлечение новых суставов (мелких суставов стоп, голеностопных, коленных), прием НПВП не приводил к полному стиханию обострений, артрит принял хроническое течение. Консультирован в клинике в Германии, где был подтвержден диагноз подагры, рекомендован прием преднизолона в дозе 40 мг/сут с полной его отменой после купирования артрита, в качестве уратснижающей терапии назначен фебуксостат 80 мг/сут. При приеме преднизолона наблюдалось купирование артрита, однако приступы рецидивировали в течение 7–10 дней после отмены препарата. Попытки приема преднизолона в дозе <40 мг/сут эффекта не давали. От использования фебуксостата пациент вынужден был отказаться из-за развития лекарственного дерматита.

Январю 2018 г. межприступные промежутки полностью исчезли, пациент стал принимать преднизолон ежедневно по 10–20 мг/сут, увеличивая дозу при обострениях до 40–80 мг/сут. В августе 2018 г. повторно консультирован в клинике в Германии. Было рекомендовано начать снижение дозы преднизолона до полной его отмены. В качестве противовоспалительного препарата назначен колхицин 1 мг/сут, который вскоре был отменен из-за развития диареи (до 15 раз в сутки). Попытки применения аллопуринола в дозе 50–100 мг/сут сопровождались сильнейшими приступами артрита, и пациент был вынужден отменять препарат.

Из анамнеза известно, что в 2011 г. (в 30 лет) при диспансеризации у пациента был выявлен мочевого синдром (белок 0,3–0,5 г/л, эритроциты 50–60 в поле зрения), однако длительное время он не обращал внимания на изменения в анализах мочи и лишь в сентябре 2017 г. был консультирован нефрологом. Выполнена биопсия почки. При морфологическом исследовании обнаружены признаки мезангиопролиферативного IgA-гломерулонефрита, очаговая тубулярная атрофия средней степени выраженности и интерстициальный фиброз почечной коры. В июне 2018 г. нефрологом был диагностирован хронический гломерулонефрит гематурического типа (морфологически мезангиопролиферативный с IgA-депозитами, IgA-нефро-

патия), вне обострения; ХБП IIIa стадии (СКФ по СКД-EPI 53 мл/мин/1,73 м²), артериальная гипертензия. С 2013 г. (в 32 года) стал отмечать повышение уровня артериального давления (АД): систолического — до 170 мм рт. ст., диастолического — до 130 мм рт. ст. С июня 2018 г. регулярно получал бисопролол по 2,5 мг/сут, амлодипин/валсартан по 5/160 мг/сут, достигнута нормотензия.

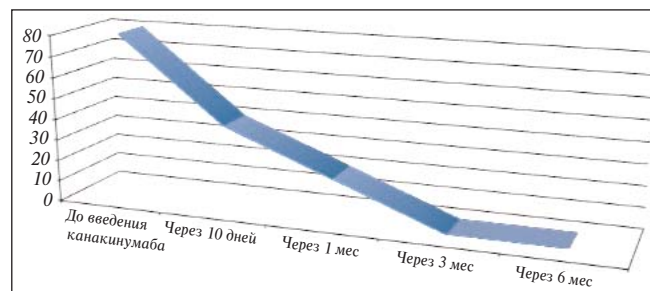
На момент госпитализации в ФГБНУ НИИР им В.А. Наensoвой (октябрь 2018 г.) принимал указанные препараты, преднизолон 10 мг/сут. Объективно: рост — 183 см, масса тела — 110 кг, индекс массы тела — 32,85 кг/м². Резкая болезненность, припухлость при пальпации ПФС и голеностопных суставов, бурсит левого локтевого сустава. Число болезненных суставов (ЧБС) — 7, число припухших суставов (ЧПС) — 6, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 80 мм; АД — 125/85 мм рт. ст.

Была проведена диагностическая пункция коленного сустава, методом поляризационной микроскопии в синовиальной жидкости выявлены кристаллы моноурата натрия. По данным рентгенологического исследования стоп — признаки хронической тофусной подагры (множественные эрозии, субхондральные кисты со склеротическим ободком — «симптом пробойника»).

Пульс-терапия (метилпреднизолон 250 мг/сут), внутрисуставное введение ГК (бетаметазон 7 мг в полость коленного сустава) не повлияла на ЧБС и ЧПС. Учитывая неэффективность лечения, наличие хронической болезни почек, выполнено подкожное введение канакинумаба в дозе 150 мг. Уже через 12 ч после введения препарата интенсивность боли снизилась, через 10 дней она составляла по ВАШ 40 мм, ЧБС уменьшилось до 4, ЧПС — до 3. Тогда же был инициирован прием аллопуринола в стартовой дозе 50 мг/сут.

Через 1 мес после введения канакинумаба и начала уратснижающей терапии удалось уменьшить дозу преднизолона до 5 мг/сут, увеличить дозу аллопуринола до 100 мг/сут. К этому времени припухших суставов не было, ЧБС — 2; интенсивность боли по ВАШ — 30 мм. Намечалась тенденция к снижению уровня МК в сыворотке крови, уменьшился уровень креатинина, СРБ и СОЭ, выросла СКФ (см. таблицу). Через 1,5 мес после начала наблюдения развился бурсит левого локтевого сустава, проведена пункция с введением бетаметазона 7 мг с быстрым и полным купированием бурсита.

При осмотре через 3 и 6 мес после однократного введения канакинумаба: признаков артрита нет, пальпация и движения в суставах безболезненны (см. рисунок). К этому времени доза аллопуринола увеличена до 300 мг/сут, достигнута нормоурикемия (сывороточный уровень МК <300 мкмоль/л), СКФ впервые за 2 года превысила 60 мл/мин/1,73 м², что со-



Динамика боли в суставах по ВАШ (в мм) у пациента Д. после подкожного введения 150 мг канакинумаба

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Изменение лабораторных показателей у пациента Д. после подкожного введения 150 мг канакинумаба

Показатель	До введения канакинумаба	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	150,1	134,0	142,0	130
Мочевина сыворотки крови, ммоль/л	9,7	9,6	8,2	9,1
МК сыворотки крови, мкмоль/л	808,2	422	390	260
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	50,47	57,89	53,99	60,05
СРБ, мг/л	6,9	5,4	2,68	2,1
СОЭ, мм/ч	14	10	5	4

ответствует ХБП II стадии), снизился уровень креатинина и острофазовых показателей (см. таблицу). Содержание глюкозы, холестерина, трансаминаз, электролитов, показатели клинического анализа крови не выходили за пределы референсных значений в течение 6 мес. Через 4 мес после введения канакинумаба преднизолон был полностью отменен. До настоящего времени повторного введения препарата не требуется.

Обсуждение. С какими трудностями мы столкнулись при курации этого пациента? Во-первых, наличие тяжелых, потенциально инвалидирующих, взаимно ухудшающих течение и прогноз заболеваний, хронического подагрического артрита и ХБП как результата IgA-нефропатии. Во-вторых, аллергическая реакция на один из двух зарегистрированных в Российской Федерации уратснижающих препаратов и тяжелые обострения артрита при попытках назначения другого (аллопуринол). В-третьих, развитие неблагоприятных реакций при использовании колхицина. В-четвертых, отсутствие эффекта НПВП и наличие противопоказаний к их применению. И наконец, длительный прием высоких доз ГК без должного противовоспалительного эффекта и необходимость инициации антигиперурикемической терапии с последующей профилактикой рецидивов артрита. Учитывая аллергическую реакцию на фебуксостат, аллопуринол являлся единственно возможным ингибитором ксантиноксидазы в данной ситуации. Подбор адекватной дозы препарата затруднялся наличием ХБП и снижением СКФ. Кроме того, для начала уратснижающей терапии необходим период ремиссии артрита [1], а такого периода у пациента долгое время не наблюдалось. Таким образом, выбора при назначении противовоспалительного препарата у нас не было. Единственно возможным и оправданным стало использование ингибитора ИЛ1β, который играет первостепенную роль в развитии и поддержании приступа подагрического артрита [9, 10].

Считается, что в начале приступа подагры кристаллы моноурата натрия активируют NLRP3-инфламмасому, что приводит к выделению ИЛ1β, индуцирующего воспалительную реакцию с вазодилатацией и миграцией иммунных клеток, преимущественно нейтрофилов, в зоны отложения кристаллов МК. Учитывая ведущую роль ИЛ1β в патогенезе острого подагрического артрита, в лечении подагры с успехом используются антагонисты этого цитокина, что позволяет существенно расширить возможности терапии. Применению этих препаратов у пациентов с подагрой, у которых традиционные методы противовоспалительной терапии противопоказаны или неэффективны, посвящен ряд

крупных работ последних лет, и такие данные продолжают накапливаться [7, 11–14].

К настоящему времени и в Российской Федерации уже имеется немалый собственный опыт применения канакинумаба, который свидетельствует о высокой эффективности препарата как для купирования артрита, так и для профилактики его рецидивов, особенно у пациентов с хронической тофусной формой болезни [8, 15].

Следует указать также, что у нашего пациента улучшение отмечено уже в течение первых 2 сут после подкожного введения канакинумаба. В последующие несколько месяцев наблюдалось постепенное уменьшение боли, ЧБС, ЧПС. Стало возможным назначение уратснижающей терапии практически без рецидивирования артрита и как результат — достижение целевого уровня МК сыворотки (<300 мкмоль/л), прекращение приема преднизолона.

Существуют опасения относительно безопасности назначения канакинумаба из-за незначительного повышения риска развития инфекций, прежде всего верхних дыхательных путей, и дестабилизации уровня АД, возможного появления головной боли и боли в спине [16, 17]. У нашего пациента таких неблагоприятных реакций при использовании канакинумаба не отмечено. Перед введением препарата пациент был тщательно обследован (диагностический тест и рентгенография органов грудной клетки) с целью исключения инфекционных процессов.

Безусловным преимуществом канакинумаба перед другими противовоспалительными препаратами (НПВП и колхицин), используемыми для купирования подагрического артрита у пациентов с ХБП, является отсутствие необходимости в титровании дозы в зависимости от СКФ. Более того, учитывая имеющиеся данные об активации почечного NLRP3 при ХБП [18, 19], можно предположить, что ингибирование ИЛ1β могла способствовать и уменьшению прогрессирования ХБП (у нашего пациента наблюдалось стойкое увеличение СКФ после введения канакинумаба).

Исследования взаимосвязи подагры и патологии почек, а также влияния уратснижающей терапии на функцию почек ведутся очень давно, разгораются жаркие споры при обсуждении возможности как самого назначения аллопуринола, так и допустимой его дозы у пациентов с поражением почек, с наличием ХБП, особенно ее поздних стадий [20–23]. В ряде исследований убедительно продемонстрировано, что у пациентов с IgA-нефропатией сывороточный уровень МК прямо пропорционален снижению СКФ и гиперурикемии является одним из факторов, приводящих к прогрессированию повреждения почек [24, 25]. В некото-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

рых работах показан положительный эффект терапии аллопуринолом при IgA-нефропатии – снижение уровня АД и азотемии [26, 27]. Однако отмечается необходимость проведения дальнейших крупных клинических исследований для оценки влияния уратснижающей терапии на функцию почек и возможности безопасного применения высоких доз уратснижающих препаратов [28].

В нашем наблюдении доза аллопуринола 300 мг/сут оказалась достаточной для достижения целевого уровня МК. Можно предположить, что это также способствовало улучшению почечной функции.

Данный клинический случай, на наш взгляд, позволяет в очередной раз подтвердить несколько важных положений: 1) канакинумаб является препаратом, дающим надежду пациентам и врачам, исчерпавшим все возможности противовоспалительной терапии при подагре; 2) назначение и должный контроль уратснижающей терапии не только не ухудшают функцию почек, а, наоборот, способствуют ее улучшению при адекватном подборе дозы препарата и верно выбранном целевом уровне МК; 3) после купирования острой воспалительной атаки необходимо стремиться к клинико-лабораторной ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
2. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med*. 2011 Feb;124(2):155-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.09.012.
3. Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):443-52. doi: 10.1056/NEJMc1001124.
4. Schlesinger N. Overview of the management of acute gout and the role of adrenocorticotrophic hormone. *Drugs*. 2008;68(4):407-15.
5. Petersel D, Schlesinger N. Treatment of acute gout in hospitalized patients. *J Rheumatol*. 2007 Jul;34(7):1566-8. Epub 2007 Jun 15.
6. Чикина МН. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):760-6. [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):760-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-760-766
7. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1264-71. doi: 10.1136/ard.2010.144063. Epub 2011 May 3.
8. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. Современная ревматология. 2015;9(2):16-22. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin-1β blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):16-22. (In Russ.)]. doi: 1996-7012-2015-2-16-22
9. Akahoshi T, Murakami Y, Kitasato H. Recent advances in crystal-induced acute inflammation. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Mar;19(2):146-50.
10. Martinon F, PNature. 2006 Mar 9;440(7081):237-41. Epub 2006 Jan 11.
11. So A, Meulemeester De, Pikhak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2010 Oct;62(10):3064-76. doi: 10.1002/art.27600.
12. Schlesinger N, Alten R, Bardin T, et al. Canakinumab in frequently flaring gouty arthritis patients, contraindicated, intolerant or unresponsive to non-steroidal anti-inflammatory drugs and/or colchicine: safety and efficacy results from long term follow-up. *Arthritis Rheum*. 2014;66:S66-S67.
13. Bardin T, So A, Alten R, et al. Efficacy and safety of canakinumab vs triamcinolone acetonide in patients with gouty arthritis unable to use nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colchicine, and on stable urate lowering therapy (ULT) or unable to use ULT. *Arthritis Rheum*. 2012;64:S811-S812.
14. Schlesinger N, De Meulemeester M, Pikhak A, et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat gouty arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study. *Arthritis Res Ther*. 2011 Mar 25;13(2):R53. doi: 10.1186/ar3297
15. Елисеев МС, Желябина ОВ, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1β канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):99-101. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Barskova VG, Nasonov EL. Experience of administration of canakinumab, an interleukin 1β inhibitor, in a patient with chronic tophaceous gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):99-101. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-99-101
16. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1839-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908. Epub 2012 May 14.
17. Lowry F. FDA panel says no to canakinumab for gout attacks. 2011. www.medscape.com/viewarticle/745076
18. Vianna HR, Soares CM, Tavares MS, et al. Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines. *J Bras Nefrol*. 2011 Jul-Sep;33(3):351-64.
19. Vilaysane A, Chun J, Seamone ME, et al. The NLRP3 inflammasome promotes renal inflammation and contributes to CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct;21(10):1732-44. doi: 10.1681/ASN.2010020143. Epub 2010 Aug 5.
20. Fessel WJ. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med*. 1979 Jul;67(1):74-82.
21. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015 Apr 1;17:90. doi: 10.1186/s13075-015-0610-9.
22. Singh JA, Yu S. Are allopurinol dose and duration of use nephroprotective in the elderly? A Medicare claims study of allopurinol use and incident renal failure. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):133-139. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209046. Epub 2016 Jun 13.
23. Levy GD, Rashid N, Niu F, Cheetham TC. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol*. 2014 May;41(5):955-62. doi: 10.3899/jrheum.131159. Epub 2014 Apr 1.
24. Bakan A, Oral A, Elcioglu OC, et al. Hyperuricemia is associated with progression of IgA nephropathy. *Int Urol Nephrol*. 2015 Apr;47(4):673-8.
25. Caliskan Y, Ozluk Y, Celik D, et al. The Clinical Significance of Uric Acid and Complement Activation in the Progression of IgA Nephropathy. *Kidney Blood Press Res*.

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

2016;41(2):148-57. doi: 10.1159/000443415.

Epub 2016 Feb 26.

26. Shi Y, Chen W, Jalal D, et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(3):153-60. doi: 10.1159/000331453.

Epub 2011 Nov 23.

27. Le W, Liang S, Hu Y, et al.

Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Apr;27(4):1479-85.

doi: 10.1093/ndt/gfr527. Epub 2011 Sep 29.

28. Nasri H, Baradaran A. Aggravation of immunoglobulin a nephropathy by hyperuricemia: a mini-review on current findings and new concepts. *Iran J Kidney Dis.* 2014 Sep;8(5):359-62.

Поступила 20.06.2019

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.

«Гастроэнтерологическая» ревматология: дифференциальная диагностика ранних артритов

Галушко Е.А.¹, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Ревматологи в реальной клинической практике постоянно сталкиваются с проблемой дифференциальной диагностики ревматических (РЗ) и неревматических заболеваний, а также разных РЗ со схожими признаками. Большинство РЗ мультисистемны и гетерогенны по клинической симптоматике, течению и исходам. Их клинические, лабораторные и инструментальные признаки, которые можно было бы считать «золотым стандартом» для подтверждения диагноза, не определены при всех нозологиях. Поэтому диагностический процесс, особенно в случае раннего артрита, обусловленного системным воспалением, носит комплексный познавательный характер и требует синтеза многих данных, обычно не учитываемых в простом алгоритме, основой которого является набор классификационных критериев.

В обзоре представлены вопросы дифференциальной диагностики раннего артрита при таких заболеваниях желудочно-кишечного тракта, как целиакия, микроскопический колит, синдром ППП и др.

Ключевые слова: ранний артрит; дифференциальная диагностика; целиакия; колит; ревматоидный артрит; энтеропатический артрит.

Контакты: Елена Андреевна Галушко; egalushko@mail.ru

Для ссылки: Галушко ЕА, Лиля АМ. «Гастроэнтерологическая» ревматология: дифференциальная диагностика ранних артритов. Современная ревматология. 2019;13(3):76–81.

«Gastroenterological» rheumatology: differential diagnosis of early arthritis

Galushko E.A.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ^{1,2}Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

In real clinical practice, rheumatologists constantly face with the problem of differential diagnosis of rheumatic (RDs) and non-rheumatic diseases, as well as various RDs with similar symptoms. Most of the RDs are multisystemic and heterogeneous in clinical symptoms, course, and outcomes. Their clinical, laboratory, and instrumental signs that could be considered as the gold standard to confirm the diagnosis are not defined in all nosological entities. Therefore, the diagnostic process, especially in early arthritis caused by systemic inflammation, is complex cognitive in nature and requires the synthesis of many data that are usually not taken into account in a simple algorithm, the basis of which is a set of classification criteria.

The review presents the issues of differential diagnosis of early arthritis in gastrointestinal tract diseases, such as celiac disease, microscopic colitis, PPP syndrome, etc.

Keywords: early arthritis; differential diagnosis; celiac disease; colitis; rheumatoid arthritis; enteropathic arthritis.

Contact: Elena Andreevna Galushko; egalushko@mail.ru

For reference: Galushko EA, Lila AM. «Gastroenterological» rheumatology: differential diagnosis of early arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):76–81.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-76-81

Артрит периферических суставов относится к числу самых частых проявлений в дебюте ревматических заболеваний (РЗ), а установление его нозологической принадлежности и рациональная терапия на ранней стадии (ранний артрит) — сложная клиническая и диагностическая проблема. Ранний артрит, который часто определяют как недифференцированный артрит, может быть первым признаком не только ревматоидного артрита (РА), но и широкого спектра неревматических заболеваний [1, 2].

Используемые для диагностики РА современные классификационные критерии, в том числе критерии EULAR 2010 г., позволяющие выявить больных с определенным заболеванием, не идеальны, и в части случаев установленный с их помощью диагноз позднее не подтверждается [3].

Ревматология в плане диагностики — не белое или черное поле, а, скорее, серое. Мультисистемные заболевания принято описывать, перечисляя их проявления (клинические, лабораторные, инструментальные). Наиболее харак-

терные из этих признаков объединяют в рамках классификационных критериев, которые позволяют в «сумерках» сходной симптоматики различать отдельные нозологические формы [4, 5]. К сожалению, при РЗ диагноз не может быть установлен по результатам единственного теста, в отличие, например, от инфекционных болезней или сахарного диабета.

Ревматологам в ежедневной работе приходится сталкиваться с проблемой дифференциальной диагностики РЗ и неревматических болезней, а также разных РЗ со схожими признаками. Большинство РЗ мультисистемны, а их этиология изучена недостаточно. Они гетерогенны по клинической симптоматике, течению и исходам, а их клинические, лабораторные и инструментальные признаки, которые можно было бы считать «золотым стандартом» для подтверждения диагноза, пока не определены. Поэтому диагностический процесс, особенно при раннем артрите, обусловленном системным воспалением, носит комплексный познавательный характер и требует синтеза многих данных, обычно не учитываемых в простом алгоритме, основой которого является набор критериев [3, 6].

В данном обзоре представлены вопросы дифференциальной диагностики раннего артрита при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые могут клинически имитировать под РА либо развиваться в сочетании с РЗ.

Энтеропатические артриты: «суставы получают то, что чувствует кишка»

Энтеропатические артриты как достаточно частая и сложная медицинская проблема являются областью научного интереса многих российских и зарубежных исследователей [7–10]. Такой интерес обусловлен тем, что на примере этой группы болезней, требующей междисциплинарного подхода, ученые и клиницисты пытаются не только разрешить множество практических задач ревматологии, но и понять некоторые важнейшие процессы, лежащие в основе аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, а также наметить новые подходы к их успешной терапии и эффективной профилактике на ранней стадии. Принципы дифференциальной диагностики артритов при истинно воспалительных заболеваниях кишечника и инфекционных артритах хорошо известны ревматологам и были представлены в статьях, посвященных раннему выявлению спондилоартритов [11–13].

Целиакия («болезнь Ги-Гертера-Гейбнера», «глютенэнтеропатия», «кишечный инфантилизм»)

Целиакия — иммуноопосредованное системное заболевание, которое возникает в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов генетически предрасположенными индивидами и характеризуется наличием комбинации глютен-зависимых клинических проявлений, специфических антител: антител к человеческой тканевой трансглутаминазе (antihuman tissue transglutaminase antibodies), эндомизимальных IgA-антител (endomysial antibody), антител к деамидированным пептидам глиадина, наличием HLA-DQ2- или HLA-DQ8-гаплотипов и энтеропатии.

Длительное время целиакия считалась исключительно болезнью детского возраста, однако с расширением возможностей диагностики иммуновоспалительных заболеваний был выделен второй ее тип (с атипичным течением)

во взрослом возрасте, сопровождающийся выраженными внекишечными проявлениями [14].

Клиническая картина характеризуется триадой признаков: артритом, который может предшествовать энтеропатическим симптомам в 50% случаев, *герпетиформным дерматитом (дерматит Дюринга)* с сильным зудом и жжением, а также *синдромом мальабсорбции* [15, 16].

Гастроэнтерологические симптомы представлены вздутием живота, стеатореей, или так называемой белой диареей. По мере прогрессирования заболевания появляются признаки синдрома мальабсорбции: поливитаминная недостаточность, дефицит железа и кальция с дальнейшим полиорганным поражением на фоне развития анемии, сахарного диабета, раннего остеопороза и неврологическими симптомами. Часто при наличии неврологической симптоматики (на фоне недостатка витамина D) у пациентов ошибочно диагностируют фибромиалгию с синдромом раздраженной толстой кишки [17].

В настоящее время разделение целиакии на «типичную» и «атипичную» не может считаться целесообразным, так как ее «атипичные» формы встречаются значительно чаще «типичных». По данным эпидемиологических исследований последних лет, пик заболеваемости целиакией приходится на возраст старше 40 лет [18]. И это не случайно, поскольку выделено несколько форм заболевания, в том числе бессимптомная [14, 17, 19].

Классификация фенотипов целиакии [17]

- *Классическая (типичная)* — доминируют гастроэнтерологические симптомы и последствия мальабсорбции. Диагноз устанавливается в раннем детском возрасте.

- *С атипичными симптомами* — характерны внекишечные проявления. Диагноз верифицируется после 18 лет, и клиническая картина напоминает таковую HLA-DR3-ассоциированных заболеваний (сахарный диабет 1-го типа, цереброваскулярная болезнь, аутоиммунный тиреоидит или аутоиммунный гепатит, РА и синдром Шёгрена).

- *Молчаливая (бессимптомная)* — диагноз устанавливается во время скрининга групп высокого риска либо случайно при эндоскопии или биопсии, проводимой по другому поводу.

- *Латентная* — определяется при позитивных серологических тестах в отсутствие атрофии ворсинок при биопсии слизистой оболочки кишки. Длительное время, вплоть до пожилого возраста, ярких клинических проявлений не наблюдается.

При подозрении на наличие данного заболевания первым диагностическим шагом является проведение серологических тестов, которые отличаются высокой чувствительностью и специфичностью. По современным данным, наилучшим из доступных биомаркеров считаются IgA-антитела к человеческой тканевой трансглутаминазе и эндомизимальные IgA-антитела. По-видимому, эти тесты имеют одинаковую диагностическую точность. Широко известный в рутинной клинической практике тест на антигладинарные антитела (antigliadin antibody) более не рекомендуется к использованию вследствие низкой чувствительности и специфичности. Получены данные, что IgG-антитела к глиадину обнаруживаются у 47% пациентов с РА [14, 20].

Хотя РА и целиакия имеют схожие клинические проявления и практически одинаковую распространенность, они различаются по генетическим особенностям, специфиче-

Сходство и различия РА и целиакии

Показатель	Целиакия	РА
Распространенность, %	1	0,61
Предрасположенность лиц женского пола	+	++
Триггерные факторы	Глютен (клейковина), глиадин, инфекции, стресс, дисбактериоз	Инфекции, дисбиоз полости рта и кишечника, стресс, курение, послеродовой период
Генетические факторы	HLA DQ-2 и HLA DQ-8 (обычно в связи с HLA-DR3)	HLADRB1, «shared epitope» HLADR «01, 04, PTNP22»
Биомаркеры (диагностические)	Антитела к тканевой трансглутаминазе	АЦЦП, РФ
Полиорганность	Тонкий кишечник/ суставы, кость, эндокринная система, сердце, легкие, мозг, нервы, кожа, поджелудочная железа	Суставы, кишечник, кость, эндокринная система, сердце, легкие, мозг, нервы, сосуды
Характеристика артрита	Симметричный, неэрозивный полиартрит с вовлечением преимущественно крупных суставов	Симметричный полиартрит (в дебюте может быть неэрозивным, преимущественно мелкие суставы кистей и стоп)

Примечание. АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РФ — ревматоидный фактор.

ским прогностическим и диагностическим биомаркерам (см. таблицу).

Вопрос о выделении *потенциальной целиакии* (наличие повышенного уровня специфических антител и характерных генетических маркеров при нормальной структуре слизистой оболочки кишки) в настоящий момент остается дискуссионным, как и вопрос о возможности ранней диагностики РА на доклинической фазе болезни [19].

Микроскопический колит

Термин «микроскопический колит» объединяет два заболевания толстой кишки: лимфоцитарный и коллагеновый колит. Такое название отражает отсутствие типичных изменений слизистой оболочки толстой кишки при эндоскопическом исследовании (в отличие от болезни Крона и язвенного колита) при наличии характерных гистологических изменений в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки [21, 22].

Указанные заболевания мало изучены, поскольку первые описания коллагенового колита представлены только в 1976 г., а лимфоцитарный колит впервые описан в 1980 г. В дальнейшем эти заболевания были объединены одним термином — «микроскопический колит». Пик заболеваемости приходится на 60–70 лет, причем коллагеновый колит чаще диагностируют у женщин, а лимфоцитарный, напротив, — у мужчин [22].

Диагноз микроскопического колита устанавливается только по результатам биопсии слизистой оболочки толстой кишки. В основе диагностики микроскопического колита лежит специфическая гистологическая картина. У пациентов с коллагеновым колитом в биоптатах толстой кишки определяется неравномерное утолщение субэпителиального коллагена ≥ 10 мкм, при этом в нем могут выявляться капилляры, эритроциты и клетки воспалительного ряда. Изменения при коллагеновом колите более выражены в восходящей и поперечной ободочной кишках. Специфические гистологические изменения при лимфоцитарном колите представлены увеличением числа интраэпителиальных лимфо-

цитов (≥ 20 на 100 эпителиальных клеток слизистой оболочки) [21, 23].

К клиническим признакам коллагенового и лимфоцитарного колита относят водянистую диарею, в том числе в ночные часы, неотложные позывы на дефекацию, недержание кала, абдоминальную боль, снижение массы тела и астенический синдром. До 20% больных имеют в дебюте заболевания «ревматоидоподобный» полиартрит и аутоиммунный тиреоидит. У незначительной части пациентов описано сочетание РА и микроскопического колита. Одной из причин возникновения колита на фоне РА считается прием некоторых классов статинов, ингибиторов протонной помпы, антидепрессантов и др. Однако эти сообщения нуждаются в дальнейшем изучении и осмыслении в свете современных данных [24].

Артриты при заболеваниях печени и поджелудочной железы (не IgG4-ассоциированные заболевания)**Первичный билиарный цирроз**

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) представляет собой хроническое медленно прогрессирующее холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, при котором первоначально поражаются внутридольковые и септальные желчные протоки, что приводит к развитию цирроза печени и печеночной недостаточности [25]. Согласно современной классификации, ПБЦ относится ко второй группе аутоиммунных заболеваний печени с первичным поражением билиарного тракта; первая группа представлена аутоиммунными гепатитами 1-го и 2-го типа, а третья — болезнями, характеризующимися сочетанием аутоиммунного гепатита и заболеваний, протекающих с поражением билиарного тракта [25, 26].

Результаты исследований, выполненных в последние десятилетия, позволяют выделить два основных аспекта в патогенезе ПБЦ: генетическую предрасположенность и триггерные факторы окружающей среды. Установлена ассоциация заболевания с гаплотипами HLA-B8, -DR3, -DR4, -DR2. Среди факторов риска развития ПБЦ, выявленных в

эпидемиологических исследованиях, следует отметить также дефицит эстрогенов, предшествующие оперативные вмешательства, инфекции мочевыводящих путей и курение [27].

Распространенность ПБЦ составляет от 1,91 до 40,2 случая на 100 тыс. населения. Для дифференциальной диагностики раннего РА важно, что ПБЦ наиболее распространен у лиц женского пола, у которых заболеваемость в среднем в 9 раз выше, чем у мужчин [27, 28].

Для ревматологов ПБЦ интересен тем, что приблизительно у 1/4 больных к моменту установления диагноза нет симптомов со стороны ЖКТ, а поводом обращения к врачу являются иные сопутствующие аутоиммунные заболевания, сочетающиеся с ПБЦ: у 10% пациентов — РА, у 25–30% — вторичный синдром Шёгрена, у 20% — аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото), у 20% — синдром Рейно и лимитированная склеродермия (CREST-синдром). Описаны случаи сочетания ПБЦ с целиакией и системной красной волчанкой [29].

К основным симптомам ПБЦ относят общую слабость, быструю утомляемость, которые к моменту диагностики отмечаются примерно у 20% больных, а также зуд кожи, *возникающий преимущественно в ночные часы* и наблюдающийся, по разным данным, у 20–70% пациентов [30]. Характерно также *повышение содержания маркеров холестаза* (щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы — ГГТП, общего и прямого билирубина), *при нормальной или незначительно повышенной активности печеночных трансаминаз*. Данная комбинация биохимических изменений является важным дифференциально-диагностическим лабораторным признаком, помогающим врачам при бессимптомном клиническом течении заподозрить ПБЦ.

Наряду с перечисленными изменениями ключевым диагностическим маркером ПБЦ является наличие в сыворотке крови больных антимитохондриальных антител, антигенами для которых служат компоненты комплекса дегидрогеназ 2-оксокислот, главным образом Е₂-субъединица пируватдегидрогеназного комплекса митохондрий [28, 30]. Еще одна отличительная черта ПБЦ — повышение концентрации IgM в сыворотке крови.

В последние годы отмечается не только тенденция к росту заболеваемости ПБЦ, но и увеличение частоты клинически бессимптомного ПБЦ, что связано как с современными диагностическими возможностями, так и с ятрогенией у пациентов с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями [26].

Синдром ППП (PPP syndrome)

Еще одной доказанной и весьма своеобразной причиной развития раннего артрита с поражением поджелудочной железы является так называемый синдром ППП. В русскоязычной медицинской литературе этот синдром не описан. Связь между острым и/или хроническим *панкреатитом, панникулитом и полиартритом* впервые была отмечена в 1973 г. Эта клиническая триада была обозначена как «синдром ППП» [31]. Патогенез синдрома ППП до сих пор неясен. Это редкое заболевание, как правило, дебютирует с раннего артрита с высокой воспалительной активностью и паникулита, а панкреатит диагностируется позже.

Особенностью клинического течения панкреатита является отсутствие или стертая картина собственно абдоминальных симптомов (незначительная кратковременная боль

в животе без тошноты и рвоты). Это повышает риск неправильной и поздней диагностики данного заболевания, что может быть причиной летального исхода. Диагноз панкреатита, как правило, устанавливается при компьютерной томографии брюшной полости, в ходе которой может быть выявлено одномоментное сочетание признаков как острого, так и хронического панкреатита с псевдокистами. Заподозрить диагноз можно на основании повышения уровней *сывороточной амилазы и липазы* (до 50 норм) при нормальных значениях α_1 -антитрипсина. У больных отмечаются лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и высокие значения (до 45 норм) СРБ, повышение уровней щелочной фосфатазы, ГГТП при нормальном содержании альбуминов, фракций билирубина, глюкозы и холестерина. Исследование крови на IgG₄ также дает отрицательный результат. Синдром ППП возникает преимущественно у лиц мужского пола среднего возраста (около 50 лет), злоупотребляющих алкоголем [32, 33].

Лобулярный паникулит клинически представляет собой эритематозные красновато-бурые множественные болезненные узелки 0,5–3 см в диаметре с исходом в некротические абсцессы с густым маслянистым (липидным) отделяемым. Очаги поражения локализуются в основном в дистальных отделах нижних конечностей [34].

Суставной синдром [33, 34] характеризуется симметричным или асимметричным полиартритом с преимущественным поражением лучезапястных, пястно-фаланговых, коленных и голеностопных суставов и быстрым развитием рентгенологических изменений. По данным магнитно-резонансной томографии или рентгенографии суставов кистей уже спустя 3–6 нед после развития полиартрита выявляются признаки «эрозирования», связанные с жировым некрозом и остеоллизом (см. рисунок).



Характерные изменения в кистях (стрелки) при синдроме ППП (адаптировано из [33])

Дифференциальную диагностику проводят с септическим артритом, подагрой и дебютом РА. Для верификации диагноза исследуют синовиальную жидкость, в которой при ППП определяется высокое содержание липидов и жидких липидных кристаллов (так называемый симптом мальтийского креста). Особенностью полиартрита при синдроме ППП является отсутствие эффекта стандартной терапии глюкокортикоидами и нестероидными противовоспалительными препаратами. Течение суставного синдрома не зависит от активности панкреатита, поскольку артрит может сохраняться и развиваться даже после нормализации уровня ферментов поджелудочной железы [35].

ОБЗОРЫ

Заключение

Представленные данные о ряде заболеваний ЖКТ, проявляющихся клинической симптоматикой, сходной с таковой РЗ, следует учитывать при диагностике не только раннего РА, но и широкого круга иных иммуновоспалительных

неревматических заболеваний, дебютирующих с суставного синдрома. Проблема дифференциальной диагностики ранних артритов, которые могут клинически мимикрировать под РА, требует дальнейшего изучения при междисциплинарном взаимодействии врачей разных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):138–50. [Nasonov EL. The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):138–50. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2017-138-150
2. Machado P, Castrejón I, Katchamart W, et al. Multinational evidence based recommendations on how to investigate and followup undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):15–24. doi: 10.1136/ard.2010.130625. Epub 2010 Aug 19.
3. June RR, Aggarwal R. The use and abuse of diagnostic/classification criteria. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Dec;28(6):921–34. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.004. Epub 2015 May 23.
4. Kuriya B, Cheng CK, Chen HM, et al. Validation of a prediction rule for development of rheumatoid arthritis in patients with early undifferentiated arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1482–5. doi: 10.1136/ard.2008.092676. Epub 2008 Nov 17.
5. 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
6. Насонов ЕЛ, Гордеев АВ, Галушко ЕА. Ревматические заболевания и мультиморбидность. Терапевтический архив. 2015; 87(5):4–9. [Nasonov EL, Gordeev AV, Galushko EA. Rheumatic diseases and multimorbidity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015; 87(5):4–9. (In Russ.)].
7. Эрдес ШФ, Галушко ЕА. Медико-социальное значение патологии суставов и позвоночника среди взрослого населения РФ. Боль. 2009;(3):19–26. [Erdes ShF, Galushko EA. Medical and social significance of joint and spine pathology among the adult population of the Russian Federation. *Bol'*. 2009;(3):19–26. (In Russ.)].
8. Peluso R, DiMinno M, Iervolino S, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol*. 2013; 2013:631408. doi: 10.1155/2013/631408. Epub 2013 Apr 15.
9. Van Praet L, Jacques P, van den Bosch F, Elewaut D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Apr 17;8(5):288–95. doi:10.1038/nrrheum.2012.42
10. Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов — молекулярные механизмы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):299–307. [Galushko EA, Gordeev AV. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: molecular mechanisms. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):299–307. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-299-307
11. Белов БС, Шубин СВ, Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Реактивные артриты. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):414–20. [Belov BS, Shubin SV, Balabanova RM, Erdes ShF. Reactive arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):414–20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-414-420
12. Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):190–9. [Karateev AE, Galushko EA. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):190–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-190-199
13. Галушко ЕА, Гордеев АВ. Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):199–205. [Galushko EA, Gordeev AV. The concept of barrier organ disease in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):199–205. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-199-205
14. Iqbal T, Zaidi MA, Wells GA, Karsh J. Celiac disease arthropathy and autoimmunity. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan;28(1):99–105. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07272.x
15. Lerner A, Matthias T. Rheumatoid arthritis-celiac disease relationship: joints get that gut feeling. *Autoimmun Rev*. 2015 Nov; 14(11):1038–47. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.007. Epub 2015 Jul 17.
16. Lerner A, Matthias T. Celiac disease: intestinal, heart and skin inter-connections. *Int J Celiac Dis*. 2015;(3):28–30.
17. Lerner A, Wusterhausen P, Ramesh A, et al. The Gut Feeling of the Joints: Celiac Disease and Rheumatoid Arthritis Are Related. *Int J Celiac Dis*. 2019;7(1):21–5.
18. Schuppan D, Zimmer KP. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Dec 6;110(49):835–46. doi: 10.3238/arztebl.2013.0835.
19. Denham JM, Hill ID. Celiac disease and autoimmunity: review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Aug;13(4):347–53. doi: 10.1007/s11882-013-0352-1.
20. Jutley G, Raza K, Buckley CD. New pathogenic insights into rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 May; 27(3):249–55. doi: 10.1097/BOR.0000000000000174.
21. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov;7(10):827–51. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.001. Epub 2013 Jul 17.
22. Wollheim FA. Collagenous colitis and rheumatology. *Curr Rheumatol Rep*. 2000 Jun; 2(3):183–4.
23. Tysk C, Bohr J, Nyhlin N, et al. Diagnosis and management of microscopic colitis. *World J Gastroenterol*. 2008 Dec 28; 14(48):7280–8.
24. Delco F, Tchambaz L, Schlienger R, et al. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf*. 2005;28(6):529–45.
25. Yang F, Wang Q, Jia J, Ma XJ. Autoimmune Hepatitis: East Meets West. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Aug;30(8):1230–6. doi: 10.1111/jgh.12952.
26. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinical laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 7;21(1):60–83. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.60.
27. Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM*. 2004 Jul;97(7):397–406.
28. Muratori L, Granito A, Muratori P, et al. Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Clin Liver Dis*. 2008 May; 12(2):261–76; vii. doi: 10.1016/j.cld.2008.02.009.
29. Kawata K, Kobayashi Y, Gershwin M, Bowlus CL. The Immunophysiology and

О Б З О Р Ы

Apoptosis of Biliary Epithelial Cells: Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Dec;43(3):230–41. doi: 10.1007/s12016-012-8324-0.

30. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291–308. doi: 10.1002/hep.22906.

31. Narvaez J, Bianchi MM, Santo P, et al. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Apr;39(5):417–23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.10.001. Epub 2008 Dec 13.

32. Boswell SH, Baylin GJ. Metastatic fat necrosis and lytic bone lesions in a patient with painless acute pancreatitis. *Radiology*. 1973 Jan;106(1):85–6.

33. Ferri V, Ielpo B, Duran H, et al. Pancreatic disease, panniculitis, polyarthritis syndrome successfully treated with total pancreatectomy: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2016;28:223–226. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.09.019. Epub 2016 Sep 28.

34. Егорова ОН, Белов БС, Пушкова ОВ, Раденска-Лоповок СГ. Панникулиты: проблемы дифференци-

альной диагностики. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):341–5. [Egorova ON, Belov BS, Pushkova OV, Radenska-Lopovok SG. Panniculitides: Problems of differential diagnosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):341–5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1511

35. Azar L, Chatterjee S, Schils J. Pancreatitis, polyarthritis and panniculitis syndrome. *Joint Bone Spine*. 2014 Mar;81(2):184. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.08.003. Epub 2013 Sep 27.

Поступила 20.06.2019

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.

Кардиоренальный синдром у больных ревматоидным артритом

Мутовина З.Ю.¹, Загребнева А.И.², Галушко Е.А.³, Гордеев А.В.³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации», Москва, Россия; ²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹121359, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; ²123182, Москва, ул. Пехотная, 3; ³115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Термин «кардиоренальный синдром» (КРС) предложен в 2008 г. инициативной группой *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)* для обозначения патологических взаимообусловленных состояний с вовлечением сердца и почек, развивающихся вследствие острой или хронической дисфункции одного из органов с последующей острой или хронической дисфункцией другого. Проблема КРС у больных ревматоидным артритом (РА) не изучалась. Наибольший интерес представляет КРС 5-го типа, или «вторичный» КРС, возникающий у пациентов с системными заболеваниями, в том числе с РА. В настоящее время не вызывает сомнений то, что у больных РА риск развития кардиоваскулярных заболеваний, распространенность неишемической и ишемической хронической сердечной недостаточности (ХСН) выше, чем в общей популяции. Имеются данные о высокой распространенности хронической болезни почек (ХБП) и ассоциированных с почечной патологией кардиоваскулярных факторов риска (ФР) у пациентов с РА. Помимо традиционных ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек, аутоиммунное воспаление является независимым предиктором ХСН и ХБП. Изучение особенностей КРС при РА необходимо для выработки эффективной стратегии лечения этой категории пациентов.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром; ревматоидный артрит; кардиоваскулярный риск; хроническая болезнь почек; хроническая сердечная недостаточность; сердечно-сосудистые заболевания.

Контакты: Зинаида Юрьевна Мутовина; zmutovina@mail.ru

Для ссылки: Мутовина ЗЮ, Загребнева АИ, Галушко ЕА, Гордеев АВ. Кардиоренальный синдром у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2019;13(3):82–86.

Cardiorenal syndrome in patients with rheumatoid arthritis

Mutovina Z.Yu.¹, Zagrebneva A.I.², Galushko E.A.³, Gordeev A.V.³

¹Central State Medical Academy, Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia; ²City Clinical Hospital Fifty-Two, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹19, Marshal Timoshenko St., Build. 1A, Moscow 121359; ²3, Pekhotnaya St., Moscow 123182; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

In 2008, the term cardiorenal syndrome (CRS) was proposed by the *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)* Group to denote pathological reciprocal conditions involving the heart and kidneys, which develop due to acute or chronic dysfunction of one of the organs, followed by acute or chronic dysfunction of the other one. The problem of CRS in patients with rheumatoid arthritis (RA) has not been studied. Of the greatest interest is CRS type 5 or secondary CRS that occurs in patients with systemic diseases, including in those with RA. Currently, there is no doubt that the risk of developing cardiovascular diseases in RA patients and the prevalence of non-ischemic and ischemic chronic heart failure (CHF) are higher than those in the general population. There is evidence that the prevalence of chronic kidney disease (CKD) and renal pathology-associated cardiovascular risk factors (RF) is high in patients with RA. In addition to traditional RFs for cardiovascular and kidney diseases, autoimmune inflammation is an independent predictor for CHF and CKD. The characteristics of CRS in RA should be investigated to develop an effective treatment strategy for this category of patients.

Keywords: cardiorenal syndrome; rheumatoid arthritis; cardiovascular risk; chronic kidney disease; chronic heart failure; cardiovascular disease.

Contact: Zinaida Yuryevna Mutovina; zmutovina@mail.ru

For reference: Mutovina ZYu, Zagrebneva AI, Galushko EA, Gordeev AV. Cardiorenal syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):82–86.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-82-86

В современном понимании кардиоренальный синдром (КРС) — патологические взаимообусловленные состояния с вовлечением сердца и почек, развивающиеся вследствие острой или хронической дисфункции одного из органов с последующей острой или хронической дисфункцией другого [1]. В 2008 г. инициативной группой ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) была утверждена классификация, которая выделяет пять типов КРС в зависимости от патофизиологи-

ческих и временных рамок развития кардиальной и почечной недостаточности (табл. 1) [2].

Типы КРС

КРС 1-го типа — тяжелое нарушение функции сердца (кардиогенный шок, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ХСН), которое приводит к острому повреждению почек (ОПП). Развитие ОПП при

1-м типе КРС обусловлено прежде всего нарушением перфузии почек вследствие снижения сердечного выброса и/или значительного повышения центрального венозного давления. ОПП при остром коронарном синдроме встречается в 9–19% случаев [3], при острой декомпенсации ХСН — в 24–45% [4], при кардиогенном шоке — в 70% [5].

КРС 2-го типа характеризуется наличием у пациента ХСН, вызывающей развитие и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП). Именно этот тип КРС является наиболее распространенным. Согласно данным С. Ronco и S.D. McCullough [6], а также J.T. Heuywood и соавт. [7], ХБП является неблагоприятным прогностическим фактором сердечно-сосудистой летальности, ее частота у пациентов с ХСН может достигать 63%. КРС 2-го типа развивается у таких больных, вероятно, из-за хронической почечной гипоперфузии, хотя точных данных о связи функции левого желудочка с уровнем клубочковой фильтрации в настоящее время нет [1].

КРС 3-го типа, или острый ренокардиальный синдром, включает в себя первичное и острое нарушение функции почек, в результате которого развивается сердечная дисфункция (уремическая кардиомиопатия, аритмии, ишемия миокарда). ОПП часто наблюдается у госпитализированных больных и у пациентов, находящихся в палате интенсивной терапии, — соответственно в 9 и 35% случаев [8]. Оценить распространенность этого подтипа сложно из-за разных способов диагностики ОПП, неодинаковых исходных рисков развития острой сердечной дисфункции и недостаточного количества исследований взаимосвязи ОПП и острой сердечной недостаточности.

КРС 4-го типа характеризуется формированием ХБП, которая приводит к ХСН. В настоящее время основными причинами ХБП являются сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз и ожирение. У больных с додиализной ХБП риск развития и тяжесть сердечной патологии коррелируют с тяжестью почечной дисфункции [9]. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ХБП в 10–20 раз выше, чем у больных без ХБП [10, 11].

КРС 5-го типа (вторичный КРС) — сочетание почечной и кардиальной патологии, возникающей вследствие острых или хронических системных заболеваний, при этом нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого, и наоборот. Такими заболеваниями яв-

Таблица 1. Классификация КРС [2]

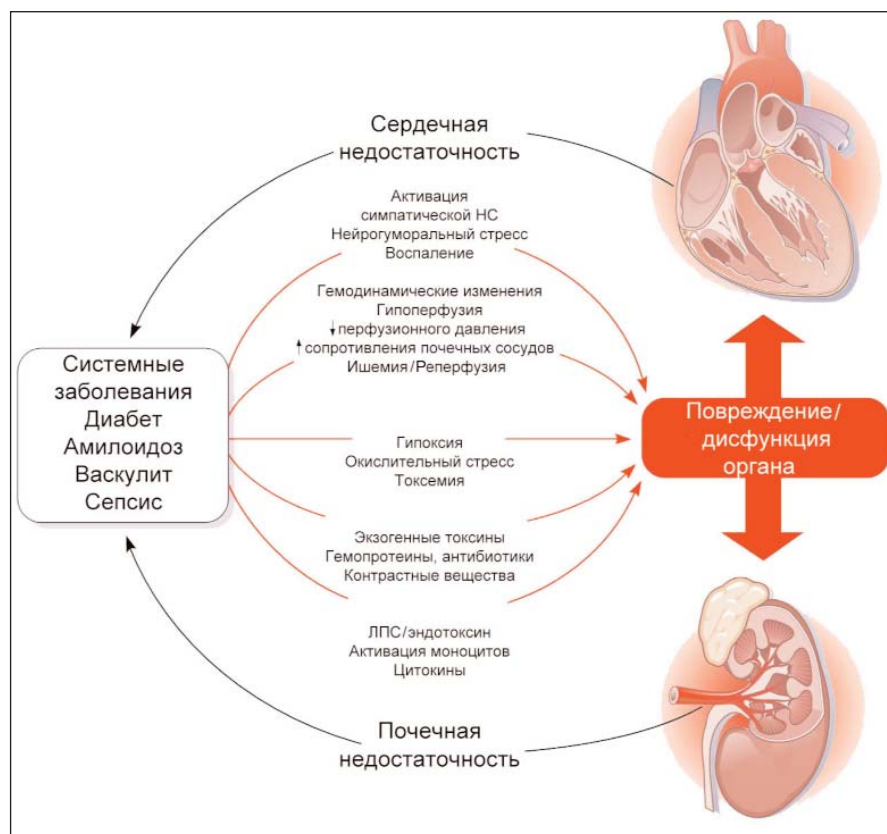
Тип КРС	Характеристика
Тип 1 (острый кардиоренальный)	Острая сердечная недостаточность, приводящая к острому повреждению почек
Тип 2 (хронический кардиоренальный)	ХСН, вызывающая почечную недостаточность
Тип 3 (острый ренокардиальный)	Острое повреждение почек, приводящее к нарушению сердечной деятельности
Тип 4 (хронический ренокардиальный)	ХБП, вызывающая нарушение работы сердца
Тип 5 (вторичный кардиоренальный)	Системное заболевание, приводящее к нарушению работы сердца и почек

ляются сепсис, СД, амилоидоз, системная красная волчанка (СКВ), саркоидоз, васкулиты и др.

Патогенез и распространенность КРС 5-го типа

Патофизиология КРС 5-го типа зависит от основного заболевания, временных рамок развития патологических процессов и особенностей поражения почек и миокарда при конкретной нозологии. Однако патогенетические механизмы «вторичного» КРС имеют схожие черты (см. рисунок) [1].

В развитии КРС 5-го типа участвуют гемодинамические нарушения, нейрогуморальный стресс, активация симпатической нервной системы, воспаление, окислительный



Патофизиологическое взаимодействие сердца и почек при КРС 5-го типа (системное заболевание, например СД, сепсис, вызывающее как сердечную, так и почечную дисфункцию). ЛПС — липополисахарид (эндотоксин) [1]

Таблица 2. Кардиоваскулярные ФР при аутоиммунных ревматических заболеваниях [32]

ФР	Характеристика
Традиционные	Возраст, пол, метаболический синдром, курение, дислипидемия, инсулинорезистентность или СД, ожирение, АГ, гиподинамия, семейный анамнез ССЗ
Обусловленные системным воспалением	Клетки воспаления, медиаторы воспаления (цитокины, хемокины, протеазы), молекулы адгезии, аутоантитела, адипокины
Ассоциированные с лечением	НПВП, ГК, циклоспорин А

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ГК — глюкокортикоиды.

стресс, гипоксия, экзогенные токсины, токсемия, различные цитокины и др. [1].

Данные о распространенности КРС 5-го типа весьма скудны вследствие множества острых и хронических предрасполагающих состояний. Наиболее часто КРС 5-го типа встречается при сепсисе, реже — при циррозе печени [12–14]. КСР у пациентов с аутоиммунными ревматическими болезнями описан в единичных обзорах и клинических наблюдениях, в которых в основном рассматриваются системная склеродермия и СКВ [15, 16]. Эпидемиология, клинические особенности КРС и частота летальных исходов у больных РА не изучались.

Сердечно-сосудистая патология и ревматоидный артрит

Наиболее хорошо изучены распространенность и риск возникновения ССЗ при ревматоидном артрите (РА). Высокий риск ишемической болезни сердца (ИБС) при РА был продемонстрирован во многих популяционных и сравнительных исследованиях [17–23]. Так, Н. Maradit-Kremers и соавт. [23] у 603 пациентов с РА в течение 2 лет наблюдали значимо более высокую частоту инфаркта миокарда при сравнении с сопоставимой группой контроля.

Во многих зарубежных исследованиях показано, что у больных РА риск развития ХСН повышен до 40–100% [17, 20, 24]. А. Mantel и соавт. [25] изучали риск развития ХСН как в целом, так и при отсутствии ИБС, в дебюте артрита и у пациентов с уже установленным диагнозом РА. При сравнении 45 982 пациентов с развернутой и поздней стадиями РА, 12 943 больных с дебютом РА и 385 551 лиц контрольной группы, включенных в шведский регистр, исследователи пришли к выводу, что риск развития ХСН не зависел от наличия ИБС и был прямо пропорционален активности аутоиммунного заболевания. До начала РА риск развития ишемической и неишемической ХСН не отличался от общепопуляционного, по мере увеличения длительности заболевания в течение года нарастал риск неишемической ХСН, в течение 1–5 лет — риск ишемической ХСН.

В работах других авторов показано, что риск развития ХСН усугубляется при наличии внесуставных проявлений РА, повышения СОЭ, позитивности по ревматоидному фактору, в то же время при продолжительной терапии метотрексатом этот риск снижается [26]. N. Udayakumar и соавт. [27] продемонстрировали корреляцию между длительностью и тяжестью РА и диастолической дисфункцией левого желудочка.

Факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных РА

Метаанализ проспективных исследований свидетельствует о повышении риска сердечно-сосудистой летальности при РА на 48% по сравнению с таковым в общей популяции [28]. Основными причинами высокой смертности от сердечно-сосудистых событий у больных РА являются ускоренное прогрессирование атеросклероза, развитие ХСН [29, 30]. В формировании ССЗ важная роль принадлежит традиционным факторам риска (ФР). Однако в многочисленных ис-

следованиях показано, что при РА развитие ССЗ обусловлено не только традиционными ФР, но и иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе этого заболевания [31]. Совокупность всех кардиоваскулярных ФР при аутоиммунных ревматических заболеваниях отражена в табл. 2 [32].

ХБП и РА

Имеется лишь небольшое число крупных популяционных исследований, посвященных изучению распространенности и особенностей ХБП у больных РА. Как правило, поражение почек при РА ассоциируется с развитием вторичного амилоидоза, лекарственной нефропатии вследствие использования НПВП и базисных противовоспалительных препаратов [33, 34]. Распространенность ХБП у пациентов с РА выше, чем в общей популяции [34–36]. Многие исследователи подчеркивают роль аутоиммунного воспаления в развитии почечной патологии по аналогии с сердечной недостаточностью [37–39]. Так, в ретроспективном исследовании М. Kochi и соавт. [39] изучали связь между уровнем СРБ и частотой ХБП у больных РА. В течение 89 мес наблюдения хроническая почечная недостаточность возникла у 14% пациентов. Как показал многофакторный анализ, включавший классические ФР развития ХБП, стабильно высокий уровень СРБ был независимым предиктором развития хронической почечной патологии. По данным К. Sumida и соавт. [40], у больных РА на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами зафиксированы достоверное замедление снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации и, следовательно, торможение прогрессирования ХБП.

ХБП и риск развития ССЗ

Недавние исследования показали, что при РА ХБП ассоциирована с высоким риском возникновения ССЗ, независимо от традиционных сердечно-сосудистых ФР [41, 42]. Н.У. Chiu и соавт. [43] в 5-летнем наблюдательном популяционном исследовании изучали распространенность ХБП и ассоциированных с почечной патологией ССЗ у пациентов с РА. Встречаемость ХБП у больных РА оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе. Возникновение почечной недостаточности не зависело от традиционных сердечно-сосудистых ФР. Высокий риск почечной патологии был связан с «ревматоидным» воспалением, применением НПВП, циклоспорина, ГК, микофенолата мо-

ОБЗОРЫ

фетила и циклофосаида. Кроме того, больные РА с сопутствующей почечной патологией имели достоверно более высокий риск развития ИБС и инсульта. В другом ретроспективном исследовании М. Koshi и соавт. [41] продемонстрировали связь между повышением сыровоточного уровня СРБ и развитием ХБП. К тому же воспаление, характеризующееся высоким уровнем СРБ, было связано с повышенным риском ССЗ, и сопутствующая ХБП еще больше увеличивала этот риск, хотя изолированное влияние почечной недостаточности на риск развития кардиоваскулярной патологии было незначительным. Таким образом, воспаление может лежать в основе взаимодействия патологических механизмов почечной и сердечной недостаточности у пациентов с РА. Необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния терапии, направленной на подавление воспаления у больных РА с ХБП, и анализ исходов ССЗ у таких пациентов.

КРС и РА

В настоящее время очевидно, что у больных РА по сравнению с общей популяцией повышена частота как ССЗ, так и ХБП [44–47]. При этом ХБП является независимым ФР развития сердечно-сосудистой патологии [48, 49]. Было бы логичным предположить, что у пациентов с РА должен часто развиваться КРС, причем не только 5-го типа. Старение населения и совершенствование методов лечения заболеваний, имевших ранее неблагоприятный исход, привели к увеличению числа пациентов с сочетанной сердечной и по-

чечной недостаточностью [50]. КРС, преимущественно 1-го типа, распространен в основном у пожилых пациентов. Так, F. Fabbian и соавт. [51] при анализе данных 2998 пациентов обнаружили КРС у 438 (14,6%) из них, наиболее частым оказался КРС 1-го типа, средний возраст больных составлял 80 ± 8 лет.

Заключение

КРС — это больше чем ассоциация сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. АГ, атеросклероз и СД являются значимыми ФР как сердечной, так и почечной недостаточности. У пациентов с КРС действуют нейрогуморальные, гемодинамические и другие механизмы. Возникновение КРС нельзя объяснить только гемодинамическими нарушениями. Следует учитывать также активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатической нервной системы, роль окислительного стресса, анемии, а у больных РА — аутоиммунного воспаления. Мы не встретили публикаций, посвященных изучению КРС у больных РА. Имеются малочисленные когортные исследования распространенности ХБП и взаимосвязи почечной патологии с ССЗ и сердечно-сосудистыми ФР у данных пациентов [36, 41, 42, 52]. Летальность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, по-прежнему является доминирующей в структуре смертности больных РА. Без понимания механизмов взаимного влияния коморбидных состояний и системного воспаления невозможно сформулировать верную стратегию лечения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4;52(19):1527–39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
2. Ronco C. Cardiorenal and renocardial syndromes: clinical disorders in search of a systematic definition. *Int J Artif Organs*. 2008 Jan;31(1):1–2.
3. Jose P, Skali H, Anavekar N, et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Oct;17(10):2886–91. Epub 2006 Aug 23.
4. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J*. 2006 May;27(10):1216–22. Epub 2006 Apr 19.
5. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Jan;1(1):8–18. Epub 2005 Dec 22.
6. Ronco C, McCullough SD. Cardiorenal syndromes: reports from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010 Mar;31(6):703–11. doi: 10.1093/eurheartj/ehp507. Epub 2009 Dec 25.
7. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*. 2007 Aug;13(6):422–30.
8. Bagshaw SM. The long-term outcome after acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Dec;12(6):561–6.
9. Khosla N, Soroko SB, Chertow GM, et al. Preexisting chronic kidney disease: a potential for improved outcomes from acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Dec;4(12):1914–9. doi: 10.2215/CJN.01690309. Epub 2009 Nov 25.
10. Coresh JJ, Stevens L, Levey A. Chronic kidney disease is common: What do we do next? *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1122–5. doi: 10.1093/ndt/gfn117.
11. McClellan W. The epidemic of renal disease — what drives it and what can be done? *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jun;21(6):1461–4.
12. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcome and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. 2009 May;35(5):871–81. doi: 10.1007/s00134-008-1367-2. Epub 2008 Dec 9.
13. Kotecha A, Vallabhajosyula S, Coville HH, et al. Cardiorenal syndrome in sepsis: A narrative review. *J Crit Care*. 2018 Feb;43:122–127. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.08.044. Epub 2017 Sep 1.
14. Krag A, Bendtsen F, Burroughs AK, Møller S. The cardiorenal link in advanced cirrhosis. *Med Hypotheses*. 2012 Jul;79(1):53–5. doi: 10.1016/j.mehy.2012.03.032. Epub 2012 Apr 24.
15. Gigante A, Barilaro G, Barbano B, et al. Left Ventricular Mass and Intrarenal Arterial Stiffness as Early Diagnostic Markers in Cardiorenal Syndrome Type 5 due to Systemic Sclerosis. *Cardiorenal Med*. 2016 Feb;6(2):135–42. doi: 10.1159/000442996. Epub 2016 Jan 23.
16. Ребров АП, Оксеньчук АН, Карпова ОГ. Встречаемость хронической болезни почек и ее структура у больных с системной красной волчанкой. Современные проблемы науки и образования. 2013;(3):130. [Rebrov AP, Oksen'chuk AN, Karpova OG. Incidence of chronic kidney disease and its structure in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;(3):130. (InRuss.)].
17. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol*. 1999 Nov;26(11):2475–9.
18. Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2737–45.
19. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003 Mar 11;107(9):1303–7.
20. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascu-

- lar disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Jan;30(1):36-40.
21. Watson D, Rhodes T, Guess H. All-cause mortality and vascular events among patients with RA, OA, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol*. 2003 Jun;30(6):1196-202.
 22. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, et al. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004 Jan 15;93(2):198-200.
 23. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):402-11.
 24. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):412-20.
 25. Mantel A, Holmqvist M, Andersson DC, et al. Association Between Rheumatoid Arthritis and Risk of Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 14;69(10):1275-1285. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.033.
 26. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011 Aug;38(8):1601-6. doi: 10.3899/jrheum.100979. Epub 2011 May 15.
 27. Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis: relation with duration of disease. *Singapore Med J*. 2007 Jun;48(6):537-42.
 28. Szekanesz Z, Kerekes G, Kordos G, et al. Mechanisms of inflammatory atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Curr Immunol Rev*. 2016;12(1):35-46. doi: 10.2174/1573395511666150706181454.
 29. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2013 Aug;12(10):1004-15. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.013. Epub 2013 Mar 27.
 30. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45 Suppl 4:iv4-7. doi: 10.1093/rheumatology/kei313/31.
 31. Szekanesz Z, Kerekes G, Sandor Z, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Jun;1108:349-58.
 32. Szekanez Z, Kerekes G, Vègh E, et al. Autoimmune atherosclerosis in 3D: How it develops, how to diagnose and what to do. *Autoimmun Rev*. 2016 Jul;15(7):756-69. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.014.
 33. Nakano M, Ueno M, Nishi S, et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol*. 1998 Sep;50(3):154-60.
 34. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, et al. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Feb;38(2):242-7.
 35. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Mar;47(3):350-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem370. Epub 2008 Jan 31.
 36. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, et al. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis*. 2014 Feb;63(2):206-13. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.010. Epub 2013 Oct 4.
 37. Shankar A, Sun L, Klein BE, et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Kidney Int*. 2011 Dec;80(11):1231-8. doi: 10.1038/ki.2011.283. Epub 2011 Aug 24.
 38. Hiramoto JS, Katz R, Peralta CA, et al. Inflammation and coagulation markers and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*. 2012 Aug;60(2):225-32. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.02.335. Epub 2012 May 4.
 39. Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, et al. Inflammation as a Risk of Developing Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2016 Aug 18;11(8):e0160225. doi: 10.1371/journal.pone.0160225. eCollection 2016.
 40. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic agents lowers the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018 May;93(5):1207-1216. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.025. Epub 2018 Mar 2.
 41. Kochi M, Kogahara K, Shiohira Y, et al. Chronic kidney disease, inflammation, and cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. *J Cardiol*. 2018 Mar;71(3):277-283. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.08.008. Epub 2017 Sep 30.
 42. Van Sijl AM, van den Oever IA, Peters MJ, et al. Subclinical renal dysfunction is independently associated with cardiovascular events in rheumatoid arthritis: the CARRE Study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):341-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200051. Epub 2011 Sep 27.
 43. Chiu HY, Huang HL, Li CH, et al. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015 Sep 25;10(9):e0136508. doi: 10.1371/journal.pone.0136508. eCollection 2015.
 44. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanoë Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Oct;48(10):1309-13. doi: 10.1093/rheumatology/kep252. Epub 2009 Aug 20.
 45. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1920-5. doi: 10.1136/ard.2009.122226. Epub 2010 May 5.
 46. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Mar;47(3):350-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem370. Epub 2008 Jan 31.
 47. Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, Mustonen J. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. *Clin Rheumatol*. 2007 Dec;26(12):2089-2095. doi: 10.1007/s10067-007-0625-y. Epub 2007 May 10.
 48. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-1305.
 49. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004 Mar 22;164(6):659-63.
 50. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: «Guyton revisited». *Eur Heart J*. 2005 Jan;26(1):11-7. Epub 2004 Nov 30.
 51. Fabbian F, Pala M, De Giorgi A, et al. Features of Cardio-Renal Syndrome in a Cohort of Consecutive Patients Admitted to an Internal Medicine Ward. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:220-5. doi: 10.2174/1874192401105010220. Epub 2011 Nov 18.
 52. Haroon M, Adeeb F, Devlin J, et al. A comparative study of renal dysfunction in patients with inflammatory arthropathies: strong association with cardiovascular diseases and not with anti-rheumatic therapies, inflammatory markers or duration of arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2011 Aug;14(3):255-60. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01594.x. Epub 2011 Apr 4.

Поступила 3.06.2019

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.

Ревматоидный артрит: некоторые компоненты гемостаза и воспаление

Чельдиева Ф.А.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}

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

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

В обзоре содержатся сведения о физиологии системы гемостаза и ее составляющих, обсуждается связь системы гемостаза с воспалением. Описаны физиология нормального гемостаза, взаимодействие тромбоцитов с эндотелиальными клетками и лейкоцитами, а также с фактором фон Виллебранда и системой комплемента и их роль при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: система свертывания крови; ревматоидный артрит; воспаление; факторы свертывания крови; тромбоз; венозный тромбоз эмболизм; комплемент; цитокины.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; t_reshetnyak@yahoo.com

Для ссылки: Чельдиева ФА, Решетняк ТМ. Ревматоидный артрит: некоторые компоненты гемостаза и воспаление. Современная ревматология. 2019;13(3):87–94.

Rheumatoid arthritis: some components of hemostasis and inflammation

Cheldieva F.A.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}

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

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

The review contains information about the physiology of the hemostatic system and its components and discusses the relationship of the hemostatic system to inflammation. It also describes the physiology of normal hemostasis, the interaction of platelets with endothelial cells and leukocytes, as well as with von Willebrand factor and the complement system and their role in rheumatoid arthritis.

Keywords: blood coagulation system; rheumatoid arthritis; inflammation; blood coagulation factors; thrombosis; venous thromboembolism; complement; cytokines.

Contact: Tatiana Magomedalievna Reshetnyak; t_reshetnyak@yahoo.com

For reference: Cheldieva FA, Reshetnyak TM. Rheumatoid arthritis: some components of hemostasis and inflammation. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(3):87–94.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-87-94

Гемостаз — одна из защитных систем организма, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в кровеносном русле в жидком агрегатном состоянии, а с другой — образование тромбов при повреждении стенки сосудов для остановки кровотечения и предотвращения кровопотери. В то же время это одна из «проблемных» систем человеческого организма. Термины «гемостаз» и «свертывание» часто используют как синонимы, однако это не вполне корректно [1]. Гемостаз — комплексный и сложный процесс, требующий взаимодействия многочисленных физиологических механизмов. Он разделяется на первичный (эндотелиальные клетки и тромбоциты) и вторичный (плазменные факторы). Соответствующие клеточные и молекулярные механизмы направлены на «опечатывание» поврежденных сосудов с локальным образованием сгустков, предотвращающих кровотечение [2]. Как только целостность сосуда восстанавливается, происходит разрушение тромба и возобновляется нормальный гемостаз. Дисбаланс между составляющими гемостаза может произойти в периоперационном периоде или во время критической болезни, приводя к увеличенному риску тромбоза, кро-

вотечения или, в некоторых случаях, обоих осложнений. Поэтому понимание нормальных физиологических процессов важно для определения терапевтической тактики модуляции кровотечения и тромбоза. Нарушение сбалансированности между ее составляющими даже при различных физиологических состояниях (беременность, кровопотеря и т. д.), а тем более при различных патологических процессах (травмы, инфекции, онкологические, аутоиммунные заболевания) является причиной либо кровотечения, либо тромбоза.

Физиология плазменного гемостаза

Условно систему свертывания крови можно подразделить на три компонента: свертывание, противосвертывание и фибринолиз [3]. Условно, так как в действительности эти системы тесно взаимосвязаны, а их разделение является лишь способом изложения материала.

Существует несколько теорий свертывания крови: классическая теория свертывания; теория водопада, или каскадная теория; пересмотренная теория коагуляции; клеточная модель гемостаза [1, 2].

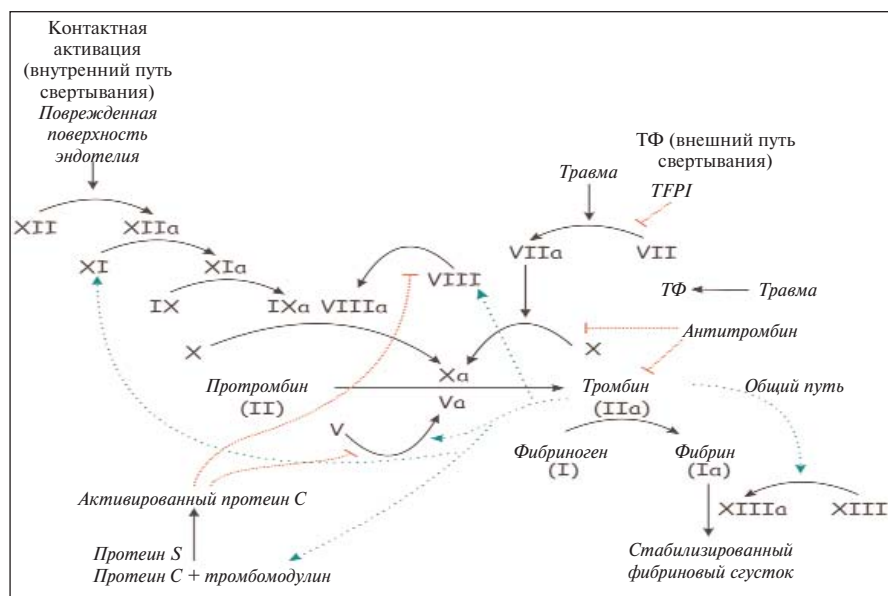


Рис. 1. Классическая схема свертывания крови. ТФ — тканевый фактор; TFPI (tissue factor pathway inhibitor) — ингибитор пути ТФ

Теории свертывания крови рассматривают последовательность событий, которые происходят с момента повреждения сосудистой стенки до образования фибринового сгустка. При повреждении сосуда включается каскадный механизм активации ферментов с последовательным образованием трех связанных с фосфолипидами клеточной мембраны ферментных комплексов. Каждый комплекс состоит из протеолитического фермента, белка-активатора и ионов Ca^{2+} : VIIa-TF- Ca^{2+} , IXa-VIIIa- Ca^{2+} (теназа), Xa-Va- Ca^{2+} (протромбиназа) (рис. 1). Комплекс Xa-Va- Ca^{2+} (протромбиназный комплекс) активирует протромбин. Каскад ферментативных реакций завершается образованием мономеров фибрина и последующим формированием тромба.

Система свертывания крови включает в себя тромбоциты, плазменные факторы свертывания и плазменные ингибиторы свертывания. В печени синтезируются многие факторы свертывания: фибриноген (фактор I), протромбин (фактор II), факторы V, VII, IX, X, XI, XII, XIII, а также ингибиторы свертывания и фибринолиза. Шероховатый эндоплазматический ретикулум гепатоцитов является основным местом синтеза белков свертывающей системы [3, 4].

В активации ферментов каскада выделяют три основных механизма: частичный протеолиз, взаимодействие с белками-активаторами и взаимодействие с модифицированными клеточными мембранами. Свертывание крови обеспечивается взаимодействием белков плазмы (факторов) и клеток крови (тромбоцитов и моноцитов) с поврежденным эндотелием или субэндотелиальными структурами. В норме все белки и клетки крови, участвующие в свертывании крови, находятся в латентном состоянии и активируются при нарушении целостности стенки сосудов. Считается, что при повреждении эндотелия первыми реагируют тромбоциты. Способность тромбоцитов прилипать к поврежденной поверхности стенки сосуда (адгезия) и друг к другу (агрегация), связываться с фибрином, образуя тромбоцитарный тромб, и секретировать в месте повреждения сосуда гемостатические факторы определяет их роль в гемостазе.

Активация тромбоцитов сопровождается появлением на поверхности плазматической мембраны отрицательно заряженных участков, образованных фосфатидилсерин.

Основные индукторы активации и агрегации тромбоцитов — фактор фон Виллебранда, коллаген, тромбин, аденозиндифосфат. Плазматическая мембрана тромбоцитов содержит несколько типов рецепторов фактора фон Виллебранда. Этот фактор, связываясь с рецепторами, действует на тромбоциты через инозитолфосфатную систему передачи сигнала. В результате тромбоциты приобретают шиповидно-сферическую форму, облегчающую их взаимодействие друг с другом и с поверхностью поврежденного эндотелия. Наиболее важные первичные индукторы активации тромбоцитов — тромбин и коллаген. Взаимодействие этих белков со специфическими рецепторами плазматической мембраны тромбоцитов приводит к мобилизации Ca^{2+} из плотной тубулярной системы в цитоплазму, что приводит к их адгезии и агрегации.

Активация тромбоцитов сопровождается изменением их метаболизма и освобождением биологически активных веществ. Эти вещества вызывают морфологические изменения, адгезию, агрегацию тромбоцитов и участвуют в образовании тромба.

Активация тромбоцитов сопровождается изменением их метаболизма и освобождением биологически активных веществ. Эти вещества вызывают морфологические изменения, адгезию, агрегацию тромбоцитов и участвуют в образовании тромба.

Нарушение функциональной активности рецепторов и системы вторичных посредников тромбоцитов сопряжено с изменением их функции и может явиться причиной ряда заболеваний, сопровождающихся тромбозами или кровотечениями. Тромбоциты, скапливаясь в месте повреждения, образуют тромбоцитарную пробку, которая может остановить кровотечение из мелких сосудов. Стабилизация тромбов зависит от появления тромбина, который вызывает образование нитей фибрина, стабилизирующих тромбоцитарные агрегаты в артериях и являющихся основным компонентом венозных тромбов. Образование тромбина происходит в результате серии последовательных реакций, в которых участвуют 12 белков — факторов свертывания, ионы Ca^{2+} и фосфолипиды. Все факторы системы гемостаза в активированной форме являются специализированными ферментами — сериновыми протеазами, а фактор XIII — трансклутаминой. Процесс свертывания принято делить на последовательные стадии, каждая из которых состоит в превращении определенного компонента в его активную форму.

М. Hoffman и D.M. Monroe [2] предложили *клеточную модель свертывания крови* (cell-based model of coagulation). Она предполагает, что процесс коагуляции регулируется за счет изменений свойств клеточной поверхности. Клеточная модель свертывания крови включает три фазы:

1) *фаза инициации*, в которую происходит активация фактора VII на поверхности клеток, содержащих ТФ. К таким клеткам относятся фибробласты, гладкомышечные клетки сосудов, моноциты, нейтрофилы. Клетки, несущие ТФ, начинают контактировать с плазмой. При повреждении сосу-

дистой стенки обнажаются субэндотелиальные структуры (коллаген), что приводит к скоплению в этой области тромбоцитов (адгезия). ТФ связывается с фактором VII с образованием комплекса ТФ/VIIa, который локально на поверхности ТФ-несущих клеток активирует факторы X и IX. Фактор IXa мигрирует и связывается с поверхностью тромбоцитов, в то время как фактор Xa остается на поверхности клеток, несущих ТФ. Фактор Xa активирует фактор V. В результате образовавшийся на поверхности ТФ-несущих клеток комплекс Xa/Va расщепляет протромбин (фактор II) с образованием небольшого количества тромбина, ключевого фактора последующего усиления активации системы свертывания;

2) *фаза амплификации* — реакции этой фазы происходят на поверхности тромбоцитов. Небольшое количество тромбина, образовавшегося в фазу инициации, активирует тромбоциты, факторы V, VIII, XI. Тромбин способствует высвобождению фактора VIII из комплекса с фактором Виллебранда, в результате появляется фактор VIIIa. Активированные небольшим количеством образовавшегося в фазу инициации тромбина факторы в следующую фазу (фаза распространения) обеспечивают формирование на тромбоцитарной матрице огромного количества тромбина, которое способно перевести фибриноген в фибрин;

3) *фаза распространения*, во время которой на поверхности активированных тромбоцитов образуются теназный (VIIIa/IXa) и протромбиназный (Va/Xa/кальций/фактор III тромбоцитов) комплексы, что провоцирует так называемый тромбиновый взрыв. Тромбин переводит фибриноген в фибрин, а также активирует фактор XIII, обеспечивающий стабилизацию фибриновых нитей и формирование множества ковалентных перекрестных связей между ними.

Клеточная модель свертывания крови призвана описать процессы гемокоагуляции *in vivo* и объяснить ограничения, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов лабораторных коагуляционных тестов:

- *in vivo* процесс свертывания крови является единым и связан с гемостатическими реакциями тромбоцитов. Тромбоциты не только участвуют в активации коагуляционных факторов, но и выполняют функцию регуляции всего процесса свертывания крови;
- коагуляционный процесс в физиологических условиях локализован зоной дефекта сосуда. Его нераспространению способствуют противосвертывающая система и нормально функционирующие эндотелиоциты;
- избыток тромбина в организме человека инактивируется антитромбином III, который также активен в отношении факторов XIIa, XIa, IXa, Xa;
- поддержанию крови в жидком состоянии способствуют ретикулоэндотелиальная система и гепатоциты посред-

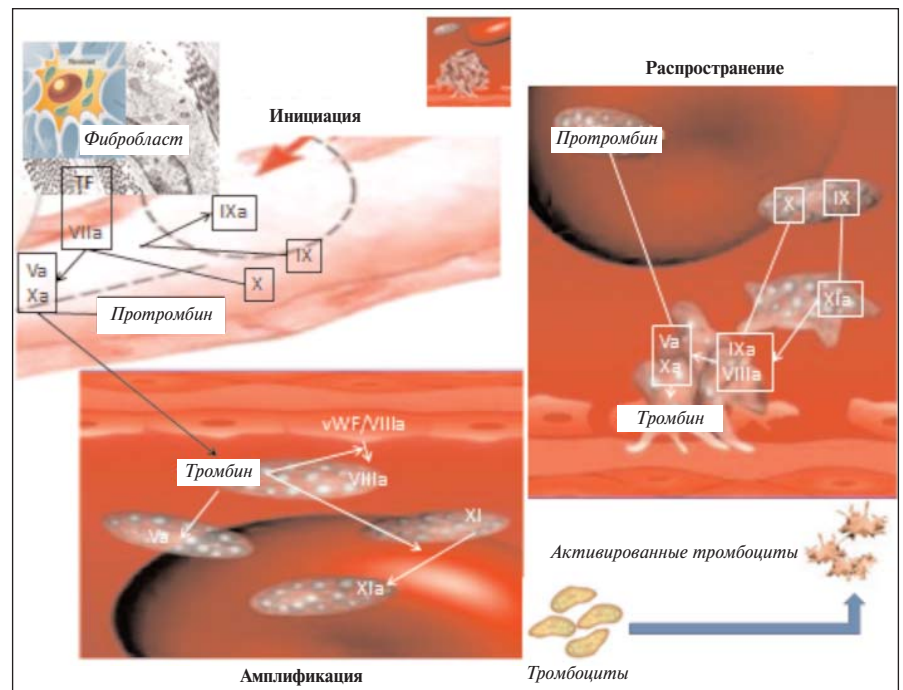


Рис. 2. Клеточная модель свертывания крови. Три фазы свертывания крови проходят на различных поверхностях клетки: фаза инициации — на ТФ-несущих клетках; фаза амплификации — на тромбоцитах, по мере их активирования, и фаза распространения — на активированной поверхности тромбоцитов

ством специфического удаления активированных факторов свертывания крови и фибриногена без какого-либо влияния на предшественники, путем ограничения распространения коагуляции при участии ингибитора пути ТФ (TFPI), тромбомодулина, гепариноподобных гликозаминогликанов поверхности эндотелиоцитов.

В норме система гемостаза находится в динамическом равновесии. Избыточное или недостаточное количество тромбогенных факторов или недостаточность антикоагулянтных факторов — основная причина нарушений гемостаза.

Тромбоз — процесс прижизненного свертывания крови в просвете сосуда или в полости сердца, препятствующий ее току. Различают *артериальные* и *венозные* тромбозы, клиническая картина которых может варьироваться от бессимптомного течения до развития жизнеугрожающих состояний. Существует множество факторов, предрасполагающих к тромбозу: мутации в генах системы гемостаза, атеросклеротическое поражение сосудов, артериальная гипертензия, сахарный диабет, злокачественные новообразования, ожирение, курение, малоподвижный образ жизни [5]. Помимо этого, к факторам риска тромбоза также относится хроническое воспаление.

Связь между воспалением и свертыванием крови известна с давних времен и подтверждается все новыми данными [6]. Оба эти процесса протекают с активацией тромбоцитов и образованием фибрина.

Система гемостаза включается по нескольким механизмам, к числу которых относится эндотелиальная дисфункция клетки, активация тромбоцитов, высвобождение ТФ, который опосредует активацию плазменного свертывания, подавляя функции антикоагулянтного пути с угнетением фибринолитической активности (рис. 2) [7, 8].

Механизм формирования венозных и артериальных тромбозов различается. Венозные тромбозы связаны с наличием «красных сгустков», богатых фибрином, тогда как артериальный тромб, как правило, накладывается на атеросклеротическую бляшку или поврежденный участок эндотелия и состоит из тромбоцитов, придающих вид белой ткани [9]. Именно воспалительный компонент объединяет эти разные по локализации виды тромбоза. В отличие от тромбоза, связанного с повреждением, воспалительный процесс может инициировать тромбоз в неповрежденном сосуде.

Несколько заболеваний отражают связь между воспалением и тромбозом. В одном из крупных исследований в Швеции была проанализирована частота аутоиммунных нарушений у пациентов, госпитализированных из-за тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с 1964 по 2008 г. [10]. Авторы выявили связь между аутоиммунной патологией и высоким риском ТЭЛА в первый год заболевания [11]. Кроме того, риск ишемического инсульта был в два раза выше в течение первого года болезни по 12 различным иммуно-опосредованным нозологиям, среди которых были ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), кожная красная волчанка и неспецифический язвенный колит [11].

Другой ретроспективный анализ риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у госпитализированных пациентов в Великобритании показал значительное повышение его у лиц, страдавших иммуноопосредованными заболеваниями [12].

Воспаление является основным физиологическим процессом, возникающим в ответ на повреждение или действие патогенного фактора. Как правило, воспаление разрешается самопроизвольно. Однако при нарушении иммунного ответа (феномен молекулярной мимикрии, аутоиммунные заболевания) воспаление принимает хроническое течение. Система гемостаза, воспаление и врожденный иммунитет имеют общее эволюционное происхождение, что объясняет патогенетические аспекты взаимосвязи воспаления и нарушений в системе гемостаза [13, 14]. Непрерывная активация эндотелия при хроническом воспалении приводит к патологическим последствиям [14].

Знаменитый немецкий ученый-врач второй половины XIX в. Рудольф Вирхов сформулировал три базовых принципа тромбоза, которые вошли в историю медицины под названием *триады Вирхова*:

- *повреждение стенки сосуда*, способствующее развитию эндотелиальной дисфункции. При хроническом воспалении эндотелиальное повреждение выступает в качестве ключевого фактора развития тромбоза [10]. Повреждение стенки сосуда обусловлено взаимодействием эндотелиальных клеток, лейкоцитов и активированных тромбоцитов [5]. Взаимодействие с воспаленным эндотелием индуцирует высвобождение медиаторов воспаления тромбоцитами, что способствует увеличению экспрессии молекул межклеточной адгезии [15]. Помимо этого, воспалительные медиаторы, такие как СРБ, фактор некроза опухоли (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 6, могут вызывать синтез ТФ в моноцитах и эндотелиальных клетках. Это подтверждается повышением уровня ТФ у пациентов с РА, особенно при высокой активности болезни [16];

- *снижение скорости кровообращения*. Так, снижение физической активности при выраженном болевом синдроме (например, при РА) способствует стазу крови [17];

- *изменение вязкости крови — гиперкоагуляция*. Нормальное соотношение прокоагулянтов и антикоагулянтов, препятствующих формированию тромботического сгустка, обеспечивается системой гемостаза. Воспаление вызывает ряд изменений в данной системе:

- 1) *нарушения в эндотелиальной стенке* (эндотелиальная дисфункция) известны при РА [18–20];

- 2) *нарушения количественного соотношения факторов свертывания и фибринолиза* — хроническое воспаление может подавлять действие антикоагулянтов, увеличивать действие прокоагулянтов и угнетать фибринолиз [21]. Высокий уровень СРБ ассоциируется с увеличением вязкости крови вследствие конверсии фибриногена до фибрина [22]. Так, M.J. Peters и соавт. [23] обнаружили, что содержание ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином, у пациентов с РА при уровне СРБ >10 мг/л значительно выше, чем при меньшей его концентрации;

- 3) *активация тромбоцитов*, представляющих собой небольшие (2–4 мкм) безъядерные плоские бесцветные форменные элементы крови, образующиеся из мегакариоцитов. Они являются ключевым элементом гемостатической системы и одним из первых компонентов системы гемостаза, активируясь в ответ на повреждение стенки кровеносного сосуда. Однако в многочисленных исследованиях продемонстрирована важная роль тромбоцитов не только в сохранении гемостатического баланса, но и в патогенезе различных заболеваний, при которых ключевую роль играет воспаление [14]. Участие тромбоцитов в развитии воспаления обусловлено следующими факторами: взаимодействием с различными клетками, включая эндотелиальные клетки и лейкоциты; взаимодействием с фактором фон Виллебранда и системой комплемента; высвобождением медиаторов воспаления.

Взаимодействие тромбоцитов с эндотелиальными клетками и лейкоцитами

Эндотелиальная целостность и избирательная проницаемость сосудистой стенки поддерживаются тромбоцитами. Они способны «блокировать пробелы» в сосудистой стенке, способствуя также росту эндотелия. При отсутствии эндотелиального повреждения различные молекулы, включая оксид азота и простагландин, поддерживают антиагрегивный характер эндотелия. Повреждение эндотелия (в рамках воспаления) приводит к активации эндотелиальных клеток, тромбоцитов и лейкоцитов с образованием микрочастиц, запускающих систему свертывания крови путем активации ТФ. Микрочастицы представляют собой небольшие (0,1–1,0 мкм) мембранные везикулы, высвобождение которых сопряжено с важными физиологическими эффектами [24]. В крови находятся микрочастицы разных типов клеток: в основном тромбоцитов, эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов, лимфоцитов. Микрочастицы, полученные из тромбоцитов, являются наиболее распространенными в потоке крови. Они составляют от 70 до 90% циркулирующих микрочастиц [25–27].

Е.А. Knijff-Dutmer и соавт. [28] изучали тромбоцитарные микрочастицы при аутоиммунных заболеваниях и продемонстрировали повышенный их уровень у пожилых пациентов с РА. По данным I.C. van Eijk и соавт. [29], пациенты с РА, даже на ранних стадиях, имеют повышенные уровни микрочастиц по сравнению с группой контроля. У паци-

ентов с высокой активностью РА отмечалась тенденция к более высокому содержанию тромбоцитарных микрочастиц по сравнению с пациентами с ремиссией. Таким образом, высокие уровни микрочастиц у пациентов с РА свидетельствуют о повышенном риске тромбозов по сравнению с таковым у здоровых (контрольные группы).

Более того, взаимодействие тромбоцитов с эндотелием способствует высвобождению медиаторов воспаления, в частности ИЛ1 — мощного провоспалительного медиатора, увеличивающего активность других цитокинов и клеток в очаге воспаления, а также поверхностную экспрессию молекул адгезии. К тому же CD40-лиганд тромбоцитов является мощным стимулятором эндотелия и способствует увеличению его адгезивных свойств для лейкоцитов. Растворимый CD40-лиганд можно использовать в качестве воспалительного маркера. И, наконец, первичные рецепторы адгезии тромбоцитов, такие как GPIb-IX-V или GPVI, также регулируют адгезию тромбоцитов и лейкоцитов: GPIIb-рецепторы тромбоцитов связываются с αMh2-рецепторами лейкоцитов, а PSGL-1-рецепторы лейкоцитов — с P-селектином на адгезивных активированных тромбоцитах.

Как известно, лейкоциты являются основными участниками воспалительного процесса. Тромбоциты, помимо выработки хемокинов, способствующих миграции нейтрофилов и моноцитов в область повреждения, могут вызывать образование комплексов тромбоцит-нейтрофил и агрегатов тромбоцитарных моноцитов (агрегаты пластинчатых моноцитов считаются полезными маркерами активации тромбоцитов). Нарушение взаимодействия между тромбоцитами и моноцитами/нейтрофилами приводило к уменьшению выраженности воспалительного ответа [14]. Применение некоторых антиагрегантных веществ снижает активацию тромбоцитов, что уменьшает их связывание с лейкоцитами.

Взаимодействие тромбоцитов с фактором фон Виллебранда и системой комплемента

Взаимодействие фактора фон Виллебранда и тромбоцитов может привести к тромбоцитопении и микрососудистому тромбозу, что часто наблюдается при воспалительных заболеваниях. При остром и хроническом воспалении снижается уровень фермента ADAMTS-13 (металлопротеиназа, расщепляющая молекулу фактора фон Виллебранда). A.K. Chauhan и соавт. [30] продемонстрировали недостаток ADAMTS-13 в присутствии избытка фактора фон Виллебранда, что повышало адгезию лейкоцитов в воспаленных венах. Таким образом, фактор фон Виллебранда и ADAMTS-13 могут использоваться в качестве маркеров воспаления. Прерывание взаимодействия фактора фон Виллебранда с тромбоцитами и лейкоцитами посредством фермента ADAMTS-13 может подавлять воспаление. Система комплемента является основным компонентом иммунной системы и играет центральную роль во многих защитных иммунных процессах, включая циркуляцию иммунных комплексов, клиренс, распознавание чужеродных антигенов, модуляцию гуморального и клеточного иммунитета, удаление апоптотических и мертвых клеток, а также вовлечение процессов разрешения травм и регенерации тканей. Однако неадекватно контролируемая активация комплемента лежит в основе патогенеза воспалительных и аутоиммунных заболеваний человека, включая РА, при котором хрящ, кость и синовиальная оболочка являются мишенью. Аутоиммунные реакции при этом

заболевании развиваются в доклинической стадии, протекают бессимптомно и обуславливают вовлечение синовиальной воспалительный процесс [31]. Результаты клинических и экспериментальных исследований позволяют предположить участие системы комплемента в развитии и прогрессировании РА. В крови больных РА повышаются уровни фрагментов активации комплемента и снижаются уровни циркулирующих белков комплемента из-за потребления. В синовиальной жидкости и синовиальной ткани пациентов с РА увеличивается также содержание фрагментов активации комплемента. Одним из триггеров активации комплемента могут быть иммунные комплексы, содержащие РА-ассоциированные антитела [32]. Кроме того, некоторые исследования показали, что активные компоненты каскада коагуляции могут расщеплять и/или активировать белки системы комплемента и наоборот [33]. Число потенциальных активаторов комплемента в местах тромбоза огромно, среди ведущих кандидатов — тромбин, плазмин, поврежденный эндотелий, ДНК и эластаза [34]. Известно, что при расщеплении C5-компонента комплемента высвобождаются продукты расщепления C5a и C5b, которые совместно активируют тромбоциты [35], индуцируют экспрессию ТФ [36–40] и активируют эндотелиальные клетки, тем самым вызывая секрецию фактора фон Виллебранда [41].

Взаимодействие тромбоцитов с медиаторами воспаления

Хроническое воспаление, опосредованное многочисленными цитокинами (ИЛ1, ФНОα, ИЛ6, ИЛ8), факторами роста и аутоантителами, стимулирует тромбоцитарный оборот в костном мозге. Стимуляция костного мозга и увеличение оборота тромбоцитов способствуют увеличению количества ретикулированных тромбоцитов (тромбоциты стресса, или активированные тромбоциты). Эти тромбоциты имеют сферическую форму, увеличенный размер и псевдоподии [42–44]. Они вырабатывают белки, которые вызывают образование тромбов [45]. В течение относительно короткого периода жизни (8–10 дней) тромбоциты наряду с белками, способствующими образованию тромба, продуцируют P-селектин, CD40L (лиганды), тромбоцитарный фактор роста [46]. Об уровне ретикулированных тромбоцитов можно судить по среднему объему тромбоцитов (mean platelet volume, MPV). На связь между воспалением, активацией тромбоцитов, протромботическим состоянием также указывает выявленное высокое значение MPV при семейной средиземноморской лихорадке [47].

Помимо этого, стоит отметить, что в гранулах тромбоцитов хранятся различные вещества, включая фактор роста, цитокины, хемокины, биогенные амины и молекулы адгезии. В обзоре A. Saghazadeh и соавт. [48] описано взаимодействие компонентов иммунной системы, в частности цитокинов, хемокинов, лейкоцитов, с процессами формирования венозной тромбоэмболии. Кроме того, было доказано прямое воздействие медиаторов воспаления на некоторые факторы свертывания и тем самым активацию внешнего пути свертывания крови [49]. Так, при активации тромбоцитов полифосфат, находящийся в плотных гранулах, высвобождается и усиливает активацию V и XII факторов свертывания крови. Также известно, что гистоны и нуклеосомы оказывают прямое повреждающее действие на эндотелий, запуская внешний путь активации свертывающей системы крови [50]. Помимо этого, они несут ответствен-

ность за пять признаков воспаления, описанных известным греческим врачом и философом Галеном. Гистамин вызывает покраснение, гистамин и серотонин — местное повышение температуры, гистамин и фактор роста — припухание/отечность, а в совокупности они способствуют потере функции и возникновению боли.

Роль тромбоцитов при некоторых воспалительных заболеваниях

РА, СКВ и системная склеродермия — классические аутоиммунные заболевания, сопровождающиеся хроническим воспалением. При этих нозологических формах уровень тромбоцитов коррелирует с активностью заболевания. Тромбоцитоз при РА рассматривают как проявление высокой активности, тромбоцитопению при СКВ — как маркер неблагоприятного прогноза и формирования микрососудистых тромбов, поражения почек. При всех нозологических формах отмечается гиперреактивность тромбоцитов со стимуляцией тромбоцитарного оборота в костном мозге, способствующего увеличению количества ретикулированных тромбоцитов. Связь между активацией тромбоцитов и воспалением была продемонстрирована при РА. Поражение суставов ассоциировалось с наличием тромбоцитарных и лейкоцитарных микрочастиц. Подобные изменения выявлялись и в системном кровотоке [14]. Взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов в суставах может способствовать разрушению хряща, а хемокины тромбоцитов — ангиогенезу и синовиальной гипертрофии. Лечение, направленное на подавление воспаления, позволяет снизить количество активированных тромбоцитов. Однако не всегда понятно, что первично — активация тромбоцитов или воспаление?

Серия исследований, рассмотренных в работе R.J. Bisoendial и соавт. [51], демонстрирует усиленную активацию каскада коагуляции/фибринолиза у пациентов с РА и гиперкоагуляционное состояние, вызванное воспалением. По сравнению с группой контроля у пациентов с РА наблюдалось увеличение уровня фибриногена, фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), тканевого активатора плазминогена, D-димера и протромбинового фрагмента F1 + 2 (маркер тромбина). Аутоиммунные заболевания, включая РА, являются фактором риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [13]. Воспалительный процесс может быть как следствием венозной тромбоэмболии, так и ее причиной. Однако современные антикоагулянты не предназначены для купирования воспаления. Многие факторы риска ВТЭО, такие как ожирение, хирургическое вмешательство, сепсис, онкологический процесс, воспалительные заболевания кишечника, СКВ, запускают процесс тромбообразования за счет высвобождения медиаторов воспаления. Последующая активация тромбоцитов этими соединениями усиливает протромботическое состояние. По данным А.К. Васан и соавт. [52], у 813 пациентов с РА был более чем в два раза повышен риск ВТЭО по сравнению с группой контроля соответствующего возраста и пола. В исследованиях, проведенных в больницах Англии и США, отмечался повышенный риск ВТЭО у пациентов с РА [12, 53]. J.H. Kang и соавт. [54] обнаружили значимую связь между РА и ВТЭО. Результаты этой работы согласуются с данными исследования, проведенного в Оксфордском университете

S.V. Ramagopalan и соавт. [12], которые показали, что риск тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) был значительно выше у пациентов с иммунными нарушениями. Они также обнаружили, что относительный риск ТГВ и ТЭЛА у пациентов с РА в 1,75 раза выше, чем в контрольной группе.

Острое повреждение легких может возникать при различных патологических состояниях, в том числе при РА. Высокой активности СКВ сопутствует тромбоцитопения, высокой активности РА — тромбоцитоз. Активация тромбоцитов, их взаимодействие с лейкоцитами с секвестрацией этих клеток крови в легочных сосудах могут быть причиной уменьшения количества тромбоцитов. Нарушение эндотелиальной целостности при острой травме легкого, а также функций тромбоцитов (поддержка эндотелиальной целостности) может привести к увеличению эндотелиальной проницаемости и формированию отека.

При изучении роли тромбоцитов при бронхиальной астме и аллергических воспалительных заболеваниях дыхательных путей выяснилось, что в образцах легочной ткани, полученных при аутопсии пациентов, умерших от астматического статуса, определялись высокие уровни тромбоцитов как маркера активации, а также фактора 4 тромбоцитов в периферической крови, что указывает на участие тромбоцитов в эозинофильном воспалении [55]. Еще одна более новая концепция заключается в том, что тромбоциты, мигрируя в легочную ткань пациентов, страдающих бронхиальной астмой, оказывают на нее прямое повреждающее действие.

Воспалительное заболевание кишечника. Тромбоцитоз у пациентов, страдающих ВЗК, был отмечен еще в 1960-х годах. Это явление связывают с повышением уровня ИЛ6, который стимулирует выработку тромбопоэтина (тромбоцитарный гормон) печени — как часть реакции острой фазы в ответ на железодефицитную анемию. Увеличение образования тромбоцитов обусловлено необходимостью первичного гемостаза, а также является следствием железодефицитной анемии. Лечение препаратами железа способствует нормализации количества тромбоцитов.

Болезнь Альцгеймера — стойкая активация тромбоцитов при этом заболевании может быть связана с увеличением перекисного окисления липидов вследствие неадекватного уровня витамина Е.

Влияние некоторых препаратов на воспалительный процесс и гемостаз

По данным ряда авторов [56–58], метотрексат, наиболее часто используемый при лечении РА, приводит к заметному снижению числа случаев инфаркта миокарда (ИМ) и общего количества сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение ингибиторами ФНО α способствует уменьшению уровня СРБ, а также двух признанных предикторов кардиоваскулярного риска — РАI-1 и РАI-1/t-РА [59, 60]. Оно также позволяет добиться значительного улучшения эндотелиальной функции. По данным B. Zoller и соавт. [61], риск ТЭЛА и ТГВ может быть выше на ранней стадии РА, например в первый год после начала лечения базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или установления диагноза РА, что может быть связано с неконтролируемой воспалительной активностью до достижения положительного эффекта противоревматической терапии. Однако использование нестероидных противовоспалительных препаратов и

ОБЗОРЫ

глюкокортикоидов (ГК) для купирования воспалительного процесса, как известно, увеличивает риск ВТЭО. Также известно, что ГК повышают уровни факторов свертывания крови, что способствует увеличению риска ВТЭО. S.C. Kim и соавт. [62] обнаружили у пациентов, получающих ингибиторы ФНО α , более высокий риск возникновения ВТЭО по сравнению с пациентами, которым проводилось лечение БПВП, в частности метотрексатом.

Таким образом, тромбоциты можно рассматривать не только как гемостатические, но и как воспалительные клетки. Модулируя функции тромбоцитов, можно ограничить воспалительный процесс. Приведенные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи воспалительного процесса при РА с нарушениями в системе гемостаза. В недавнем нашем исследовании была показана связь развития ВТЭО при РА с активностью заболевания [63].

ЛИТЕРАТУРА

1. Sira J, Eyre L. Physiology of haemostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2016; 17(2):79–82. doi:10.1016/j.mpac.2015.11.004.
2. Hoffman M, Monroe DM. 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001 Jun;85(6):958–65.
3. Решетняк ВИ, Журавель СВ, Кузнецова НК, Писарев ВМ, Клычникова ЕВ, Сюткин ВЕ, Решетняк ТМ. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор). *Общая реаниматология*. 2018;(5):85–96. [Reshetnyak VI, Zhuravel' SV, Kuznetsova NK, Pisarev VM, Klychnikova EV, Syutkin VE, Reshetnyak TM. Hemostatic system in normal and in liver transplantation (review). *Obshchaya reanimatologiya*. 2018; (5):85–96. (In Russ.)].
4. Струкова СМ. Основы физиологии гемостаза. 2-е изд. Москва: Издательство МГУ; 2013. Strukova SM. *Osnovy fiziologii gemostaza* [Basic physiology of hemostasis]. 2nd ed. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 2013.
5. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-Induced Thrombosis: Mechanisms, Disease Associations and Management. *Curr Pharm Des*. 2012;18(11):1478–93.
6. Levi M, van der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004 Jun 8; 109(22):2698–704. doi: 10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A.
7. Margetic S. Inflammation and haemostasis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(1):49–62. doi: 10.11613/BM.2012.006.
8. Aisina RB, Mukhametova LI, Ostrikova EV, et al. Polymorphism of the plasminogen activator inhibitor type 1 gene, plasminogen level and thromboses in patients with the antiphospholipid syndrome. *Biomed Khim*. 2014 Jan-Feb;60(1):72–93. doi: 10.1134/S1990750813010010.
9. Katz OB, Brenner B, Horowitz NA. Thrombosis in vasculitic disorders – clinical manifestations, pathogenesis and management. *Thromb Res*. 2015 Sep;136(3):504–12. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.016. Epub 2015 Jul 15.
10. Westerweel PE, Verhaar MC. Endothelial progenitor cell dysfunction in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Jun;5(6):332–40. doi: 10.1038/nrrheum.2009.81.
11. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol*. 2012 Jun 18;12:41. doi: 10.1186/1471-2377-12-41.
12. Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, et al. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study. *BMC Med*. 2011 Jan 10;9:1. doi: 10.1186/1741-7015-9-1.
13. Van den Oever IA, Sattar N, Nurmohamed MT. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):954–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204767. Epub 2014 Jan 15.
14. Thachil J. Platelets in Inflammatory Disorders: A Pathophysiological and Clinical Perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2015 Sep; 41(6):572–581. doi: 10.1055/s-0035-1556589. Epub 2015 Aug 15.
15. Borensztajn KS, von der Thüsen JH, Spek CA. The role of coagulation in chronic inflammatory disorders: A jack of all trades. *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):9–16. doi: 10.2174/138161211795049813.
16. Pottinger BE, Read RC, Paleolog EM, et al. Von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. *Thromb Res*. 1989 Feb; 53(4):387–394. doi: 10.1016/0049-3848(89)90317-4.
17. Chung WS, Peng CL, Lin CL, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Oct;73(10):1774–80. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203380. Epub 2013 Aug 7.
18. Van Doornum S, McColl G, Jenkins A, et al. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two in vivo tests of vascular function. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):72–80. doi: 10.1002/art.10735.
19. Bacon PA, Raza K, Banks MJ, et al. The role of endothelial cell dysfunction in the cardiovascular mortality of RA. *Int Rev Immunol*. 2002 Jan-Feb;21:1–17. doi: 10.1080/08830180210413.
20. Hänsel S, Lässig G, Pistrosch F, Passauer J. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity. *Atherosclerosis*. 2003 Sep; 170(1):177–80. doi: 10.1016/S0021-9150(03)00281-8.
21. Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseologie*. 2010 Jan;30(1):5–9. doi: 10.1055/s-0037-1617146.
22. Mukubo Y, Kawamata M. Perioperative hypercoagulability in patients with rheumatoid arthritis: Sonoclot study. *J Anesth*. 2004; 18(1):62–4. doi: 10.1007/s00540-003-0206-4.
23. Peters MJ, Nurmohamed MT, van Eysik I, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and its relation with inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1232–3. doi: 10.1136/ard.2008.097485.
24. Cunningham M, Marks N, Barnado A, et al. Are Microparticles the Missing Link between Thrombosis and Autoimmune Diseases? Involvement in Selected Rheumatologic Diseases. *Semin Thromb Hemost*. 2014 Sep;40(6):675–81. doi: 10.1055/s-0034-1387924. Epub 2014 Aug 31.
25. Burnier L, Fontana P, Kwak BR, Angelillo-Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb Haemost*. 2009 Mar;101(3):439–51. doi: 10.1160/TH08-08-0521.
26. Horstman LL, Ahn YS. Platelet microparticles: a wide-angle perspective. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1999 Apr;30(2):111–42. doi: 10.1016/S1040-8428(98)00044-4.
27. Flaumenhaft R, Dilks JR, Richardson J, et al. Megakaryocyte-derived microparticles: direct visualization and distinction from platelet-derived microparticles. *Blood*. 2009 Jan 29;113(5):1112–21. doi: 10.1182/blood-2008-06-163832. Epub 2008 Sep 18.
28. Knijff-Dutmer EA, Koerts J, Nieuwland R, et al. Elevated levels of platelet microparticles are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun;46(6):1498–503. doi: 10.1002/art.10312.
29. Van Eijk IC, Tushuizen ME, Sturk A, et al. Circulating microparticles remain associated with complement activation despite intensive anti-inflammatory therapy in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1378–82. doi: 10.1136/ard.2009.118372. Epub 2009 Nov 16.
30. Chauhan AK, Kisucka J, Brill A, et al. ADAMTS13: a new link between thrombosis and inflammation. *J Exp Med*. 2008 Sep 1; 205(9):2065–74. doi: 10.1084/jem.20080130. Epub 2008 Aug 11.
31. Holers VM, Banda NK. Complement in the Initiation and Evolution of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2018 May 28;9:1057. doi: 10.3389/fimmu.2018.01057. eCollection 2018.
32. Trouw LA, Pickering MC, Blom AM.

ОБЗОРЫ

- The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Sep;13(9):538-547. doi: 10.1038/nrrheum.2017.125. Epub 2017 Aug 10.
33. Wiegner R, Chakraborty S, Huber-Lang M. Complement-coagulation crosstalk on cellular and artificial surfaces. *Immunobiology*. 2016 Oct;221(10):1073-9. doi: 10.1016/j.imbio.2016.06.005. Epub 2016 Jun 19.
34. Foley JH. Examining coagulation-complement crosstalk: complement activation and thrombosis. *Thromb Res*. 2016 May;141 Suppl 2:S50-4. doi: 10.1016/S0049-3848(16)30365-6.
35. Wiedmer T, Esmon CT, Sims PJ. On the Mechanism by Which Complement Proteins C5b-9 Increase Platelet Prothrombinase Activity. *J Biol Chem*. 1986 Nov 5;261(31):14587-92.
36. Ritis K, Doumas M, Mastellos D, et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *J Immunol*. 2006 Oct 1;177(7):4794-802. doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4794.
37. Langer F, Spath B, Fischer C, et al. Rapid activation of monocyte tissue factor by antithymocyte globulin is dependent on complement and protein disulfide isomerase. *Blood*. 2013 Mar 21;121(12):2324-35. doi: 10.1182/blood-2012-10-460493. Epub 2013 Jan 11.
38. Egge KH, Thorgersen EB, Pischke SE, et al. Organ inflammation in porcine *Escherichia coli* sepsis is markedly attenuated by combined inhibition of C5 and CD14. *Immunobiology*. 2015 August;220(8):999-1005. doi: 10.1016/j.imbio.2015.04.002. Epub 2015 Apr 27.
39. Landsem A, Fure H, Christiansen D, et al. The key roles of complement and tissue factor in *Escherichia coli*-induced coagulation in human whole blood. *Clin Exp Immunol*. 2015 Oct;182(1):81-9. doi: 10.1111/cei.12663. Epub 2015 Aug 2.
40. Ovstebo R, Hellum M, Aass HC, et al. Microparticle-associated tissue factor activity is reduced by inhibition of the complement protein 5 in *Neisseria meningitidis*-exposed whole blood. *Innate Immun*. 2014 Jul;20(5):552-60. doi: 10.1177/1753425913502099. Epub 2013 Sep 19.
41. Hattori R, Hamilton KK, McEver RP, Sims PJ. Complement proteins C5b-9 induce secretion of high molecular weight multimers of endothelial von Willebrand factor and translocation of granule membrane protein GMP-140 to the cell surface. *J Biol Chem*. 1989 May 25;264(15):9053-60.
42. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996 Mar;7(2):157-61. doi: 10.1097/00001721-199603000-00011.
43. Boos CJ, Lip GY. Assessment of mean platelet volume in coronary artery disease-what does it mean? *Thromb Res*. 2007;120(1):11-13. doi: 10.1016/j.thromres.2006.09.002. Epub 2006 Oct 12.
44. Jagroop IA, Clatworthy I, Lewin J, Mikhailidis DP. Shape change in human platelets: measurement with a channelyzer and visualisation by electron microscopy. *Platelets*. 2000 Feb;11(1):28-32. doi: 10.1080/09537100075760.
45. Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD. Immature platelets in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2009 Jan;101(1):151-6. doi: 10.1160/TH08-03-0186.
46. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, et al. Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. *Rheumatology International*. 2011 Feb;31(2):153-64. doi: 10.1007/s00296-010-1446-x.
47. Muscari A, De Pascalis S, Cenni A, et al. Determinants of mean platelet volume (MPV) in an elderly population: relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes. *Thromb Haemost*. 2008 Jun;99(6):1079-84. doi: 10.1160/TH07-12-0712.
48. Saghaizadeh A, Hafizi S, Rezaei N. Inflammation in venous thromboembolism: Cause or consequence? *Int Immunopharmacol*. 2015 Sep;28(1):655-65. doi: 10.1016/j.intimp.2015.07.044. Epub 2015 Aug 4.
49. Long AT, Kenne E, Jung R, et al. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost*. 2016 Mar;14(3):427-37. doi: 10.1111/jth.13235. Epub 2016 Feb 9.
50. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2018 May 23;6:142. doi: 10.3389/fped.2018.00142. eCollection 2018.
51. Bisoendial RJ, Levi M, Tak PP, Strokes ES. The prothrombotic state in rheumatoid arthritis: an additive risk factor for adverse cardio-vascular events. *Semin Thromb Hemost*. 2010 Jul;36(4):452-7. doi: 10.1055/s-0030-1254054. Epub 2010 Jul 7.
52. Bacani AK, Gabriel SE, Crowson CS, et al. Noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis: increase in venous thromboembolic events? *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):53-61. doi: 10.1002/art.33322.
53. Matta F, Singala R, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost*. 2009 Jan;101(1):134-8. doi: 10.1160/TH08-08-0551.
54. Kang JH, Keller JJ, Lin YK, Lin HC. A population-based case-control study on the association between rheumatoid arthritis and deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2012 Dec;56(6):1642-8. doi: 10.1016/j.jvs.2012.05.087. Epub 2012 Oct 22.
55. Page C, Pitchford S. Platelets and allergic inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2014 Jul;44(7):901-913. doi: 10.1111/cea.12322.
56. Edwards CJ, Arden NK, Fisher D, et al. The changing use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in individuals with rheumatoid arthritis from the United Kingdom General Practice Research Database. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Nov;44(11):1394-8. doi: 10.1093/rheumatology/kei024. Epub 2005 Jul 19.
57. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):295-307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366. Epub 2009 Nov 27.
58. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011 Nov 1;108(9):1362-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054. Epub 2011 Aug 17.
59. Macias I, Garcia-Perez S, Ruiz-Tudela M, et al. Modification of pro- and anti-inflammatory cytokines and vascular-related molecules by tumor necrosis factor- α blockade in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Nov;32(11):2102-8.
60. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001 Apr 3;103(13):1813-8. doi: 10.1161/01.CIR.103.13.1813.
61. Zoller B, Li X, Sundquist J, et al. Risk of venous thromboembolism in first- and second-generation immigrants in Sweden. *Eur J Intern Med*. 2012 Jan;23(1):40-7. doi: 10.1016/j.ejim.2011.07.015. Epub 2011 Aug 23.
62. Kim SC, Solomon DH, Liu J, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: initiating disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med*. 2015 May;128(5):539.e7-17. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.025. Epub 2014 Dec 20.
63. Сатыбалдыева МА. Ревматоидный артрит и венозные тромбоэмболические осложнения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):456-62. [Satybalдыева МА. Rheumatoid arthritis and venous thromboembolic events. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):456-62. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-456-462.

Поступила 1.06.2019

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.

Апоптоз как фактор организации аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите

Дубиков А.И.¹, Калининченко С.Г.², Матвеева Н.Ю.²

¹Клиника ревматологии профессора Дубикова А.И., Владивосток, Россия; ²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

¹690080, Владивосток, бухта Патрокл, ул. Басаргина, 42В; ²690002, Владивосток, просп. Острякова, 2

В статье суммированы данные литературы и собственных исследований авторов о молекулярно-клеточных механизмах апоптоза и их состоянии при ревматоидном артрите (РА). Нарушения процессов апоптоза при РА являются одной из причин гиперактивации синовиальных клеток, ведущей к усилению воспалительного процесса, гиперплазии синовиальной оболочки и прогрессированию заболевания в целом. Важнейшая особенность клеточного континуума пораженной синовиальной оболочки — сосуществование сразу двух механизмов контроля апоптоза: традиционного активационного, приводящего к прогрессированию воспаления и деструкции сустава, и ингибиторного, реализуемого через экспрессию проапоптотических молекул. Факторы апоптоза являются полезным инструментом для оценки прогноза РА и перспективной мишенью для фармакотерапии.

Ключевые слова: хронические ревматические заболевания; механизмы апоптоза; p53; Bcl-2; Mdm2; PUMA; каспазы; фармакотерапия.

Контакты: Александр Иванович Дубиков; tourch@rambler.ru

Для ссылки: Дубиков АИ, Калининченко СГ, Матвеева НЮ. Апоптоз как фактор организации аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2019;13(3):95–101.

Apoptosis as a factor for organizing autoimmune inflammation in rheumatoid arthritis

Dubikov A.I.¹, Kalinichenko S.G.², Matveeva N.Yu.²

¹Professor A.I. Dubikov Clinic of Rheumatology, Vladivostok, Russia; ²Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia

¹42B, Basargin St., Patroclus Bay, Vladivostok 690080; ²2, Ostryakov Pros., Vladivostok 690002

The paper summarizes the data available in the literature and those from the authors' studies on the molecular and cellular mechanisms of apoptosis and their state in rheumatoid arthritis (RA). Impaired apoptotic processes in RA are one of the causes of synovial cell hyperactivation that leads to the increased inflammatory process, synovial hyperplasia, and progression of the disease as a whole. The most important feature of a cellular continuum in the affected synovial fluid is the coexistence of just two mechanisms that control apoptosis: 1) a traditional activation mechanism leading to progressive joint inflammation and destruction and 2) an inhibitory mechanism implemented through the expression of proapoptotic molecules. The apoptotic factors are a useful tool for assessing the prognosis of RA and a promising target for pharmacotherapy.

Keywords: chronic rheumatic diseases; mechanisms of apoptosis; p53; Bcl-2; Mdm2; PUMA; caspases; pharmacotherapy.

Contact: Aleksandr Ivanovich Dubikov; tourch@rambler.ru

For reference: Dubikov AI, Kalinichenko SG, Matveeva NYu. Apoptosis as a factor for organizing autoimmune inflammation in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):95–101.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-95-101

Первоначальные представления об апоптозе как основном механизме, регулирующем численность клеточных популяций и объем тканей, в настоящее время оформились в концепцию о патологических формах апоптоза, образующих основное патогенетическое звено хронического воспаления и пролиферативного компонента аутоиммунных заболеваний [1–4]. Включение факторов апоптоза в развитие ревматоидного артрита (РА) и коморбидной патологии показано в большинстве исследований, проведенных на материале тканей суставов человека и на моделях адьювантного артрита [5–7].

Опухолеподобная пролиферация синовиоцитов играет существенную роль в прогрессировании воспаления, а неадекватный апоптоз синовиальных фибробластов вносит весомый вклад в патоморфоз РА [8, 9]. Не исключено, что ин-

дукция апоптоза этих клеток — резонная инновационная стратегия в лечении РА [10]. Именно этим определяется перспективность дальнейшего и более детального изучения роли малых молекул p53, Mdm2, PUMA, p21 в патогенезе РА.

Феномен апоптоза и механизмы его регуляции

Апоптоз характеризуется значимыми изменениями ядра и цитоплазмы, которые постепенно нарастают и зависят от стадии процесса. Видимым показателем начальной (сигнальной) стадии апоптоза можно считать уплотнение гиа-лоплазмы и образование различных цитоплазматических выпячиваний. При этом рибосомы объединяются в кристаллоидные структуры, а эндоплазматический ретикулум вакуолизируется. При запуске эффекторной стадии апопто-

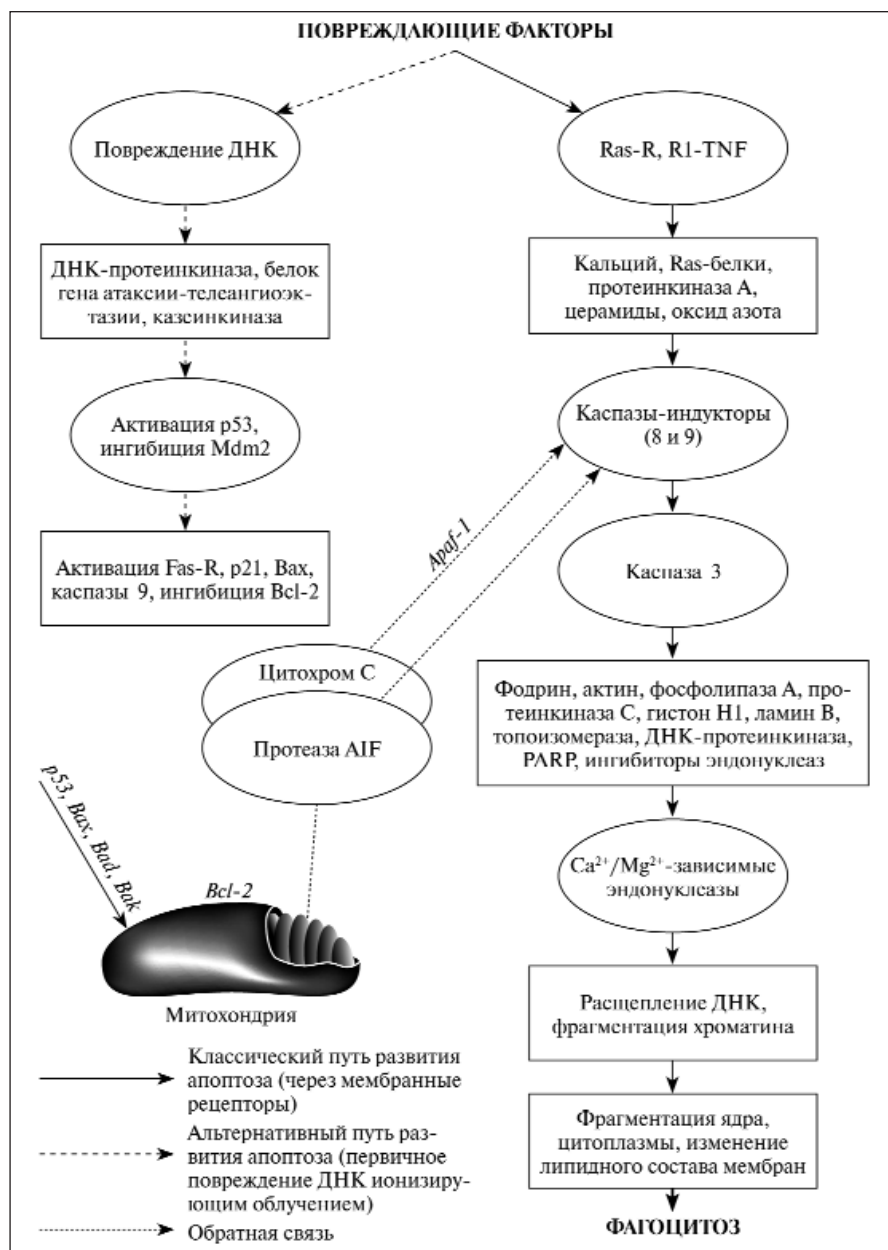


Рис. 1. Этапы развития апоптоза. Индукция апоптоза повышает уровни цитозольного кальция, RAS-белков, протеинкиназы А, церамиды и сфингомиелиназы. Каспазы-индукторы 8 и 9 активируют каспазу 3. Под влиянием каспазы 3 в апоптоз включаются цитоплазматические белки (фодрин, актин), ферменты (фосфолипаза А, протеинкиназа С), ядерные белки (гистон H1 и ламин В), ферменты репликации и репарации (топоизомеразы, ДНК-протеинкиназы, PARP), ингибиторы эндонуклеаз. Белок p53 ингибирует гены протеинов семейства Bcl-2 и активирует гены белков семейства Bax. Последние перемещаются к мембране митохондрий и образуют комплексы с Bcl-2. Происходит деблокирование каналов, и через открытые поры цитохром С и протеаза AIF выходят в цитозоль. Цитохром С через апоптоз-активирующий фактор (Apaf-1), а протеаза AIF напрямую активируют каспазу 9. В действие вступает Ca²⁺-, Mg²⁺-зависимая эндонуклеаза и процесс перемещается в ядро, где начинается фрагментация хроматина. Затем формируются апоптотические тельца, которые фагоцитируются макрофагами.

тельца. Апоптоз завершается фагоцитозом телец с помощью макрофагов [11, 12].

Каждая стадия программированной гибели клеток контролируется последовательным включением специфических про- и антиапоптотических факторов (рис. 1). Чаще всего процесс начинается с возбуждения мембранных «рецепторов смерти» (FasR, TNFR1, CAR1, DR3, DR4, DR5), которые стимулируют накопление проапоптотических индукторов семейства белка Bcl-2 [12, 13]. Эти белки можно разделить на три группы. Антиапоптотическая группа, содержащая четыре BH-домена, включает Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W, Mcl-1, Bcl-2A1 и Bcl-B [13]. К проапоптотическим белкам относят Bax, Bak и Bok, у которых отсутствует домен BH4. Белки третьей группы — Bik, Hrk, Bim, Bad, Bid, PUMA, NOXA и Bmf — имеют только домен BH3 и могут быть как активаторами, так и ингибиторами апоптоза [14]. Про- и антиапоптотические белки семейства Bcl-2 связываются друг с другом и формируют гомо- или гетеродимерные комплексы.

Большая часть белка Bcl-2 своими гидрофобными основаниями прикрепляется к наружной мембране митохондрий в местах сближения внутренней и наружной мембран и закрывает поры, препятствуя выходу проапоптотических макромолекул. Белки Bax, Bad или Bak, образуя комплексы, встраиваются в наружную мембрану митохондрий и формируют временные крупные мегаканалы, через которые освобождаются протеаза AIF (apoptosis inducing factor) и цитохром С [15]. Цитохром С связывается с цитоплазматическим адаптером Apaf-1 (apoptotic protease activating factor-1) и в комплексе с ним активирует каспазу 9 и каспазу 3.

Каспазы (цистеин-зависимые эндопроteaseы) первоначально синтезируются как зимогены — мономеры с низкой или нулевой активностью [12, 16, 17]. После активации они гомодимеризуются. Различное участие каспаз в организации клеточной гибели позволяет разделить их на три основные группы [17]: а) индукторы апоптоза (каспазы 8 и 9); б) эффекторы апоптоза (каспазы 3, 6 и 7); в) провоспалительные каспазы (каспазы 1, 4, 5, 1 и 12L).

Процесс активации ферментов начинается с включения каспаз 8 и/или 9, а их последующие формы последовательно активируются самопроизвольно, по принципу домино. Каспаза-2 может быть как индуктором, так и эффектором и

за отмечаются глубокие нарушения структуры митохондрий. Финальная (деструктивная) стадия сопровождается конденсацией хроматина, фрагментацией ядра и распадом клетки на окаймленные плотные фрагменты — апоптотические

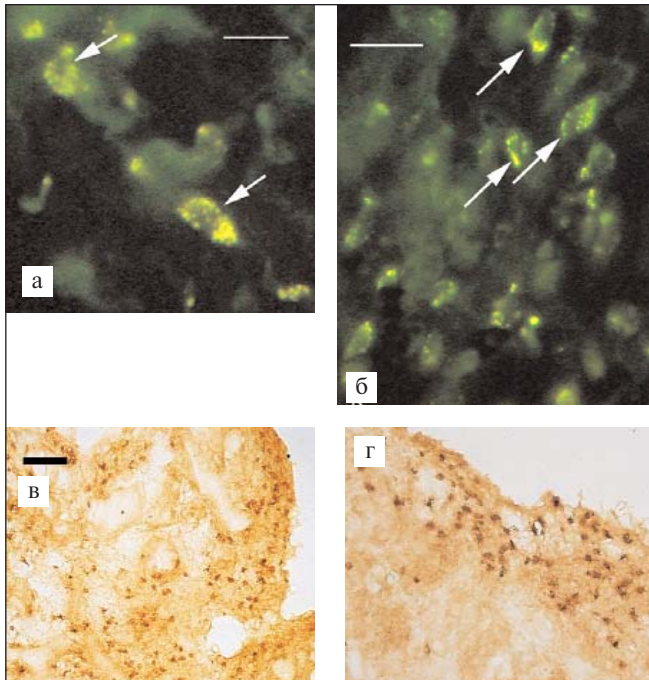


Рис. 2. Апоптотические синовиоциты и молекулярные факторы апоптоза в синовиальной оболочке коленного сустава при РА: а — TUNEL-иммунореактивные ядра (стрелки) в периваскулярном инфильтрате на ранней стадии РА; б — массивный апоптоз фибробластоподобных клеток в стромальном слое синовиальной оболочки на поздней стадии РА (стрелки); в — *bcl-2*-позитивные клетки в поверхностном слое синовиальной оболочки при раннем РА; г — локализация *p53* в синовиальной оболочке при позднем РА. Масштаб: а, б — 25 мкм; в, г — 150 мкм

является мишенью для каспаз 3 и 8, которые также запускают высвобождение цитохрома С [16, 18].

Последовательная активация каспазного каскада завершается включением $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -зависимой эндонуклеазы (CPAN/DFF40). Последняя катализирует разрыв линкерных участков ДНК, фрагментацию ядра и конечное образование апоптотических тел [19].

В индукции митохондриального пути апоптоза важная роль принадлежит белку *p53* [20], который в покоящейся клетке содержится в ничтожно малых количествах, а время его жизни не превышает 2 ч. Низкий уровень поддерживается также благодаря взаимодействию с белком *Mdm2*, получившим название по месту локализации его гена в малой двойной хромосоме 2 мыши (*murine double minute 2*). Связывание с белком *Mdm2* способствует протеолитическому расщеплению *p53* [21, 22]. Активация белка стимулирует экспрессию *Bax*, *NOXA*, *PUMA* и одновременно подавляет белки-ингибиторы апоптоза *Bcl-2*, *Bcl-xL* [23].

Таким образом, распространенность и клеточная специфичность апоптоза представляют собой совокупность разноплановых влияний проапоптотических (*p53*, *PUMA*) и антиапоптотических (*Mdm2*) факторов. Их баланс определяет остроту пролиферативных процессов и формирует важное звено цитотоксических и цитопротективных эффектов в фокусе хронического воспаления.

Факторы апоптоза в патогенезе РА

РА — хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся гиперплазией синовиальной ткани и ее инва-

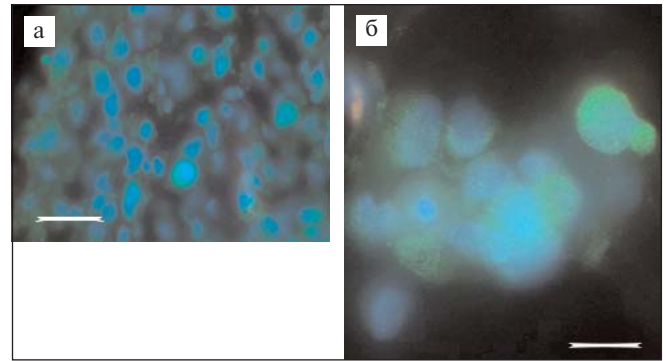


Рис. 3. Экспрессия *p21* (а) и *Mdm2* (б) в синовиоцитах на поздней стадии РА (зеленая флуоресценция). Ядра докрашены DAPI (синяя флуоресценция). Масштаб: 25 мкм

зией в хрящ и кость с последующей их деструкцией [23, 24]. Данные изменения являются следствием дисбаланса между пролиферацией клеток внутреннего слоя синовиальной оболочки — синовиальных макрофагов и фибробластов — и их апоптозом [5, 24]. В основном апоптоз клеток синовиальной оболочки касается А-клеток (макрофагов) и в значительно меньшей степени — В-клеток (фибробластов) [5].

Установлено, что распространенность апоптоза коррелирует с длительностью и выраженностью воспалительной инфильтрации синовиальной оболочки [25, 26]. Обычно на ранней стадии развития РА наблюдается угнетение механизмов апоптоза, а на поздней, — напротив, их активация [3, 5, 27–29]. Этот паттерн постоянно обнаруживается в клетках синовиальных оболочек (рис 2, а–г; 3, а, б) и красного костного мозга (рис. 4, а–г) у человека и в экспериментальных моделях РА при прямой идентификации апоптотических ядер с помощью метода TUNEL и при исследовании экспрессии *p53*, *PUMA*, *p21* и *Mdm2*. Морфологический профиль апоптотических структур смещен в сторону фибробластов гипертрофированной синовиальной оболочки [5]. Обращает на себя внимание высокий апоптотический индекс хондроцитов. Очевидно, этот феномен может быть расценен как субстрат вторичного дегенеративного процесса в хряще с исходом в остеоартрит [30].

При тщательном анализе описанных изменений в костном мозге и синовиальной оболочке обнаруживается одновременное и однонаправленное регулирование механизмов клеточной смерти в миелоцитах и синовиоцитах, что указывает на системное нарушение механизмов апоптоза при РА [31]. Выявленная тенденция позволяет оценивать состояние апоптоза в клетках синовиальной оболочки у больных РА по уровню экспрессии этих факторов в клетках костного мозга. Экстраполяция этих данных дает возможность определять изменения в клетках синовиальной оболочки на любой стадии заболевания без внедрения в полость сустава. Образцы ткани синовиальной оболочки получают, как правило, при рецидивирующем артрите во время артроскопии или артротомии крупных суставов. Хирургическое вмешательство сопровождается анестезиологическим пособием и требует реабилитационного периода, что иногда ухудшает качество жизни пациента. Однако на ранних стадиях РА наблюдается преимущественное поражение мелких суставов кистей и стоп, нарушения в крупных суставах встречаются гораздо реже. Наиболее простым методом получения красного костного мозга является стерильная пункция, которая проводится без ане-

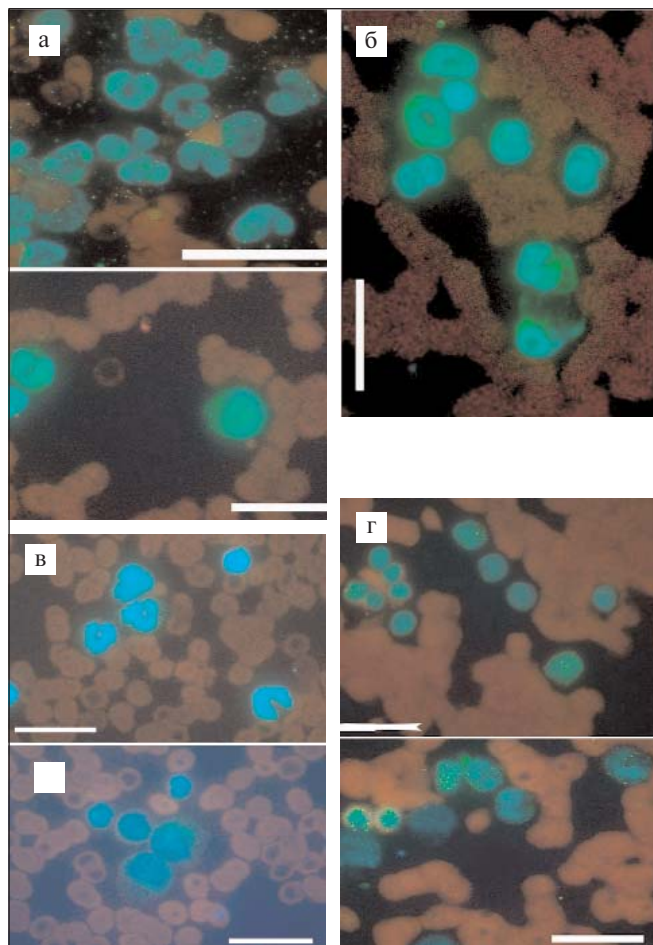


Рис. 4. Экспрессия регуляторов апоптоза в красном костном мозге на ранней стадии РА (зеленая флюоресценция). Ядра докрашены DAPI (синяя флюоресценция): а – p53-иммунореактивные клетки; б – PUMA-иммунореактивные клетки; в – p21-иммунореактивные клетки; г – Mdm2-иммунореактивные клетки. Масштаб: 20 мкм

стезии, при этом нет необходимости в динамическом наблюдении и длительном реабилитационном периоде и имеется гораздо меньше противопоказаний, чем при артроскопии. Таким образом, стерильная пункция с последующим исследованием костного мозга – эффективный метод системной оценки апоптоза у больных РА [32].

При сравнении количества Mdm2-позитивных клеток в образцах костного мозга и синовиальной оболочки (56,7 и 85,4% соответственно) складывается впечатление, что угнетение механизмов апоптоза в клетках синовиальной оболочки более интенсивное, чем в красном костном мозге. Весьма значительное присутствие молекул белка Mdm2 на ранней стадии не исключает того, что этот механизм угнетения апоптоза пролиферирующих клеток синовиальной оболочки является основным при РА [33].

Почему же механизмы активации проапоптотического p53-опосредованного пути оказываются неэффективными на ранней стадии РА? Многие авторы обсуждают роль лизинового остатка, расположенного в конечном сегменте С-окончания, в активации белка p53 [6, 34]. Первый, K120 (лизин 120), ацетируется в ответ на повреждение ДНК и увеличивает экспрессию гена белка PUMA, но не гена бел-

ка Mdm2 [35, 36]. Второй сайт ацетилирования, K164, модифицируется соактиватором транскрипции p300 и СВР (CREB-binding protein) и, очевидно, является необходимым для индукции экспрессии большинства целевых генов белка p53 [23]. В случае мутации всех шести лизинового остатков конечного сегмента С-окончания молекулы p53 в сочетании с мутацией K120 и K164 появляется новый протеин (p538KR), по сути инертный. Эта мутантная форма протеина утрачивает транскрипционную активность, необходимую для стимуляции экспрессии большого количества целевых генов, включая гены, кодирующие p21, PUMA, Вах и PIG3 (p53-inducible gene 3) [36, 37]. Mdm2-промоутер является существенным исключением: экспрессия Mdm2 индуцируется белком p538KR аналогично обычному белку p53 и обеспечивает антиапоптотический эффект.

Полученные нами результаты позволяют предполагать, что на ранней стадии РА происходит мутация белка p53, ведущая к тотальному угнетению основных механизмов апоптоза, реализуемых белками PUMA, p21 [38, 39]. Эта мутация, вероятно, не влияет на активность молекулы Mdm2, которую можно рассматривать в качестве перспективной мишени для разработки новых лекарственных препаратов, повышающих интенсивность апоптоза синовиальных клеток на ранней стадии РА. Перспектива регуляции активности белка p53 в случае его мутации невысока.

Другую потенциальную мишень для активации апоптоза синовиоцитов представляет белок PUMA. На всех стадиях РА у белка PUMA обнаруживается наименьший уровень экспрессии среди всех проапоптотических молекул [38]. Кроме того, количество клеток, экспрессирующих PUMA в красном костном мозге на поздней стадии РА, не превышает количества Mdm2-позитивных клеток, что указывает на угнетение митохондриального PUMA-опосредованного пути апоптоза в клетках красного костного мозга [38]. В синовиальной оболочке, однако, наблюдается прямо противоположная тенденция. Уровень экспрессии белка PUMA здесь наибольший и не зависит от стадии РА. Весьма значительное присутствие молекул белка PUMA на ранней стадии РА в синовиоцитах не исключает, что митохондриальный путь апоптоза пролиферирующих клеток синовиальной оболочки является основным при развитии РА [31].

Факторы апоптоза как маркеры гемопэтического статуса у больных РА

Механизмы апоптоза как системного феномена у больных РА вовлекаются не только в формирование структурных изменений тканей суставов. Они ведут также к альтерации костного мозга, анемии, тромбоцитопении, нейтропении и тромбоцитозу [30, 31].

Известно, что у 30–60% больных РА развивается анемия [31, 40], которая коррелирует с активностью заболевания. Анализ клеточного состава костного мозга показывает более высокий уровень апоптоза клеток эритроцитарного ростка [40]. Известно, что интерферон β способен индуцировать апоптоз клеток-предшественников эритроцитов и лимфоцитов [41].

Н.А. Papadakis и соавт. [42] исследовали роль фактора некроза опухоли α (ФНО α) в эритропоэзе у пациентов с активным РА. Пациенты с РА имели меньшее количество клеток с иммунофенотипами CD34+/CD71+ и CD36-/glycophorin A+ (glycoA+) в костном мозге и большее количество

во апоптотических клеток с иммунофенотипами CD34+/CD71+ и CD36+/glycoA+, по сравнению с контрольной группой. Уровень бурсто-образующих единиц эритроцитов (БОЕ-Э), дающих начало эритроблестам, полученных из костного мозга пациентов с РА, также был снижен при сравнении с контрольной группой. Эти нарушения наиболее выражены у пациентов с РА и анемией. Увеличение уровней ФНО α оказалось обратно пропорциональным уровням БОЕ-Э и гемоглобина и прямо пропорциональным проценту апоптотических клеток с иммунофенотипами CD34+/CD71+ и CD36+/glycoA+. Лечение больных моноклональными антителами к ФНО α приводило к увеличению количества клеток с иммунофенотипами CD34+/CD71+ и CD36-/glycoA+, БОЕ-Э и снижению количества апоптотических клеток с иммунофенотипами CD34+/CD71+ и CD36+/glycoA+, что ассоциировалось с увеличением уровня гемоглобина по сравнению с исходным. Авторы исследования пришли к выводу, что причиной анемии у больных РА является опосредованная ФНО α апоптотическая деплеция эритроидных клеток. Отметим, что при иммуногистохимическом исследовании эритроцитарного звена гемопоэза мы не смогли идентифицировать p53-, p21-, PUMA- или Mdm2-позитивные клетки. Возможно, данный факт указывает на существование других путей апоптоза, не связанных с малыми молекулами, которые регулируют эритропоэз на разных стадиях РА.

РА часто сопровождается нейтропенией [41, 43]. Нейтрофилы в больших количествах обнаруживаются в синовиальной ткани и синовиальной жидкости пораженных суставов. Они обладают значительным потенциалом влияния на воспалительный процесс, повреждающий кость, хрящ и периастикулярные ткани, за счет секреции протеаз, активных форм кислорода, цитокинов, хемокинов, простагландинов и лейкотриенов [43].

Нейтропения при РА обусловлена выработкой антинейтрофильных антител, которые при образовании иммунных комплексов способны индуцировать апоптоз [44]. Нейтрофилы связываются с иммунными комплексами посредством Fc-рецепторов и особенно с Fc γ -II (CD32) — ключевым фактором апоптоза нейтрофилов. Апоптоз, индуцированный преципитированными иммунными комплексами, не зависит от классического Fas/Fas-L-пути, но определяется промежуточными продуктами перекисного окисления [44]. В этом случае угнетаются колониестимулирующие факторы и усиливается нейтропения.

Значение факторов апоптоза для оценки прогноза РА

Состояние про- и антиапоптотических молекул в клетках костного мозга и синовиальной оболочки на разных стадиях РА позволяет установить взаимосвязь апоптоза и системных изменений опорно-двигательного аппарата [45, 46]. Нам удалось выявить параллелизм между экспрессией p53, p21, PUMA, Mdm2 и активностью артрита, структурными изменениями суставов и иммунологическими маркерами РА.

Так, на ранней стадии РА обнаруживается ассоциация между индексом HAQ, находящимся в диапазоне 1,0–1,9, и экспрессией PUMA (+0,73), что может служить предиктором ухудшения качества жизни и нарастания активности заболевания [31].

Несмотря на тотальное угнетение путей апоптоза на ранней стадии РА, именно с проапоптотическими молеку-

лами прослеживаются сильные достоверные корреляции [47]. Выявлена ассоциация между молекулами p53 (+0,85), PUMA (+0,76) и высокой активностью РА по DAS28. Поэтому белки p53 и PUMA у больных с ранней стадией РА могут быть предикторами высокой активности заболевания [32].

К начальным рентгенологическим признакам РА относят периастикулярное утолщение и уплотнение мягких тканей и околоуставной остеопороз, что соответствует I стадии по Штейнброкеру. Обнаруженная нами сильная связь между ранними структурными изменениями суставов и проапоптотическими молекулами p53 (+0,83) и PUMA (+0,94) указывает на прямую зависимость между количеством клеток, экспрессирующих данные белки, и рентгенологическим прогрессированием РА [8]. Таким образом, повышение экспрессии p53 и PUMA можно рассматривать и в качестве предиктора прогрессирования структурных нарушений в суставах.

Исходя из утверждения об активации механизмов апоптоза на поздней стадии РА, наличие прямой связи между ведущим проапоптотическим фактором p53 и неэрозивным вариантом артрита (+0,8), а также эрозивным вариантом и антиапоптотической молекулой Mdm2 (+0,7) можно считать закономерным. Неэрозивная форма РА является более благоприятным вариантом течения артрита. Установлено, что предотвращение структурных повреждений в дебюте РА способствует сохранению функциональной активности пациентов в долгосрочной перспективе [48, 49]. Поэтому определение интенсивности экспрессии молекулы p53 на ранних стадиях РА может быть полезным для прогноза медленной деструкции суставов и сохранения высокого качества жизни пациентов. Однако нам не удалось выявить достоверную связь между экспрессией p53 и эрозивным вариантом РА на ранней стадии [33].

На ранней стадии РА обычно превалирует активность антиапоптотической молекулы Mdm2 [50, 51]. Однако эта активность может меняться на фоне специфической фармакотерапии.

Приводим собственное наблюдение вариантов экспрессии про- и антиапоптотических факторов у пациентки с РА в процессе лечения.

Пациентка П., 1948 года рождения, с 1980 г. наблюдается по поводу РА: эрозивный вариант, серопозитивный по IgM-ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), с внесуставными проявлениями (ревматоидные узелки). В 2009 г. больной было проведено эндопротезирование обоих коленных суставов в связи с вторичным остеоартритом коленных суставов IV стадии. На момент взятия костного мозга в рамках нашего исследования DAS28 соответствовал умеренной активности, индекс качества жизни HAQ составлял 0,75, рентгенологические изменения в суставах достигали IV стадии по Штейнброкеру, содержание РФ — 401 МЕ/мл, АЦЦП — 132,9 МЕ/мл. В течение всего времени болезни пациентка получала базисные противовоспалительные препараты: гидроксихлорохин 250 мг 1 раз в день (с октября 1980 г. по ноябрь 1990 г.), к которому был добавлен метотрексат в начальной дозе 15 мг 1 раз в неделю внутримышечно (с апреля 1990 г. по июнь 2002 г.) с постепенным повышением дозы до 30 мг. В 2003 г. препарат был отменен из-за плохой переносимости. В 2004 г. было принято решение о назначении генно-инженер-

ОБЗОРЫ

ного биологического препарата. На момент взятия ткани костного мозга больной было проведено два курса анти-В-клеточной терапии ритуксимабом по 2000 мг в течение года с хорошим клиническим эффектом.

При иммуногистохимическом исследовании костного мозга количество p53-, PUMA-, p21- и Mdm2-позитивных клеток составило 16,7; 46,2; 66,7 и 0% соответственно. Численное превосходство клеток, экспрессирующих проапоптотические молекулы на поздней стадии РА, можно расценивать как закономерное явление, сопровождающееся снижением активности антиапоптотических механизмов. Однако интересен факт полного угнетения антиапоптотического фактора Mdm2 на фоне гиперэкспрессии p21 и незначительной выработки основной проапоптотической молекулы p53, активность которой в этой ситуации должна быть доминирующей [32]. Этот пара-

докс, очевидно, объясняется проведенной ранее фармакотерапией (ритуксимаб). Прием нестероидных противовоспалительных препаратов вряд ли мог послужить причиной подобных изменений [31]. Скорее всего, активатором апоптоза здесь стало введение ритуксимаба, который активировал p21-зависимые механизмы старения клеток [52–54].

Таким образом, активность процессов апоптоза при РА имеет определенную стадийность и закономерности, которые доказывают их полноценное присутствие в патофизиологии РА. Более важно то, что выявленные особенности экспрессии про- и антиапоптотических молекул на ранней и поздней стадиях РА позволяют предложить обоснованную стратегию лечения, мишенями которой могут стать молекула Mdm2 и факторы стимуляции PUMA- и p21-опосредованных механизмов программированной клеточной смерти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеева НЮ, Матвеев ЮА, Калинин СГ, и др. Значение апоптоза энтероцитов при воспалительных заболеваниях кишечника. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(1):121–30. [Matveeva NYu, Matveev YuA, Kalinichenko SG, et al. The value of enterocyte apoptosis in inflammatory bowel diseases. *Byulleten' Sibirskoi Meditsiny*. 2018;17(1):121–30. (In Russ.)].
2. Каминский ЮВ, Матвеев ЮА, Матвеева НЮ. Склеродермическая энцефалопатия. Тихоокеанский медицинский журнал. 2016;(2):108–12. [Kaminskiy YuV, Matveev YuA, Matveeva NYu. Scleroderma encephalopathy. *Tikhookeanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2016;(2):108–12. (In Russ.)].
3. Malemud CJ, Pearlman E. Targeting JAK/STAT signaling pathway in inflammatory diseases. *Curr Signal Transduct Ther*. 2009;(4):201–21.
4. Jiao Y, Ding H, Huang S, et al. Bcl-XL and Mcl-1 upregulation by calreticulin promotes apoptosis resistance of fibroblast-like synoviocytes via activation of PI3K/Akt and STAT3 pathways in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Sep-Oct;36(5):841–849. Epub 2018 Apr 13.
5. Dubikov AI, Kalinichenko SG. Small molecules regulating apoptosis in the synovium in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2010; 39(5):368–72. doi: 10.3109/03009741003742771.
6. Korb A, PavenstKdt H, Pap T. Cell death in rheumatoid arthritis. *Apoptosis*. 2009 Apr; 14(4):447–54. doi: 10.1007/s10495-009-0317-y.
7. Wei XJ, Li XW, Lu JL, et al. MiR-20a regulates fibroblast-like synovocyte proliferation and apoptosis in rheumatoid arthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Oct;21(17): 3886–3893.
8. Дубиков АИ, Белоголовых ЛА, Медведь ЕЭ. Апоптоз как механизм развития аутоиммунного воспаления в коленном суставе человека. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004;(12): 641–4. [Dubikov AI, Belogolovkh LA, Medved' EE. Apoptoz kak mekhanizm razvi-
- tiya autoimmunnogo vospaleniya v kolennom sustave cheloveka. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2004;(12):641–4. (In Russ.)].
9. Wylie MA, Malemud CJ. Perspective: Deregulation of apoptosis in arthritis by altered signal transduction. *Int J Clin Rheumatol*. 2013;(8):483–90.
10. Vomero M, Manganelli V, Barbati C, et al. Reduction of autophagy and increase in apoptosis correlates with a favorable clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF drugs. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jan 29;21(1):39. doi: 10.1186/s13075-019-1818-x.
11. Калинин СГ, Матвеева НЮ. Морфологическая характеристика апоптоза и его значение в нейрогенезе. Морфология. 2007;(2):16–28. [Kalinichenko SG, Matveeva NYu. Morphological characteristics of apoptosis and its significance in neurogenesis. *Morfologiya*. 2007;(2):16–28. (In Russ.)].
12. Grilo AL, Mantalaris A. Apoptosis: A mammalian cell bioprocessing perspective. *Biotechnol Adv*. 2019 May–Jun;37(3):459–475. doi: 10.1016/j.biotechadv.2019.02.012. Epub 2019 Feb 20.
13. Taylor RC, Cullen SP, Martin SJ. Apoptosis: Controlled demolition at the cellular level. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008 Mar; 9(3):231–41.
14. Hutcheson J, Perlman H. Apoptotic regulators and RA. *Curr Rheum Rev*. 2008;(4):254–8.
15. Birbes H, El Bawab S, Obeid LM, Hannun YA. Mitochondria and ceramide: intertwined roles in regulation of apoptosis. *Adv Enzyme Regul*. 2002;42:113–29.
16. Fussenegger M, Bailey JE, Varner J. A mathematical model of caspase function in apoptosis. *Nat Biotechnol*. 2000 Jul;18(7): 768–74.
17. McIlwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015 Apr 1;7(4). pii: a026716. doi: 10.1101/cshperspect.a026716.
18. Fava LL, Bock FJ. Caspase-2 at a Glance. *J Cell Sci*. 2012 Dec 15;125(Pt 24):5911–5. doi: 10.1242/jcs.115105.
19. Ashkenazi A, Fairbrother WJ, Levenson JD, Souers AJ. From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Apr;16(4):273–284. doi: 10.1038/nrd.2016.253. Epub 2017 Feb 17.
20. Yamanihi Y, Boyle DL, Pinkoski MJ, et al. Regulation of joint destruction and inflammation by p53 in collagen-induced arthritis. *Am J Pathol*. 2002 Jan;160(1):123–30.
21. Taranto E, Xue JR, Lacey D, et al. Detection of the p53 regulator murine double-minute protein 2 in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Mar;32(3):424–9.
22. Tang Y, Zhao W, Chen Y, et al. Acetylation is indispensable for p53 activation. *Cell*. 2008 May 16;133(4):612–26. doi: 10.1016/j.cell.2008.03.025.
23. You X, Boyle DL, Hammaker D, Firestein GS. PUMA-mediated apoptosis in fibroblast-like synoviocytes does not require p53. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R157.
24. Cha HS, Bae EK, Ahn JK, et al. Slug suppression induces apoptosis via Puma transactivation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes treated with hydrogen peroxide. *Exp Mol Med*. 2010 Jun 30;42(6): 428–36.
25. Firestein GS, Echeverri F, Yeo M, et al. Somatic mutations in the p53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Sep 30;94(20): 10895–900.
26. Tong WW, Zhang C, Hong T, et al. Silibinin alleviates inflammation and induces apoptosis in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes and has a therapeutic effect on arthritis in rats. *Sci Rep*. 2018 Feb 19;8(1):3241. doi: 10.1038/s41598-018-21674-6.
27. Malemud CJ. The PI3K/Akt/PTEN/mTOR pathway: a fruitful target for inducing cell death in rheumatoid arthritis? *Future Med Chem*. 2015;7(9):1137–47. doi: 10.4155/fmc.15.55.
28. Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid

- arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1311-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206028. Epub 2014 Nov 14.
29. Hutcheson J, Perlman H. BH3-only proteins in rheumatoid arthritis: potential targets for therapeutic intervention. *Oncogene*. 2008 Dec;27 Suppl 1:S168-75. doi: 10.1038/onc.2009.54.
30. Дубиков АИ. Ревматоидный артрит, апоптоз, оксид азота: новые аспекты патогенеза: монография. Владивосток: Издательство Дальневосточного университета; 2004. 132 с. [Dubikov AI. *Revmatoidnyi artrit, apoptoz, oksid azota: novye aspekty patogeneza: Monografiya* [Rheumatoid arthritis, apoptosis, nitric oxide: new aspects of pathogenesis: Monograph]. Vladivostok: Izdatel'stvo Dal'nevostochnogo universiteta; 2004. 132 p.]
31. Дубиков АИ, Белоголовых ЛА, Медведь ЕЭ. Роль апоптоза в патогенезе ревматоидного артрита и остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2005;43(1):64-8. [Dubikov AI, Belogolovikh LA, Medved' EE. Role of apoptosis in pathogenesis of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(1):64-8. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2005-560
32. Дубиков АИ. Малые молекулы — регуляторы апоптоза клеток синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2006;44(1):4-8. [Dubikov AI. Small molecules — regulators of synovial membrane cell apoptosis in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(1):4-8. (In Russ.).]
33. Дубиков АИ. Апоптоз клеток синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008;(4):20-3. [Dubikov AI. Apoptosis of synovial cells in patients with rheumatoid arthritis. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2008;(4):20-3. (In Russ.).]
34. Tu Y, Xue H, Xia Z, et al. Effect of different concentrations of dexamethasone on apoptosis and expression of Fas/FasL in human osteoarthritis chondrocytes. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2012 May;26(5):536-41.
35. Tang Y, Luo J, Zhang W, et al. Tip60-dependent acetylation of p53 modulates the decision between cell cycle arrest and apoptosis. *Mol Cell*. 2006 Dec 28;24(6):827-39.
36. Krummel KA, Lee CJ, Toledo F, et al. The C-terminal lysines fine-tune p53 stress responses in a mouse model but are not required for stability control or transactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jul 19;102(29):10188-93. Epub 2005 Jul 8.
37. Feng L, Lin T, Uranishi H, et al. Functional analysis of the roles of posttranslational modifications at the p53 C terminus in regulating p53 stability and activity. *Mol Cell Biol*. 2005 Jul;25(13):5389-95.
38. Дорошевская АЮ, Кондратовский ПМ, Дубиков АИ. Малые молекулы — ключевые участники патогенеза ревматоидного артрита. Клиническая медицина. 2012;(6):12-8. [Doroshvskaya AYU, Kondratovskii PM, Dubikov AI. Small molecules — key participants in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya meditsina*. 2012;(6):12-8. (In Russ.).]
39. Cha HS, Rosengren S, Boyle DL, Firestein GS. PUMA regulation and proapoptotic effects in fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb;54(2):587-92.
40. Al-Ghamdi A, Attar SM. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. *Ann Saudi Med*. 2009 May-Jun;29(3):189-93.
41. Blanchong CA, Olshefski R, Kahwash S. Large granular lymphocyte leukemia: case report of chronic neutropenia and rheumatoid arthritis-like symptoms in a child. *Pediatr Dev Pathol*. 2001 Jan-Feb;4(1):94-9.
42. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy. *Blood*. 2002 Jul 15;100(2):474-82.
43. Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC, Edwards SW. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Sep;49(9):1618-31. doi: 10.1093/rheumatology/keq045. Epub 2010 Mar 24.
44. Berliner N, Horwitz M, Loughran TP. Congenital and acquired neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;63-79.
45. Arend WP, Firestein GS. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Oct;8(10):573-86. doi: 10.1038/nrrheum.2012.134. Epub 2012 Aug 21.
46. Peng SL. Fas (CD95)-related apoptosis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jan;45(1):26-30. Epub 2005 Sep 13.
47. Zhang X, Feng H, Du J, et al. Aspirin promotes apoptosis and inhibits proliferation by blocking G0/G1 into S phase in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes via downregulation of JAK/STAT3 and NF- κ B signaling pathway. *Int J Mol Med*. 2018 Dec;42(6):3135-3148. doi: 10.3892/ijmm.2018.3883. Epub 2018 Sep 17.
48. Амирджанова ВН, Кайгородцева ЕЮ, Савенкова НА, Насонов ЕЛ. Качество жизни как критерий эффективности терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными препаратами: результаты международных и российских исследований. Научно-практическая ревматология. 2009;47(2):54-66. [Amirdzhanova VN, Kaigorodtseva EYu, Savenkova NA, Nasonov EL. Quality of life as a criterion of disease modifying anti-rheumatic drug and biological agents therapy efficacy: results of international and Russian studies. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(2):54-66. (In Russ.).] doi: 0.14412/1995-4484-2009-460
49. Newton K. RIPK1 and RIPK3: Critical regulators of inflammation and cell death. *Trends Cell Biol*. 2015 Jun;25(6):347-53. doi: 10.1016/j.tcb.2015.01.001. Epub 2015 Feb 4.
50. Assmann G, Wagner AD, Monika M, et al. Single-nucleotide polymorphisms p53 G72C and Mdm2 T309G in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and SAPHO syndrome. *Rheumatol Int*. 2010 Aug;30(10):1273-6. doi: 10.1007/s00296-009-1136-8. Epub 2009 Sep 25.
51. Malemud CJ. Defective T-Cell Apoptosis and T-Regulatory Cell Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2018 Nov 22;7(12). pii: E223. doi: 10.3390/cells7120223.
52. Cosme-Blanco W, Shen MF, Lazar AJ, et al. Telomere dysfunction suppresses spontaneous tumorigenesis in vivo by initiating p53-dependent cellular senescence. *EMBO Rep*. 2007 May;8(5):497-503. Epub 2007 Mar 30.
53. Van Nguyen T, Puebla-Orsorio N, Pang H, et al. DNA damage-induced cellular senescence is sufficient to suppress tumorigenesis: a mouse model. *J Exp Med*. 2007 Jun 11;204(6):1453-61. Epub 2007 May 29.
54. Hong LZ, Zhao XY, Zhang HL. p53-mediated neuronal cell death in ischemic brain injury. *Neurosci Bull*. 2010;26(3):232-40.

Поступила 27.05.2019

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.

Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: Status praesens

Белов Б.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В.

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

В современной ревматологии проблема коморбидных инфекций (КИ) сохраняет свою актуальность. Это обусловлено как наличием аутоиммунного ревматического заболевания, так и необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. В статье освещены современные аспекты основных КИ (туберкулез, пневмония, хронические вирусные инфекции) у больных ревматоидным артритом (РА). Показано значение превентивных мероприятий в отношении КИ при лечении РА. Подчеркнуто значение иммунизации (в первую очередь гриппозными и пневмококковыми вакцинами) больных РА с целью снижения частоты инфекций нижних дыхательных путей и риска летальных исходов от них.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; иммуносупрессивная терапия; туберкулез; пневмония; хронические вирусные инфекции; вакцинация.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Коморбидные инфекции у больных ревматоидным артритом: Status praesens. Современная ревматология. 2019;13(3):102–108.

Infectious comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: Status praesens

Belov B.S., Tarasova G.M., Bukhanova D.V.

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

The problem of infectious comorbidities (ICs) remains relevant in modern rheumatology. This is due to both the presence of an autoimmune rheumatic disease and the need to use immunosuppressant drugs. The paper highlights the current aspects of main ICs (tuberculosis, pneumonia, chronic viral infections) in patients with rheumatoid arthritis (RA). It also shows the importance of measures to prevent ICs in the treatment of RA. Emphasis is placed on the importance of primarily influenza and pneumococcal vaccination in RA patients in order to reduce the incidence of lower respiratory tract infections and the risk of death from these conditions.

Keywords: rheumatoid arthritis; immunosuppressive therapy; tuberculosis; pneumonia; chronic viral infections; vaccination.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Infectious comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: Status praesens. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(3):102–108.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-102-108

Эпидемиология

Ушедший в историю XX в. ознаменовался беспрецедентно активной борьбой с инфекционными заболеваниями, блестящими открытиями и достижениями в этой области. Однако в современных условиях инфекционные болезни по-прежнему сохраняют свое значение. Это объясняется динамичным характером естественных и антропогенно детерминированных природных процессов, изменением нозологической структуры инфекционных болезней, ростом международных связей и т. п. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, инфекционные заболевания в XXI в. вновь будут стремиться к доминирующему положению в структуре общей патологии, а также являться одной из ведущих причин смерти во всем мире. Это практически полностью относится и к ревматологии. Хорошо известно, что наличие аутоиммунного ревматического заболевания (РЗ) и необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием способствуют развитию коморбидных инфекций (КИ) различной природы и локализации, существенно осложняя курацию таких пациентов. В настоящей статье будут освещены современные аспекты КИ у больных ревматоидным артритом (РА).

Обсуждение указанной проблемы целесообразно начать с фонового риска развития КИ, обусловленного самим наличием РА. Известно, что КИ у больных РА развиваются в 1,5 раза чаще, чем в популяции, и занимают второе-третье место среди причин смерти [1]. В ретроспективном исследовании «случай-контроль» частота КИ при РА значительно превышала таковую у здоровых: 19,64 и 12,87 на 100 пациенто-лет соответственно (относительный риск, ОР 1,53; 95% доверительный интервал, ДИ 1,41–1,65). При этом наиболее значительное повышение риска по сравнению с общей популяцией отмечалось (в порядке убывания) для септического артрита, остеомиелита, инфекций кожи и мягких тканей, пневмонии [2]. По данным многоцентрового исследования российских авторов, выполненного в начале XXI в., частота вторичных КИ у стационарного контингента больных РА составила 38,1% [3]. Недавно проведенный ретроспективный анализ когорты из 122 больных РА, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показал, что учащение или появление новых инфекций на фоне ос-

новного заболевания отмечено в 32,8% наблюдений. Об ухудшении течения РА в случаях развивающейся инфекции сообщили 40,2% пациентов. Частота возникновения серьезных КИ (т. е. потребовавших госпитализации или парентерального применения антибиотиков) достигала 23,7% [4].

Проблема КИ в ревматологии в последние годы приобрела еще большую актуальность в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ. Применение ГИБП позволило достичь существенных успехов в первую очередь в лечении РА. Сегодня ГИБП включены во все национальные и международные руководства по лечению РА. Однако по мере накопления мирового клинического опыта стало понятно, что применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития КИ, в том числе тяжелых.

В настоящее время повышенный риск возникновения КИ рассматривается как нежелательное явление, специфичное для всех синтетических таргетных (т) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ГИБП. В связи с этим целесообразно напомнить наиболее важные организационные аспекты, позволяющие минимизировать влияние инфекции на терапию РА указанными препаратами.

На исходном этапе:

- тщательный отбор больных в строгом соответствии с показаниями для терапии;
- исключение больных с клинически значимой инфекцией в активной форме;
- тщательное обследование с целью выявления латентной инфекции → соответствующее лечение в случае ее обнаружения → отсрочка начала терапии ГИБП/тБПВП;
- крайняя осторожность при решении вопроса о лечении ГИБП/тБПВП у больных с повышенной восприимчивостью к инфекциям, с хронической инфекцией или наличием в анамнезе рецидивирующих инфекций.

Во время и после лечения:

- информирование больных о способности ГИБП/тБПВП повышать восприимчивость к инфекциям;
- разъяснение больным необходимости немедленного обращения к врачу при появлении во время или после лечения ГИБП/тБПВП симптомов инфекции (повышение температуры тела, общая слабость, кашель или гриппоподобные симптомы) или признаков, позволяющих заподозрить туберкулез – ТБ (субфебрилитет, длительно сохраняющийся кашель, снижение массы тела и др.);
- тщательное наблюдение как минимум в течение 6 мес после окончания лечения ГИБП/тБПВП (в частности, ингибитором фактора некроза опухоли α , и ФНО α);
- прекращение терапии ГИБП/тБПВП при развитии тяжелой инфекции и проведение в связи с этим соответствующего обследования и лечения.

Туберкулез

В современных условиях развитие ТБ отмечено при лечении РА всеми ГИБП/тБПВП в большей или меньшей степени. Опасность возникновения ТБ на фоне указанной терапии прямо зависит от распространения данной инфекции в популяции. Так, ретроспективное когортное исследование, выполненное в Турции, продемонстрировало нарастание риска развития ТБ у больных РА (ОР 5,7; 95% ДИ 1,41–23,08) [5]. При выполнении квантиферонового теста у пациентов с

воспалительными поражениями суставов китайские исследователи диагностировали латентную форму ТБ в 23% случаев [6]. Актуальной остается проблема профилактики развития активного ТБ у больных с РЗ в России. Опубликованы методические рекомендации, содержащие основной комплекс мероприятий по диагностике и профилактике ТБ при планировании и проведении терапии ГИБП у таких пациентов [7]. Авторы подчеркивают, что с учетом расширения показаний к применению ГИБП, появления новых препаратов этого класса и значительного роста числа больных, длительно получающих указанное лечение, следует говорить о формировании новой группы высокого риска развития ТБ. Такие больные нуждаются не только в скрининге на ТБ перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании, которое направлено на исключение развития активного ТБ и мониторинг латентной ТБ-инфекции.

Пневмония

В структуре инфекционных осложнений у больных РА лидирующее место занимают пневмонии (Пн). Частота Пн при РА составляет 2,4–10%, или 5,9–17 случаев на 1000 пациенто-лет. Летальность вследствие Пн при РА колеблется от 8 до 22% [8–10].

По данным многофакторного анализа, факторами риска развития Пн у больных РА признаны следующие показатели: возраст (ОР 1,30), наличие предшествующих заболеваний легких (ОР 2,9) и сахарного диабета (ОР 1,5), лечение глюкокортикоидами (ГК; ОР 1,7), величина НАQ (ОР 1,5; $p < 0,001$ для всех случаев), использование БПВП и ГИБП (ОР 1,1; $p = 0,02$) [11].

В исследовании, выполненном в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в качестве факторов риска развития Пн у пациентов с РА рассматривались следующие показатели: высокая активность воспалительного процесса (отношение шансов, ОШ 15,5; 95% ДИ 5,3–45,1; $p < 0,001$), наличие хронических заболеваний легких (ОШ 7,4; 95% ДИ 1,4–39,9; $p = 0,01$), отсутствие приема БПВП (ОШ 5,6; 95% ДИ 2,3–14,1; $p < 0,001$) и применение ГК в качестве монотерапии (ОШ 6,4; 95% ДИ 1,8–23,1; $p = 0,005$). Следует отметить, что при сочетании первого и третьего факторов риск развития Пн нарастал до 19,3 [12].

В ретроспективном когортном исследовании, включавшем 181 больного РА с интерстициальным поражением легких, показано, что частота инфекционной Пн составила 3,9 на 100 пациенто-лет. При этом встречаемость инфекционных осложнений при наличии организованной интерстициальной Пн (27,1 на 100 пациенто-лет) была значимо выше, чем при обычной интерстициальной Пн (7,7 на 100 пациенто-лет) или неспецифической интерстициальной Пн (5,5 на 100 пациенто-лет; $p < 0,001$) [13]. Роль исходного интерстициального поражения легких в развитии инфекционной Пн при РА подтверждается и другими авторами [14, 15].

Активное внедрение ГИБП/тБПВП в клиническую практику в последние годы сделало проблему Пн при РЗ еще более актуальной. Это подтверждают результаты клинических исследований недавно зарегистрированных в Российской Федерации новых препаратов – ингибитора рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6 сарилумаба и ингибитора Янускиназ 1-го, 2-го типов барицитиниба, в спектре инфекционных осложнений которых одно из лидирующих мест занимает Пн [16, 17].

ОБЗОРЫ

Таблица 1. Частота ППн при воспалительных заболеваниях суставов ([19] в модификации)

Страна, годы	Длительность катмнеза, пациенто-лет	Частота ППн на 1000 пациенто-лет	Источник
Северная Америка, 1999–2010	17 712	<0,01	[20]
США, 1998–2007	28 493	0,56	[21]
Великобритания, 2001–2005	9868	0	[22]
США, 2001–2006	15 047	0,14	[23]
Франция, 2004–2007	57 711	0,087	[24]
Япония, 2003–2004	2500	8,8	[25]
Япония, 2005–2006	3272	4,6	[26]
Япония, 2003–2008	582	5	[27]
США, 2000–2005	1765	0,07	[28]

Отдельного рассмотрения заслуживает пневмоцистная Пн (ППн), которая ассоциируется с высокой летальностью у больных РЗ, особенно при лечении иммуносупрессивными препаратами. В связи с этим крайне необходима разработка международного консенсуса по профилактике ППн с четким определением показаний и лекарственных схем [18]. Наиболее убедительные данные в пользу профилактики ППн получены для больных гранулематозным полиангиитом, особенно в период индукционной терапии циклофосфаном или ритуксимабом (РТМ). В то же время наблюдаются выраженные различия в частоте ППн в европейской и североамериканской когортах больных, с одной стороны, и в японской когорте — с другой.

Как видно из табл. 1, частота ППн была крайне низкой на протяжении 3-летнего проспективного наблюдения за больными, включенными во французский регистр RATIO и получавшими иФНОα по поводу болезни Крона и различных воспалительных заболеваний суставов (РА, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит) [24]. Аналогичные данные приводят и другие исследователи из Европы и США [21–23, 26]. В то же время в работах, выполненных в Японии, частота ППн была достаточно высокой, в связи с чем авторами предложены различные схемы профилактики данной инфекции [25–27, 29]. Национальным институтом здоровья (США) инициировано ретроспективное исследование с анализом базы данных всех госпитализированных пациентов с РА, проживавших в штате Калифорния в течение 10 лет. Скорректированные по полу и возрасту ежегодные показатели частоты ППн у больных РА колебались от 0,6 до 4 случаев на 100 тыс. пациенто-лет [30]. Сходные результаты были получены в ретроспективном когортном исследовании, выполненном в США J.W. Baddley и соавт. [31]. Из 33 324 больных, получавших иФНОα по поводу различных воспалительных заболеваний суставов, ППн диагностирована лишь у 16 (0,05%). При этом встречаемость ППн у больных РА, получавших иФНОα, не отличалась от таковой у пациентов, находившихся на лечении БПВП: 0,056 и 0,051 на 10 тыс. пациенто-лет соответственно. По данным крупного метаанализа, включавшего более 30 тыс. больных РА, ППн имела место в 8 случаях, при этом значимой ассоциации ее развития с применением ГИБП не выявлено [28].

Таким образом, в настоящее время большинством авторов не поддерживается необходимость рутинной профилак-

тики ППн у всех пациентов с РА и другими воспалительными заболеваниями суставов, в том числе при лечении ГИБП. Однако в рекомендациях, подготовленных экспертами группы ISMIR (Italian group for the Study and Management of Infections in patients with Rheumatic diseases), профилактика ППн рекомендуется больным РА с количеством CD4+ клеток <200/мкл или числом лимфоцитов <500/мкл с обязательным тщательным мониторингом нежелательных лекарственных реакций. Кроме того, больные РА, имеющие ≥3 фактора риска (возраст старше 65 лет, число лимфоцитов >500/мкл, но <1500/мкл, прием иммунодепрессантов и/или ГК >3 мес, применение ГИБП в анамнезе, сопутствующие заболевания легких, снижение содержания сывороточного альбумина или IgG), требуют особого внимания и рассматриваются в качестве кандидатов для первичной профилактики ППн в индивидуальном порядке [32].

Микозы

У больных РА гранулематозные эндемические и оппортунистические микотические инфекции возникают преимущественно как следствие терапии иФНОα. При этом данные инфекции развиваются значительно чаще при лечении инфликсимабом, чем этанерцептом, и, как правило, в первые 3 мес терапии. По данным испанского регистра ГИБП BIOBADASER, частота грибковых инфекций у больных РА, принимавших иФНОα, составила 6,2%, из них 70% случаев были обусловлены грибами рода *Candida* [33]. Более подробно проблема микотических инфекций в ревматологии (включая РА) проанализирована авторами на страницах настоящего журнала ранее [34].

Вирусные инфекции

Течение и терапию РА могут осложнить разнообразные вирусные инфекции как эндемического (вирусы гриппа, гепатита А, В, С и т. д.), так и оппортунистического (*Herpesviridae*, JC-вирусы и др.) происхождения.

Хронические вирусные гепатиты

Hepatitis B. Курация больных РЗ в целом и РА в частности в рамках хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), представляется весьма актуальной клинической проблемой. По данным литературы последних лет, частота выявления неактивных носителей HBs-антиге-

Таблица 2. Стратификация риска HBV-инфекции [42]

HBV-статус	сБПВП, ГК в низких дозах	иФНОα, иИЛ-6/ИЛ6R АБЦ, ТОФА	РТМ и ГК
HBs-АГ (+)	Низкий/умеренный	Высокий	Чрезвычайно высокий
HBs-АГ (-) HBc-АТ (+) HBV-ДНК (+)	Низкий/умеренный		Высокий
HBs-АГ (-) HBc-АТ (+) HBV-ДНК (-) HBs-АТ (+)	Очень низкий	Низкий	Умеренный

Примечание. сБПВП — стандартные БПВП (метотрексат, лефлуномид); иИЛ6/ИЛ6R — ингибиторы ИЛ6/ингибиторы рецепторов ИЛ6; АБЦ — абатацепт; ТОФА — тофацитиниб.

на и лиц с латентной HBV-инфекцией среди больных РА составляет от 10 до 70% и более [35–38]. С помощью мультивариантного логистического регрессионного анализа выявлена значимая ассоциация РА с хронической HBV-инфекцией (ОР 1,89; 95% ДИ 1,55–2,29; $p < 0,001$). Авторы делают вывод о необходимости обследования всех больных РА на HBV-инфекцию [39]. В то же время случаи реактивации HBV-инфекции описаны для всех ГИБП/тБПВП, зарегистрированных в нашей стране (исключая сарилумаб и барицитиниб). Японские авторы показали, что назначение ГИБП больным РА, являющимся HBV-носителями, повышало вероятность активации инфекции в 10,9 раза ($p = 0,008$) [40]. Применение РТМ у больных РА, которые не получали противовирусную HBV-профилактику, было сопряжено с максимальным риском реактивации гепатита В по сравнению с таковым при использовании других ГИБП (ОР 16,5; 95% ДИ 1,82–149,7; $p = 0,013$) [41].

В соответствии с современными рекомендациями всем больным РЗ (включая РА) перед назначением иммуносупрессивной терапии показано исследование нескольких маркеров гепатита В для определения риска реактивации HBV-инфекции (табл. 2).

По мнению большинства исследователей, в том числе экспертов EULAR, терапия ГИБП у больных РА, являющихся носителями HBV, может быть проведена при обязательном профилактическом применении современных противовирусных препаратов [43]. Выбор противовирусного препарата и длительность его применения зависят от планируемой продолжительности терапии ГИБП и HBV-статуса, поэтому окончательное решение принимается только после консультации гепатолога. Лечение противовирусными препаратами начинают за 1–2 нед до назначения ГИБП и продолжают по меньшей мере 6–12 мес после его отмены. В процессе терапии обязателен мониторинг титров HBs-антител, уровней виремии и трансаминаз каждые 4–8 нед. Снижение титра HBs-антител в сыворотке при латентной HBV-инфекции является первым признаком обратной сероконверсии в HBs-антиген и реактивации процесса, что было дополнительно подтверждено в недавнем исследовании Y.M. Chen и соавт. [44].

Gepatit C. Данные о тактике ведения больных РА с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (HCV), до последнего времени были неполными и противоречивыми. Интерес к этой проблеме возрос после разработки и внедрения в практику противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), которые позволяют достичь вы-

соких показателей устойчивого вирусологического ответа и избежать назначения лекарственных схем, включающих интерферон и рибавирин.

Учитывая вышеизложенное, в 2019 г. экспертами Итальянского общества ревматологов и Итальянского общества инфекционных и тропических болезней были опубликованы согласительные рекомендации, посвященные курации больных РА с гепатитом С [45]. Основные положения этих рекомендаций сводятся к следующему:

1. HCV-антитела необходимо определять у всех больных РА на момент установления диагноза, но в любом случае — до начала лечения сБПВП и ГИБП. HCV-РНК (вирусную нагрузку) оценивают у всех HCV-позитивных пациентов, а также HCV-негативных пациентов с клиническими и лабораторными признаками патологии печени (или наличием ее в анамнезе).

2. У всех HCV-инфицированных больных РА следует проводить эрадикацию вируса с помощью ПППД до начала терапии сБПВП/ГИБП. Терапию ПППД не сочетают с лечением сБПВП/ГИБП, так как отсутствуют данные о безопасности их совместного применения.

3. Гидроксихлорохин (для больных с классами тяжести цирроза печени А и В по Чайлд-Пью) и сульфасалазин (для класса А) рассматриваются как безопасные препараты. Метотрексат и лефлуномид не рекомендуются при наличии признаков цирроза печени всех классов. Показана анти-HCV-активность циклоспорина А. Установлено, что иФНОα (этанерцепт) обладают приемлемым профилем безопасности и хорошо переносятся больными с HCV-инфекцией. Профиль безопасности РТМ у пациентов с криоглобулинемией благоприятный, однако возможен рост вирусной нагрузки; препарат противопоказан при циррозе печени класса В и С.

4. Длительная терапия ГК в малых дозах (< 10 мг/сут в пересчете на преднизолон) может негативно повлиять на эволюцию хронической HCV-инфекции.

5. Данные об отдаленной безопасности ГИБП не являются окончательными. Поэтому следует рекомендовать тщательный мониторинг функции печени и вирусной нагрузки у всех больных, у которых лечение ПППД невозможно или должно быть отложено.

Herpes zoster (HZ). По данным турецких авторов, частота развития герпес-вирусной инфекции (простой и опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция) у больных РА, получавших иФНОα, более чем в 10 раз превышала таковую при лечении сБПВП и составляла 5,3 и 0,4 случая на

100 пациенто-лет соответственно [46]. В другом ретроспективном когортном исследовании встречаемость НЗ у больных РА составила 9,96 эпизода на 1000 пациенто-лет. Независимые факторы риска развития инфекции включали пожилой возраст, применение преднизолона, цитотоксических препаратов и иФНОα, наличие онкологической патологии, хронических заболеваний легких, недостаточности функции печени и почек [47]. По данным Германского регистра ГИБП, НЗ-инфекция у больных РА при использовании иФНОα развивалась достоверно чаще, чем при назначении сБПВП (10,1 и 5,6 случая на 1000 пациенто-лет соответственно; $p=0,01$). При этом в 18% наблюдений вирусная инфекция носила мультиочаговый характер, в 13% потребовалась госпитализация, в 5% отмечались рецидивы [48]. Как показано в метаанализе, объединившем данные 6 регистров, риск развития НЗ у больных РА при лечении иФНОα составил 1,56 ($p=0,009$). Частота тяжелых форм НЗ у этих пациентов примерно в 2–4 раза превышала таковую при лечении сБПВП (4,29–20,9 и 2,0–5,5% соответственно) [49].

В 2015 г. K.L. Winthrop и соавт. [50] проанализировали данные клинических исследований ингибитора Янус-киназ 1, 3 ТОФА и пришли к выводу о нарастании частоты НЗ-инфекции на фоне терапии этим препаратом. Отмечен более высокий риск НЗ-инфекции у пациентов азиатской расы (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,9–3,2). При оценке эффективности и безопасности ТОФА на протяжении 9,5 года примерно у 4500 больных РА частота развития НЗ-инфекции составила 3,4 на 100 пациенто-лет, или 11,7%, при этом большинство случаев были легкой степени тяжести. Частота рецидивов инфекции — 2,6 на 100 пациенто-лет. Отмечены различия в частоте возникновения данной инфекции в подгруппах, получавших ТОФА в составе комбинированного лечения (преимущественно с метотрексатом) и в виде монотерапии: 3,6 и 2,4 на 100 пациенто-лет соответственно, а также в зависимости от суточных доз препарата (20 и 10 мг): 4,1 и 2,2 на 100 пациенто-лет соответственно [51]. В недавно опубликованном метаанализе обобщены данные о применении ингибиторов Янус-киназ ТОФА ($n=5888$), барицитиниба ($n=3520$) и упадацитиниба ($n=1736$) в рамках II и III фаз клинических исследований. Показано значимое нарастание частоты НЗ-инфекции как для группы в целом (ОР 1,7; 95% ДИ 1,02–2,83), так и для барицитиниба в отдельности

(ОР 2,86; 95% ДИ 1,26–6,5). Зарегистрировано 8 случаев диссеминированной НЗ-инфекции в группах, получавших исследуемые препараты (4 — ТОФА, 4 — барицитиниб), и 3 случая в группе плацебо [52]. Потенциальная реактивация латентной НЗ-инфекции сегодня рассматривается как «класс-специфическая» нежелательная лекарственная реакция для ингибиторов Янус-киназ [53]. Так, показано, что ТОФА снижает продукцию интерферона γ (уменьшая его противовирусный эффект), пролиферацию и активацию НЗ-специфических CD4+ Т-клеток, экспрессию специфических рецепторов CXCR3 на указанных клетках у больных РА. Авторы полагают, что проведенная до начала терапии ТОФА вакцинация против НЗ-инфекции может способствовать снижению ее частоты у больных РА [54].

Вакцинация

В многочисленных исследованиях подтверждены иммуногенность и безопасность в первую очередь гриппозных и пневмококковых вакцин при РА и прочих РЗ. Эксперты EULAR и других научных ревматологических ассоциаций настоятельно рекомендуют осуществлять иммунизацию гриппозной и пневмококковой вакцинами всех больных с аутоиммунными воспалительными РЗ (включая РА) из-за высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. При этом вакцинации подлежат даже больные с ожидаемым субоптимальным ответом.

Высокая клиническая эффективность и безопасность иммунизации трехвалентной инактивированной гриппозной и 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцинами у больных РА также показана в работах, которые проводятся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [55, 56]. Несомненно важной представляется продемонстрированная возможность иммунизации указанными вакцинами в активной фазе РА при наличии адекватного лечения и, как правило, без значимой потери иммунного ответа.

Таким образом, проблема КИ при РА (как и при других РЗ) по-прежнему заслуживает самого серьезного внимания. Изучение влияния новых методов лечения РА на распространенность КИ с оценкой их клинического течения и исходов, по мнению экспертов EULAR, является одним из важных направлений будущих исследований в ревматологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994 Apr;37(4):481-94.
2. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *Arthritis Rheum.* 2002 Sep;46(9):2287-93.
3. Белов БС, Балабанова РМ, Манукян СГ и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Тезисы докладов международной конференции ревматологов. Чимкент; 2006. С. 17. [Belov BS, Balabanova RM, Manukyan SG, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases. Abstracts of the international conference of rheumatologists. Shymkent; 2006. P. 17.]
4. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). Медицинский совет. 2019;(9):80-3. [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, et al. Comorbid infections in rheumatic diseases (according to V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology). *Meditsinskii sovet.* 2019;(9):80-3. (In Russ.).]
5. Aydin V, Akici A, Isli F, et al. Relative risk of tuberculosis in patients with rheumatic diseases managed with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy: A nationwide cohort study. *J Clin Pharm Ther.* 2019 Feb 14. doi: 10.1111/jcpt.12814. [Epub ahead of print]
6. Liu YJ, Xu J, Guo Q, et al. The prevalence of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthritis and the diagnostic efficacy of different screening methods. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2019 Jan 1;99(1):20-24. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.01.005.
7. Лукина ГВ, Борисов СЕ. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями, получающих генно-инженерные биологические препараты. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 394-410. [Lukina GV, Borisov SE. Screening and monitoring of tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases receiving genetically engineered biological drugs. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 394-410.]

8. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jan;68(1):56-66. doi: 10.1002/art.39399.
9. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Feb;71(2):198-205. doi: 10.1136/ard.2010.148700
10. Rodriguez-Garcia SC, Castellanos-Moreira R, Hernandez V, et al. Coverage, predictors of vaccination and frequency of severe infections due to streptococcus pneumoniae in a cohort of patients with chronic inflammatory arthritis within an eighteen-year period. *Ann Rheum Dis.* 2019;78 (Suppl 2) 638. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.2183
11. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2006 Feb;54(2): 628-34. DOI:10.1002/art.21568
12. Полянская МВ. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска. Автореф. дис.... канд. мед. наук. Москва; 2009. 24 с. [Polyanskaya MV. Pneumonia in patients with rheumatic diseases: incidence, clinical picture, risk factors. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2009. 24 p.]
13. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2016 Oct;35(10):2585-9. doi: 10.1007/s10067-016-3357-z. Epub 2016 Jul 22.
14. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ, et al. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019 May 14. pii: kez177. doi: 10.1093/rheumatology/kez177. [Epub ahead of print]
15. Singh N, Varghese J, England BR, et al. Impact of the pattern of interstitial lung disease on mortality in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 May 15. pii: S0049-0172(18)30639-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.005. [Epub ahead of print]
16. Lamb YN, Deeks ED. Sarilumab: A Review in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2018 Jun;78(9):929-940. doi: 10.1007/s40265-018-0929-z
17. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol.* 2019 Jan;46(1):7-18. doi: 10.3899/jrheum.171361
18. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for P. jirovecii pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol.* 2010 Apr;37(4):686-8. doi: 10.3899/jrheum.091426.
19. Grubbs JA, Baddley JW. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients receiving tumor-necrosis-factor-inhibitor therapy: implications for chemoprophylaxis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014 Oct;16(10):445. doi: 10.1007/s11926-014-0445-4.
20. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb;69(2):380-6. doi: 10.1136/ard.2008.089276
21. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr;70(4):616-23. doi: 10.1136/ard.2010.137422. Epub 2010 Dec 21.
22. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):189-94. Epub 2007 Jul 20.
23. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol.* 2009 May;36(5):898-906. doi: 10.3899/jrheum.080791. Epub 2009 Mar 30.
24. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, et al. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. *J Rheumatol.* 2011 Jul;38(7):1258-64. doi: 10.3899/jrheum.101009. Epub 2011 Apr 15.
25. Beukelman T, Xie F, Baddley JW, et al. Brief report: incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013 May;65(5):1384-9. doi: 10.1002/art.37866.
26. Mori S, Sugimoto M. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Rheumatoid Arthritis Patients: Risks and Prophylaxis Recommendations. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015 Sep 6;9(Suppl 1): 29-40. doi: 10.4137/CCRP.M.S23286. eCollection 2015.
27. Louie GH, Wang Z, Ward MM. Trends in hospitalizations for Pneumocystis jirovecii pneumonia among patients with rheumatoid arthritis in the US: 1996-2007. *Arthritis Rheum.* 2010 Dec;62(12):3826-7. doi: 10.1002/art.27735.
28. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014 Jun;58(12): 1649-57. doi: 10.1093/cid/ciu185. Epub 2014 Mar 18.
29. Foocharoen C, Siriphannon Y, Mahakkanukrauh A, et al. Incidence rate and causes of infection in Thai systemic sclerosis patients. *Int J Rheum Dis.* 2012 Jun;15(3): 277-83. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01728.x. Epub 2012 May 20.
30. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006 Jun 22;354(25):2655-66.
31. Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the SAFETY Assessment of Biologic Therapy (SABER) study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Nov;73(11):1942-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203407
32. Galli M, Antinori S, Atzeni F, et al. Recommendations for the management of pulmonary fungal infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Nov-Dec;35(6):1018-1028.
33. Perez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Perez-Zafra B, et al. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc).* 2011 Nov 12;137(12):533-40. doi: 10.1016/j.medcli.2010.11.032.
34. Белов БС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Микотические инфекции в ревматологии. Современная ревматология. 2017;11(2):18-24. [Belov BS, Tarasova GM, Buhanova DV. Mycotic infections in rheumatology. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(2):18-24. (in Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-18-24
35. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Jun;62(6):749-54. doi: 10.1002/acr.20130.
36. Mok CC, Ho LY, Chan KL, et al. Prevalence of occult hepatitis b carrier status and its associated factors in patients with rheumatic diseases undergoing biological therapies. *Ann Rheum Dis.* Jun 2018;77 (Suppl 2):317. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.4333
37. Arevalo Ruales K, Soler Bas B, Ivorra Cortes J, et al. Prevalence of hepatitis b and c infection and reactivation in patients receiving biologic iv therapies. *Ann Rheum Dis.* Jun 2017; 76 (Suppl 2):1039. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.4827
38. Chen YM, Huang WN, Wu YD et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis.* 2018 May;77(5):780-782. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211322. Epub 2017 Jun 29.

39. Mahroum N, Watad A, Tiosano S, et al. Chronic hepatitis B viral infection among RA patients—a cross-sectional control study. *Clin Rheumatol*. 2019 May;38(5):1237–1241. doi: 10.1007/s10067-019-04448-x. Epub 2019 Feb 8.
40. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol*. 2012 Aug;31(8):1169–75. doi: 10.1007/s10067-012-1988-2. Epub 2012 Apr 28.
41. Chen MH, Chen MH, Liu CY, et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Biologics Treatment. *J Infect Dis*. 2017 Feb 15;215(4):566–573. doi: 10.1093/infdis/jiw606.
42. Chen YM, Yang SS, Chen DY. Risk-stratified management strategies for HBV reactivation in RA patients receiving biological and targeted therapy: A narrative review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019 Feb;52(1):1–8. doi: 10.1016/j.jmii.2017.10.002/
43. Furst DE, Keystone EC, So AK, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72 Suppl 2:ii2–34. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203348.
44. Chen YM, Chen HH, Huang WN, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection following rituximab treatment in HBsAg-negative, HBcAb-positive rheumatoid arthritis patients: A long-term, real-world observation. *Int J Rheum Dis*. 2019 Jun;22(6):1145–1151. doi: 10.1111/1756-185X.13582. Epub 2019 May 22.
45. Sebastiani M, Milazzo L, Atzeni F, et al. Italian consensus recommendations for the management of hepatitis C infection in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019 Jan 22;1–8. doi: 10.1080/14397595.2018.1558918. [Epub ahead of print]
46. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006 Nov;27(1):67–71. Epub 2006 Aug 2. doi:10.1007/s00296-006-0165-9
47. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009 May 15;48(10):1364–71. doi: 10.1086/598331.
48. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009 Feb 18;301(7):737–44. doi: 10.1001/jama.2009.146.
49. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014 May;81(3):215–21. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.07.009.
50. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Oct;66(10):2675–84. doi: 10.1002/art.38745.
51. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Apr 5;21(1):89. doi: 10.1186/s13075-019-1866-2.
52. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Apr 14. pii: kez087. doi: 10.1093/rheumatology/kez087. [Epub ahead of print]
53. Atzeni F, Talotta R, Nucera V, et al. Adverse events, clinical considerations and management recommendations in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Nov;14(11):945–956. doi: 10.1080/1744666X.2018.1504678. Epub 2018 Aug 21.
54. Almanzar G, Kienle F, Schmalzing M, et al. Tofacitinib modulates the VZV-specific CD4+ T cell immune response in vitro in lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 May 18. pii: kez175. doi: 10.1093/rheumatology/kez175. [Epub ahead of print]
55. Bukhanova D, Belov B, Tarasova G, et al. Assessment of efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent split-virus influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2019;78 (Suppl 2):676. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3663
56. Bukhanova D, Belov B, Tarasova G, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results from 5-year follow up. *Ann Rheum Dis*. 2019;78 (Suppl 2): 336. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3173

Поступила 17.06.2019

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.

Уратснижающая терапия при сердечной недостаточности

Желябина О.В., Елисеев М.С.

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

Сердечная недостаточность (СН) — одна из основных проблем общественного здравоохранения развитых стран. Гиперурикемия (ГУ) часто обнаруживается у пациентов с хронической СН (ХСН) и является известным независимым предиктором смертности и повторной госпитализации из-за прогрессирования СН. Связь ГУ с худшими клиническими исходами у пациентов с ХСН может объясняться воздействием мочевой кислоты (МК) и фермента ксантиноксидазы (КСО) на эндотелий сосудов, что ведет к высвобождению воспалительных цитокинов и активных форм кислорода. Наличие такого механизма обуславливает интерес к изучению потенциальных преимуществ ингибирования КСО у пациентов с СН. Ингибиторы КСО, вероятно, могут стать новым средством, позволяющим улучшить прогноз у этих больных.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; фебуксостат; ксантиноксидаза; подагра; гиперурикемия.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Желябина ОВ, Елисеев МС. Уратснижающая терапия при сердечной недостаточности. Современная ревматология. 2019;13(3):109–115.

Urate-lowering therapy for heart failure

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S.

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

Heart failure (HF) is one of the major public health problems in developed countries. Hyperuricemia (HU) is often found in patients with chronic HF (CHF) and is a well-known independent predictor for mortality and re-hospitalization for the progression of HF. The association of HU with worse clinical outcomes in patients with CHF may be attributed to the effects of uric acid (UA) and the enzyme xanthine oxidase (XO) on the vascular endothelium, which leads to the release of inflammatory cytokines and reactive oxygen species. The presence of this mechanism leads to an interest in exploring the potential benefits of inhibiting XO in patients with HF. XO inhibitors are likely to become a new tool to improve prognosis in these patients.

Keywords: heart failure; febuxostat; xanthine oxidase; gout; hyperuricemia.

Contact: Maksim Sergeevch Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Zhelyabina OV, Eliseev MS. Urate-lowering therapy for heart failure. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):109–115.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-109-115

Сердечная недостаточность (СН) связана с высоким риском смерти и значительными финансовыми потерями, обусловленными в том числе необходимостью частой госпитализации в отделения неотложной помощи и палаты интенсивной терапии. СН характеризуется выраженным, прогрессирующим ухудшением качества жизни в результате снижения трудоспособности и толерантности к минимальной физической нагрузке [1–2]. Это одна из основных проблем общественного здравоохранения развитых стран: ежегодно СН диагностируется более чем у 550 тыс. человек, она выявлена у 5,8 млн жителей США. По данным ВОЗ, в мире насчитывается не менее 23 млн больных СН, более 1 млн из них госпитализируют в течение календарного года. СН является непосредственной причиной более 7% всех сердечно-сосудистых смертей [3, 4]. В отличие от других форм сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности ишемической болезни сердца (ИБС) и острого нарушения мозгового кровообращения, в лечении которых в последние десятилетия достигнуты серьезные успехи, распространенность, заболеваемость

СН и смертность от нее в последние несколько десятилетий не только не снижаются, но и возрастают, и прогноз остается крайне неблагоприятным [5, 6]. Показатели смертности при СН столь высоки, что превосходят таковые при онкологических заболеваниях: более 40% пациентов умирают в течение года после первой госпитализации [7].

Среди факторов риска, непосредственно влияющих на развитие, тяжесть течения, прогрессирование и исходы СН, выделяют традиционные, необходимость коррекции которых не вызывает сомнений: артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма, кардиомиопатии, сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия и дислипидемия, курение, злоупотребление алкоголем, а также нетрадиционные, влияние которых на риск развития ССЗ и их исходы стало активно обсуждаться относительно недавно: хроническое воспаление, гиперурикемия (ГУ), дефицит витамина D. Изучение фармакологических методов коррекции нетрадиционных факторов риска может стать перспективным направлением терапии СН. Одной из мишеней такой терапии пред-

ставляется ГУ, в том числе благодаря наличию нескольких препаратов с выраженным уратснижающим эффектом и хорошим профилем безопасности [8].

Хотя ассоциация ГУ с ССЗ давно известна [9], возможность применения для лечения таких пациентов препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты (МК), стала рассматриваться только в последние годы, после появления крупных наблюдательных исследований, доказывающих, что ГУ независимо от других факторов риска коррелирует с развитием как ССЗ в целом, так и непосредственно с СН [10–13].

Связь подагры с хронической СН (ХСН), субклиническими показателями систолической дисфункции и смертности продемонстрирована в анализе данных Фрамингемского исследования [14]. Сообщается, что общий риск смертности от ССЗ возрастал на 15% при увеличении концентрации МК в сыворотке крови на 1 мг/дл [15].

В метаанализе Н. Huang и соавт. [16], включавшем пять исследований, посвященных изучению СН, и 28 исследований, в которых оценивались неблагоприятные исходы у пациентов с СН, установлено, что повышенное содержание МК в сыворотке крови связано со значительным возрастанием риска развития СН, а высокий уровень МК в сыворотке является независимым предиктором смерти у пациентов с СН. А. Strasak и соавт. [17] на основании более чем 13-летнего наблюдения 83 683 австрийских мужчин в широком возрастном диапазоне установили, что при исходной концентрации МК в сыворотке крови $>398,81$ мкмоль/л, т. е. при минимальном превышении нормативного уровня МК (360 мкмоль/л), риск развития смертельной ХСН был на 50% выше, чем у мужчин с концентрацией МК в сыворотке крови $\leq 273,81$ мкмоль/л.

В другом схожем исследовании, включавшем 28 613 пожилых женщин в постменопаузе, исходная концентрация МК сыворотки $>5,41$ мг/дл (примерно 322 мкмоль/л) также ассоциировалась с увеличением риска смерти от ХСН на 50% по сравнению с сывороточным уровнем МК $\leq 3,70$ мг/дл (около 204 мкмоль/л) [18].

В проспективном когортном исследовании 41 879 китайских мужчин и 48 514 женщин J.H. Chen и соавт. [19] показали, что ГУ (уровень МК в сыворотке >7 мг/дл) является независимым фактором риска смерти от СН (отношение рисков, ОР 2,05; 95% доверительный интервал, ДИ 1,11–3,78), который увеличивается на 13% при повышении уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл (ОР 1,13; 95% ДИ 1,07–1,19). Кроме того, эта ассоциация сохраняется при разных видах дизайна исследований, размере выборки, а также после поправки на тип СН, этническую принадлежность и продолжительность наблюдения. Несколько новых работ, включенных в более поздний метаанализ, также показали значимую связь между повышением уровня МК в сыворотке крови и СН [14].

СН — патофизиологическое состояние, при котором сердце не способно перекачивать кровь со скоростью, измеримой с потребностями метаболизма тканей, или может делать это только при повышении давления наполнения. Сложная серия нейрогормональных нарушений возникает в результате двух основных гемодинамических изменений, происходящих в этом состоянии: снижения сердечного выброса и предсердной гипертензии. На ранних стадиях СН усиление адренергического воздействия, акти-

вация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и интенсивное высвобождение вазопрессина и эндотелина являются компенсаторными механизмами, поддерживающими перфузию жизненно важных органов и увеличивающими неадекватный объем артериальной крови. По мере хронизации СН компенсаторные механизмы оказывают нежелательное влияние, связанное с вазоконстрикцией, увеличением постнагрузки, чрезмерной задержкой соли и воды, способствуя прогрессированию СН и усилению оксидативного стресса.

Оксидативный стресс — состояние, при котором избыточное производство в аэробных клетках активных форм кислорода (АФК, включая молекулярный кислород и его производные) опережает эндогенные механизмы антиоксидантной защиты, приводя к окислению биологических макромолекул. АФК вовлечены в большинство процессов, которые оказывают значительное влияние на сердечную функцию.

Одним из основных источников АФК является ксантиноксидоредуктаза (КОР). Это молибденсодержащий фермент, представляющий собой гомодимер с молекулярной массой 150 кДа, который вызывает образование супероксида или перекиси водорода в качестве побочных продуктов пуринового метаболизма. Фермент транскрибируется в виде одного генного продукта (ксантиндегидрогеназа), в котором полученные из субстрата электроны восстанавливают НАД^+ до НАДН (никотинамидадениндинуклеотид восстановленный). Однако при наличии воспалительных изменений окисление ключевых остатков цистеина (535 и 992) и/или ограниченный протеолиз превращает ксантиндегидрогеназу в ксантиноксидазу (КСО). Она является ключевым ферментом, участвующим в биосинтезе МК, катализируя окислительное гидроксирование гипоксантина в ксантин и ксантина в МК в качестве конечного метаболита адениннуклеотидов.

КОР как основной фермент метаболизма МК приводит к гиперпродукции АФК и значительно усиливает оксидативный стресс. В сосудах АФК вызывают воспаление и уменьшение продукции окиси азота (NO), что в конечном счете способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Повышенная выработка АФК ведет к сердечной гипертрофии, фиброзу миокарда, ремоделированию левого желудочка и нарушению сократимости, т. е. к ухудшению сердечной функции при ХСН.

МК является конечным продуктом катаболизма пуринов, образующихся в печени и выделяющихся преимущественно почками и в меньшем количестве кишечником. МК обладает антиоксидантной активностью во внеклеточной окружающей среде, но внутри клетки оказывает противоположный эффект — развитие оксидативного стресса и воспаления. Хорошо известно, что избыток МК приводит к оксидативному стрессу, однако и КСО может играть важную роль в этом процессе.

Серьезным патологическим механизмом развития и прогрессирования ХСН является также избыточный интерстициальный фиброз, напрямую связанный с оксидативным стрессом. Последний, как известно, оказывает профибротическое действие во многих органах, и недавние работы показывают, что оксидаза Nox_2 как производное АФК участвует в развитии интерстициального сердечного фиброза [20].

Снижение сократительной способности миокарда — важнейший признак ХСН, имеющий многофакторную основу, включая изменение функции кардиомиоцитов, а также структуры и свойств камер сердца. Исследования *in vitro* показали, что сократительная функция миоцитов может быть нарушена при увеличении содержания АФК посредством нескольких механизмов. В частности, продукция АФК, стимулированная КСО, имеет потенциальное патофизиологическое значение: гиперпродукция АФК приводит к ухудшению сердечной функции и показателей сократительной способности миокарда, что может быть связано с угнетением свободными радикалами связи возбуждение-сокращение сердечной мышцы [21].

M.L. Hess и соавт. [22] сообщили, что свободные радикалы кислорода, генерируемые КСО, подавляют накопление кальция саркоплазматическим ретикуломом. Это приводит к уменьшению сердечной сократимости и релаксации сердечной мышцы. Другой возможный механизм, вызывающий снижение сократимости миокарда, — повреждение клеток АФК, запускающее перекисное окисление фосфолипидов мембраны, что может обусловить увеличение текучести и проницаемости мембраны, а также потерю ее целостности [23, 24].

В свою очередь, относительный дефицит NO может дополнительно способствовать активности оксидазы, когда в присутствии кислорода оксид азота реагирует с образованием пероксинитрита (ONOO⁻), который ингибирует функцию КСО, главным образом путем окислительного разрушения каталитического центра молибдена, снижения его активности и образования АФК. Если эндотелиальная функция сохранена и оксидативный стресс выражен слабо, то этот процесс не запускается. Регулирующий механизм управления эффективен до тех пор, пока КСО не генерирует супероксидный анион. Этот процесс возникает в условиях гипоксии, когда фермент возвращает электроны молекулярному кислороду во время различных этапов метаболизма пуринов. Увеличение содержания супероксида приводит к инактивации NO, снижая его контроль над сосудистой оксидазой, что является одним из основных и самых важных механизмов развития сосудистой эндотелиальной дисфункции, а также способствует системной вазоконстрикции и увеличению нагрузки на сердце при ХСН.

Оксидативный стресс может иметь решающее значение для активации апоптоза, который считается важным фактором прогрессирования ХСН, особенно на поздних стадиях [25–27].

Доказано, что как МК, так и ферменты, участвующие в ее метаболизме, негативно влияют на развитие и прогрессирование ХСН из-за увеличения продукции МК и уменьшения ее экскреции. Существует несколько возможных причин повышения выработки МК при ХСН: увеличение продукции и активности КСО, повышение конверсии ксантин-дегидрогеназы в КСО, увеличение содержания субстрата КСО. Уменьшение почечной перфузии также способно привести к повышению уровня МК. Поскольку прогрессирующая СН вызывает ишемию тканей и повышение уровня лактата в сыворотке крови, экскреция МК почками может быть нарушена, так как лактат конкурирует с уратом через органический анионит в проксимальном канальце [28]. Хотя печень является основным источником МК, эндотелий также вносит свой вклад в ее выработку. В сердце КСО ло-

кализуется исключительно в эндотелии капилляров. Поэтому МК, генерируемая при гипоксических состояниях, происходит из клеток эндотелия капилляров, а не из клеток миокарда, и ГУ при СН может быть связана с влиянием гипоксии на метаболизм микроциркуляторного русла. Это позволяет предположить, что МК может являться маркером повреждения при СН.

Существует несколько факторов, позволяющих прогнозировать скорость прогрессирования повреждения при СН. Прогностическое значение имеют гемодинамика, функциональные возможности и метаболические параметры, включая нейроэндокринные и иммунологические процессы. При этом исследование метаболических факторов может быть более информативным, чем традиционная оценка гемодинамического статуса и клинических особенностей.

S.D. Anker и A.J. Coats [29] предложили классификацию, позволяющую оценивать прогноз ХСН с учетом имеющихся метаболических, функциональных и гемодинамических изменений. При этом выделение стадий заболевания определяется прежде всего характером метаболических нарушений. Было высказано предположение, что в качестве метаболического маркера можно использовать уровень МК в сыворотке, поэтому авторы изучали соотношение между концентрацией МК в сыворотке и выживаемостью [30].

Активность КОР плазмы во время острой фазы СН была оценена H. Okazaki и соавт. [31], которые обследовали 118 больных с острой СН (ОСН) и 231 пациента группы контроля, наблюдавшихся в отделении кардиологии. Активность КОР была чрезвычайно высокой у пациентов с тяжелой декомпенсированной ОСН, что связано с высоким уровнем лактата и приводило к развитию ГУ.

Таким образом, многочисленные данные свидетельствуют о роли метаболического пути с участием МК и ферментов, связанных с ее образованием, в патофизиологии СН и других ССЗ. Это послужило основанием для изучения возможности лекарственного ингибирования КСО-обусловленного накопления АФК для уменьшения его отрицательного влияния. Из-за сложности оценки КСО в живых эндотелиальных клетках не удается точно определить, какой фактор в большей степени влияет на исход ССЗ — увеличение активности КСО или повышение концентрации МК.

Ингибиторы КСО демонстрируют ряд эффектов, которые могут улучшить выживаемость при ССЗ. Помимо снижения уровня МК, они улучшают функцию эндотелия у больных СН, СД, а также у курильщиков, уменьшают массу миокарда левого желудочка у пациентов с ИБС, гипертрофию левого желудочка у больных СД и хронической болезнью почек (ХБП), артериальное давление, жесткость артерий и препятствуют увеличению толщины интима-медии сонной артерии [32, 33].

В ряде исследований обнаружено, что длительное лечение аллопурином улучшает гемодинамику и функцию левого желудочка, а также предотвращает его ремоделирование [34, 35].

В эксперименте развитие СН у животных было связано с повышенной активностью КСО, подавление которой положительно влияло на показатели и исходы СН. Эндотелиальная функция улучшалась при назначении высоких доз ингибитора КСО аллопуринола, но не урикозурического препарата пробенецида [36, 37].

М. Pavlusova и соавт. [38] оценивали эффективность аллопуринола у 3160 пациентов с СН, нуждавшихся в госпитализации. Пациенты были разделены на три группы: без ГУ, с ГУ, по поводу которой проводилось лечение аллопуринолом, и с ГУ, лечение которой при выписке не назначалось. Двух- и пятилетняя смертность от всех причин регистрировались в качестве основных показателей при оценке исхода. Как показали результаты наблюдения, у пациентов с СН ГУ ассоциировалась с неблагоприятным профилем сердечно-сосудистого риска, однако лечение низкими дозами аллопуринола не улучшало прогноз.

Можно предположить, что, помимо возможного дозозависимого эффекта, влияние на прогноз ХСН различается и у отдельных ингибиторов КСО. A.F.G. Cicero и соавт. [39] сравнивали влияние терапии двумя ингибиторами КСО (аллопуринол и фебуксостат) на сердечно-сосудистую смертность у пациентов пожилого возраста с легкой и умеренной СН в условиях клинической практики. В ходе наблюдения, продолжавшегося более 5 лет, выявлена лучшая кумулятивная сердечно-сосудистая выживаемость у пациентов, получавших фебуксостат (отношение шансов, ОШ 0,96; 95% ДИ 0,93–0,99), по сравнению с леченными аллопуринолом (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,84–0,93). Различия между группами, с учетом поправки на другие факторы риска, были статистически значимыми ($p=0,04$). Результаты исследования позволяют предположить, что оба препарата могут способствовать снижению сердечно-сосудистой смертности у этих больных и что применение фебуксостата может быть более благоприятным в отношении исходов СН.

Одна из возможных причин такого расхождения результатов – различное влияние ингибиторов КСО на уровень МК и активность КСО. Так, клинические испытания с участием пациентов с ГУ и подагрой показали, что эффективность фебуксостата значительно выше, чем аллопуринола, а переносимость лучше [40–41], особенно при наличии почечной недостаточности [42]. Это может быть связано с тем, что у пациентов с сочетанием ГУ и ХБП уратснижающая эффективность фебуксостата выше по сравнению с таковой аллопуринола [43]. Это представляется важным, поскольку СН является ведущей причиной заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП, при этом популяция больных ХБП с сопутствующей СН продолжает расти [44].

J. Foody и соавт. [45] в ретроспективном когортном исследовании в реальной практике сравнивали основные сердечно-сосудистые события у больных подагрой с сопутствующими ССЗ и ХБП средней и тяжелой степени, получавших фебуксостат или аллопуринол. Основные сердечные события при использовании фебуксостата встречались на 48% реже, чем при назначении аллопуринола ($p=0,021$). Эти результаты согласуются с данными других исследований, показавших, что более низкий уровень МК связан с меньшим количеством случаев прогрессирования ССЗ у пациентов с подагрой и нарушением функции почек.

Это косвенно подтверждают и результаты работы G. Mitri и соавт. [46], отметивших, что увеличение затрат на лечение подагры фебуксостатом компенсировалось значительным снижением расходов, связанных с меньшим прогрессированием поражения сердца и почек. В итоге пациенты с подагрой и сопутствующей ХБП, которые начали прием фебуксостата в качестве препарата первой линии

уратснижающей терапии, понесли меньшие расходы, чем пациенты, принимавшие аллопуринол. Результаты этого исследования, в котором впервые сравнивались экономические потери у пациентов с подагрой, отягощенной ХБП, в течение года после начала лечения двумя наиболее распространенными уратснижающими препаратами (фебуксостат и аллопуринол), показали, что количественная оценка бремени затрат, связанного с уратснижающей терапией, может быть более сложной, чем простое сравнение стоимости лекарств. Здесь также могут иметь значение дозы препаратов и, что еще более важно, возможность достижения целевого уровня МК сыворотки.

Еще одним преимуществом фебуксостата как селективного ингибитора КСО, стойко и длительно блокирующего активный центр птерин-молибденового комплекса энзима и не вызывающего повторного образования его активной формы, является отсутствие нежелательного усиления выработки АФК [47].

Были также описаны антиоксидантный эффект аллопуринола (в высоких дозах) и фебуксостата и их способность улучшать эндотелиальную функцию у пациентов с ХСН [48]. Влияние на сердечно-сосудистый риск и функцию почек у разных препаратов неодинаково и может быть связано с плейотропными эффектами, которые не зависят от ингибирования КСО и выраженности уратснижающего действия.

Крупное проспективное (6190 участников, средняя длительность наблюдения – 32 мес) мультицентровое двойное слепое рандомизированное исследование CARES, напротив, показало больший риск общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с подагрой, принимавших фебуксостат, по сравнению с леченными аллопуринолом. Однако работа имела ограничения: не уточнены интенсивность и продолжительность приступов артрита и различия по этим показателям в сравниваемых группах, в исследование включали только пациентов с подагрой в сочетании с ССЗ. Кроме того, чрезмерно агрессивное снижение уровня МК на протяжении нескольких месяцев увеличивает вероятность приступов артрита у пациентов с подагрой и, следовательно, потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), повышающих риск сердечно-сосудистых событий (при сочетанном приеме НПВП и фебуксостата этот риск был выше, чем при использовании НПВП и аллопуринола). Это также может способствовать возникновению различий между группами в частоте сердечно-сосудистых нарушений и потенциально нивелируется более медленным титрованием дозы фебуксостата. Пациенты, рандомизированные для приема фебуксостата, но не использовавшие препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК), имели значительно более высокий риск сердечно-сосудистой смерти, чем пациенты, рандомизированные для приема аллопуринола, не принимавшие АСК. Кроме того, непонятно, почему многие пациенты умерли вне приема препаратов либо в 30-дневный срок после завершения CARES [49–55]. Эти факты существенно снижают достоверность полученных результатов, хотя и не позволяют их игнорировать.

В то же время ретроспективный анализ когорты из 99 744 пациентов с подагрой показал, что терапия фебуксостатом сопровождалась меньшим по сравнению с аллопуринолом риском прогрессирования СН при отсутствии досто-

ОБЗОРЫ

верных различий в риске развития инфаркта миокарда, инсульта, СН, коронарной реваскуляризации. а также общей смертности [56].

В многоцентровом проспективном рандомизированном открытом слепом исследовании, проведенном в 141 клинике Японии, S. Kojima и соавт. [57] сравнивали пациентов с ГУ 65 лет и старше, получавших фебуксостат, и больных, которым проводилась традиционная терапия, включавшая изменение образа жизни или назначение аллопуринола в дозе 100 мг/сут. Результаты исследования показали, что частота основных кардиоваскулярных событий и смертность в этих группах были сопоставимы.

J.T. Moriarty и соавт. [58] обследовали пожилых пациентов, у которых ГУ может быть потенциальным маркером возникновения СН. Авторы считают, что эффективность

ингибиторов КСО может зависеть от механизмов развития ГУ в каждом конкретном случае. Так, у пациентов с ХБП при СН наличие ГУ может быть связано со снижением почечной экскреции МК, а не с повышенной активностью КСО, и в этом случае применение ингибиторов КСО будет иметь меньшее значение. Вместе с тем это суждение спорно, учитывая представленные выше данные об эффективности ингибиторов КСО в отношении неблагоприятных исходов СН при сниженной функции почек [59–61].

Таким образом, можно констатировать, что ГУ нередко встречается у пациентов с ХСН и связана с ухудшением клинического статуса. ГУ и КСО у таких больных являются независимыми факторами неблагоприятного прогноза, что определяет актуальность дальнейшего изучения потенциальных преимуществ ингибирования КСО у пациентов с СН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu L, Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin.* 2014 Feb;32(1):1-8, vii. doi: 10.1016/j.ccl.2013.09.009.
2. Liu L. Heart Failure: Epidemiology and Research Methods. St. Louis: Elsevier Health Sciences; 2017.
3. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011 Jan;8(1):30-41. doi: 10.1038/nrcardio.2010.165. Epub 2010 Nov 9.
4. Abdo AS. Hospital Management of Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Med Sci.* 2017 Mar;353(3):265-274. doi: 10.1016/j.amjms.2016.08.026. Epub 2016 Sep 21.
5. Liu L. Changes in cardiovascular hospitalization and comorbidity of heart failure in the United States: findings from the National Hospital Discharge Surveys 1980-2006. *Int J Cardiol.* 2011 May 19;149(1):39-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.11.037. Epub 2010 Jan 13.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 14;53(15):e1-e90. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.013.
7. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011 Feb 1;123(4):e18-e209. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182009701. Epub 2010 Dec 15.
8. Hamo CE, Gheorghiadu M, Butler J. Novel Endpoints for Heart Failure Clinical Trials. *Curr Heart Fail Rep.* 2017 Aug;14(4):210-216. doi: 10.1007/s11897-017-0334-z.
9. Galassi FM, Borghi C. A brief history of uric acid: from gout to cardiovascular risk factor. *Eur J Intern Med.* 2015 Jun;26(5):373. doi: 10.1016/j.ejim.2015.04.005. Epub 2015 Apr 18.
10. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015 Sep;33(9):1729-41; discussion 1741. doi: 10.1097/HJH.0000000000000701.
11. Landolfo M, Borghi C. Hyperuricaemia and vascular risk: the debate continues. *Curr Opin Cardiol.* 2019 Jul;34(4):399-405. doi: 10.1097/HCO.0000000000000626.
12. Tao M, Pi X, Ma X, et al. Relationship between serum uric acid and clustering of cardiovascular disease risk factors and renal disorders among Shanghai population: a multi-centre and cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019 Mar 1;9(3):e025453. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025453.
13. Zhou HB, Xu TY, Liu SR, et al. Association of serum uric acid change with mortality, renal function and diuretic dose administered in treatment of acute heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019 Apr;29(4):351-359. doi: 10.1016/j.numecd.2019.01.001. Epub 2019 Jan 12.
14. Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open.* 2012 Feb 15;2(1):e000282. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000282. Print 2012.
15. Borghi C, Desideri G. Urate-lowering drugs and prevention of cardiovascular disease: the emerging role of xanthine oxidase inhibition. *Hypertension.* 2016 Mar;67(3):496-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-NA.115.06531. Epub 2016 Jan 25.
16. Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014 Jan;16(1):15-24. doi: 10.1093/eurjhf/hft132. Epub 2013 Dec 3.
17. Strasak A, Ruttmann E, Brant L, et al; VHM&PP Study Group. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clin Chem.* 2008 Feb;54(2):273-84. Epub 2007 Nov 26. DOI: 10.1373/clinchem.2007.094425
18. Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, et al; VHM&PP Study Group. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol.* 2008 Apr 10;125(2):232-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.11.094. Epub 2008 Jan 30.
19. Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009 Feb 15;61(2):225-32. doi: 10.1002/art.24164.
20. Bendall JK, Cave AC, Heymes C, et al. Pivotal role of a gp91(phox)-containing NADPH oxidase in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice. *Circulation.* 2002 Jan 22;105(3):293-6. doi: 10.1161/hc0302.103712.
21. Prasad K, Kalra J, Chan WP, et al. Effect of oxygen free radicals on cardiovascular function at organ and cellular levels. *Am Heart J.* 1989 Jun;117(6):1196-202. doi: 10.1016/0002-8703(89)90396-7.
22. Hess ML, Okabe E, Kontos HA. Proton and free oxygen radical interaction with the calcium transport system of cardiac sarcoplasmic reticulum. *J Mol Cell Cardiol.* 1981 Aug;13(8):767-72.
23. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest.* 1982 Nov;47(5):412-26.
24. Меерзон ФЗ, Коган ВЕ, Козлов ЮП и др. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе ишемического повреждения и антиоксидантная защита сердца. Кардиология. 1982;22(2):81-93. [Meerzon FZ, Kagan VE, Kozlov YuP, et al. Role of lipid per-

- oxidation in the pathogenesis of ischemic injury and the antioxidant protection of the heart. *Kardiologiya*. 1982;22(2):81-93. (In Russ.).
25. Khan SA, Lee K, Minhas KM, et al. Neuronal nitric oxide synthase negatively regulates xanthine oxidoreductase inhibition of cardiac excitation-contraction coupling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Nov 9;101(45):15944-8. Epub 2004 Oct 14. doi: 10.1073/pnas.0404136101.
26. Lee CI, Liu X, Zweier JL. Regulation of xanthine oxidase by nitric oxide and peroxynitrite. *J Biol Chem*. 2000 Mar 31;275(13):9369-76. doi: 10.1074/jbc.275.13.9369.
27. Maxwell AJ, Bruinsma KA. Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity. Evidence for mechanism of association with cardiovascular disease. *Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):1850-8.
28. Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 Feb;280(2):839-45.
29. Anker SD, Coats AJ. Metabolic, functional, and haemodynamic staging for CHF. *Lancet*. 1996 Dec 7;348(9041):1530-1. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66163-6.
30. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure. Validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):1991-7. Epub 2003 Apr 21. doi: 10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0.
31. Okazaki H, Shirakabe A, Matsushita M, et al. Plasma xanthine oxidoreductase activity in patients with decompensated acute heart failure requiring intensive care. *ESC Heart Fail*. 2019 Apr;6(2):336-343. doi: 10.1002/ehf2.12390. Epub 2019 Jan 8.
32. Mackenzie IS, Ford I, Walker A, et al; ALL-HEART study group. A multi-centre, prospective, randomised, open-label, blinded endpoint trial of the efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: protocol of the ALLHEART study. *BMJ Open*. 2016 Sep 8;6(9):e013774. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013774.
33. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003 Jun;41(6):1183-90. Epub 2003 Apr 21. doi: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
34. Bergamini C, Ciccoira M, Rossi A, Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009 May;11(5):444-52. doi: 10.1093/eurjhf/hfp042. Epub 2009 Apr 4. doi: 10.1093/eurjhf/hfp042.
35. Hayashi K, Kimata H, Obata K, et al. Xanthine oxidase inhibition improves left ventricular dysfunction in dilated cardiomyopathic hamsters. *J Card Fail*. 2008 Apr;14(3):238-44. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.11.001.
36. Minhas KM, Saraiva RM, Schuleri KH, et al. Xanthine oxidoreductase inhibition causes reverse remodeling in rats with dilated cardiomyopathy. *Circ Res*. 2006 Feb 3;98(2):271-9. Epub 2005 Dec 15. doi: 10.1161/01.RES.0000200181.59551.71.
37. George J, Carr E, Davies J, et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006 Dec 5;114(23):2508-16. Epub 2006 Nov 27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117.
38. Pavlusova M, Jarkovsky J, Benesova K, et al. Treatment in acute heart failure patients does not improve their long-term prognosis: A propensity score matched analysis from the AHEAD registry. *Clin Cardiol*. 2019 May 22. doi: 10.1002/clc.23197. [Epub ahead of print].
39. Cicero AFG, Cosentino ER, Kuwabara M, et al. Effects of allopurinol and febuxostat on cardiovascular mortality in elderly heart failure patients. *Intern Emerg Med*. 2019 Mar 12. doi: 10.1007/s11739-019-02070-y. [Epub ahead of print].
40. Zhang Z, Blake DR, Stevens CR, et al. A reappraisal of xanthine dehydrogenase and oxidase in hypoxic reperfusion injury: the role of NADH as an electron donor. *Free Radic Res*. 1998 Feb;28(2):151-64.
41. Pea F. Pharmacology of drugs for hyperuricemia: mechanisms, kinetics and interactions. *Contrib Nephrol*. 2005;147:35-46. doi: 10.1159/000082540.
42. Borghi C, Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Mar;20(5):983-92.
43. Sarvepalli PS, Fatima M, Quadri AK, et al. Study of therapeutic efficacy of febuxostat in chronic kidney disease stage IIIA to stage VD. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018 Sep-Oct;29(5):1050-1056. doi: 10.4103/1319-2442.243953.
44. Tügel C, Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart*. 2017 Dec;103(23):1848-1853. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310794. Epub 2017 Jul 17.
45. Foody J, Turpin RS, Tidwell BA, et al. Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor. *Am Health Drug Benefits*. 2017 Nov;10(8):393-401.
46. Mitri G, Wittbrodt ET, Turpin RS, et al. Cost Comparison of Urate-Lowering Therapies in Patients with Gout and Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease. *Manag Care Spec Pharm*. 2016 Apr;22(4):326-36. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.4.326.
47. Fukui T, Maruyama M, Yamauchi K, et al. Effects of Febuxostat on Oxidative Stress. *Clin Ther*. 2015 Jul 1;37(7):1396-401. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.026. Epub 2015 Apr 23.
48. Rabl TJ, Luscher TF. Endothelial nitric oxide synthase: host defense enzyme of the endothelium? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Feb;26(2):267-71. Epub 2005 Nov 17. doi: 10.1161/01.ATV.0000196554.85799.77.
49. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895. Epub 2018 Mar 12.
50. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al. Clinical efficacy and safety of successful long-term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1273-82. doi: 10.3899/jrheum.080814. Epub 2009 Mar 13.
51. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov 15;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.
52. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):916-23. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov 15;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.
53. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Feb;48(2):188-94. doi: 10.1093/rheumatology/ken457.
54. Choi H, Neogi T, Stamp L, et al. Implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities (CARES) trial and associated FDA public safety alert. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Nov;70(11):1702-1709. doi: 10.1002/art.40583.
55. Елисеєв МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. Современная ревматология. 2018;12(4):42-6. [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):42-6. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46.
56. Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, et al. Assessment of Cardiovascular Risk in Older

О Б З О Р Ы

- Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol. *Circulation*. 2018 Sep 11; 138(11):1116-1126. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033992.
57. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDy. *Eur Heart J*. 2019 Jun 7;40(22):1778-1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119.
58. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, et al. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol*. 2000 Apr;152(3):136-43.
59. Baek CH, Kim H, Yang WS, et al. Efficacy and Safety of Febuxostat in Kidney Transplant Patients. *Exp Clin Transplant*. 2018 Aug;16(4):401-406. doi: 10.6002/ect.2016.0367. Epub 2017 Dec 18.
60. Chou HW, Chiu HT, Tsai CW, et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Sep 1; 33(9):1620-1627. doi: 10.1093/ndt/gfx313.
61. Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017 Oct;84(5):595-598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020. Epub 2016 Nov 4.

Поступила 4.07.2019

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.

Анальгетическая терапия и проблема коморбидности

Каратеев А.Е.

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

Анальгетическая терапия — необходимый элемент комплексного лечения больных с ревматическими заболеваниями (РЗ). Однако обезболивающие препараты способны вызывать серьезные осложнения. Этот риск особенно велик у пациентов с коморбидными заболеваниями. Поэтому индивидуальный выбор фармакологических средств для контроля острой и хронической боли у конкретного пациента во многом зависит от наличия коморбидной патологии. В настоящем обзоре рассматриваются частота коморбидных заболеваний при различных РЗ, особенности нежелательных реакций на фоне приема основных анальгетиков — парацетамола, опиоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также вопросы рационального выбора НПВП в реальной клинической практике.

Ключевые слова: ревматические заболевания; коморбидность; боль; анальгетическая терапия; парацетамол; опиоиды; НПВП.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Анальгетическая терапия и проблема коморбидности. Современная ревматология. 2019;13(3):116–125.

Analgesic therapy and a problem of comorbidity

Karateev A.E.

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

Analgesic therapy is an essential element of combination treatment in patients with rheumatic diseases (RDs). However, pain killers can cause serious complications. This risk is especially great in patients with comorbidities. Therefore, the individual choice of pharmacological agents for controlling acute and chronic pain in a particular patient largely depends on the presence of comorbidity. This review discusses the incidence of comorbidities in different RDs, the characteristics of adverse reactions from the intake of main analgesics, such as paracetamol, opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), as well as the rational choice of a NSAID in real clinical practice.

Keywords: rheumatic diseases; comorbidity; pain; analgesic therapy; paracetamol; opioids; NSAID.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Analgesic therapy and a problem of comorbidity. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(3):116–125.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-116-125

Одним из центральных направлений улучшения качества медицинской помощи является реализация концепции персонализированной медицины, которая подразумевает комплексный индивидуальный подход к лечению, направленный на максимально полное восстановление здоровья, качества жизни и социальной активности пациента. Согласно данной концепции, при проведении терапии следует учитывать не только конкретные клинические проявления болезни, но и особенности ее течения (фенотип), различия в «ответе» на лекарственные препараты (что определяется, в частности, генетическим полиморфизмом ферментных систем, участвующих в метаболизме ксенобиотиков), а также наличие коморбидной патологии [1–3].

Именно коморбидный фон во многом определяет общее состояние здоровья пациента и возможности проведения активной фармакотерапии. Ведь именно коморбидные заболевания и патологические состояния являются главными факторами риска развития нежелательных реакций (НР), связанных с использованием тех или иных лекарственных средств. Данная проблема представляется особенно важной для ревматологической практики, поскольку про-

тиворевматические препараты способны оказывать серьезное негативное влияние на состояние многих органов и систем организма [2, 4, 5].

В последние годы был опубликован ряд крупных работ, показавших большую распространенность коморбидных состояний при ревматических заболеваниях (РЗ). Так, в исследовании COMORA, в котором приняли участие ученые из 17 стран (в том числе из России), оценивалась частота коморбидных заболеваний у 3920 больных ревматоидным артритом (РА). Было отмечено, что 15% пациентов страдали депрессией, 12% имели в анамнезе язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), 6,6% — бронхиальную астму, а 6,0% — инфаркт миокарда (ИМ) и/или ишемический инсульт (ИИ) [6]. Весьма показательны данные J. An и соавт. [7], которые сравнивали коморбидный фон у 2925 пациентов с РА и 14 625 пациентов без этого заболевания. Оказалось, что 3 и более коморбидных заболеваний имели 60,4% больных РА и 37,2% лиц контрольной группы; 5 и более таких заболеваний — 23,5 и 12,0% соответственно. Наиболее часто при РА встречались кардиоваскулярные (79,0%) и респираторные болезни (34,4%). Наличие 5 и более коморбид-

ных заболеваний при РА ассоциировалось со значительным снижением уровня физического и психического здоровья, а также с более существенными затратами на лечение. Так, средняя стоимость лечения больного РА с коморбидностью составляла 23 214 долларов США (95% доверительный интервал, ДИ 9941–26 119), больного без коморбидной патологии — 11 137 (95% ДИ 7610–14 396).

Аналогичное исследование CARMA проведено при спондилоартритах (СпА) испанскими учеными. Его участниками стали 738 больных анкилозирующим спондилитом и 721 — псориатическим артритом. Согласно полученным данным, 21% из них имели более 1 коморбидного заболевания [8]. S.S. Zhao и соавт. [9] оценивали коморбидность у 419 больных АС. Было показано, что хотя бы одно коморбидное заболевание отмечалось у 61% обследованных, причем 19% страдали артериальной гипертензией (АГ), а 16% — депрессией. При этом наличие такой сопутствующей патологии, как тревожность, депрессия и синдром раздраженной кишки, ассоциировалось с более высокой активностью АС (по BASDAI), худшими состоянием здоровья и качеством жизни.

Наличие коморбидных заболеваний является одной из главных проблем при лечении больных остеоартритом (ОА) — самым распространенным заболеванием суставов, которое наблюдается в основном у лиц старшей возрастной группы. Данная проблема освещалась в недавно опубликованном метаанализе S. Swain и соавт. [10], включавшем 42 исследования (27 случай-контроль и 15 сравнительных) коморбидности при ОА. Общая частота коморбидных заболеваний у больных ОА составила 67% (95% ДИ 57–74%), у лиц соответствующего возраста без ОА — 56% (95% ДИ 44–68%), соотношение распространенности (СР) для всех коморбидных заболеваний — 1,21 (95% ДИ 1,02–1,45). У больных ОА был существенно повышен риск наличия нескольких сопутствующих заболеваний. Так, СР для наличия 3 и более коморбидных состояний составило 1,94 (95% ДИ 1,45–2,59). Наиболее частыми коморбидными заболеваниями при ОА были перенесенный ИИ (СР 2,61; 95% ДИ 2,13–3,21), язвенная болезнь желудка и/или ДПК (СР 2,36; 95% ДИ 1,71–3,27) и метаболический синдром (СР 1–94; 95% ДИ 1,21–3,12).

Наличие коморбидных заболеваний, особенно множественных, способствует более тяжелому течению ОА. Так, метаанализ 17 исследований показал ассоциацию между наличием 1 и более коморбидных заболеваний и более выраженной суставной болью, а также более тяжелым нарушением функции суставов [11]. M. de Rooij и соавт. [12] в системном обзоре и метаанализе 58 исследований показали важную роль коморбидности среди факторов, влияющих на ухудшение функционального статуса при ОА.

Как было отмечено выше, коморбидные заболевания существенно ограничивают активную фармакотерапию РЗ, поскольку являются наиболее серьезными факторами риска НР [2]. Это напрямую касается рациональной анальгетической терапии, которая необходима подавляющему большинству пациентов с хронической патологией суставов и позвоночника [13].

Наличие коморбидности у лиц, нуждающихся в обезболивании, активно изучалось в ряде крупных исследований, в том числе российских. Так, в 2013 г. были опубликованы данные исследования КОРОНА-2, в ходе которого был про-

веден опрос 21 185 пациентов в России и 8 странах СНГ, которые имели показания для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Исследуемая группа была представлена в основном женщинами (57,5%), средний возраст составил $50,5 \pm 14,1$ года, при этом большинство пациентов страдали неспецифической болью в спине (НБС, 56,6%) или ОА (23,5%). Согласно полученным данным, среди коморбидных заболеваний наиболее часто встречалась патология сердечно-сосудистой системы (ССС): АГ — у 37,7%; перенесенный ИМ и/или ИИ — у 7,8%; ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 17,8%. У 8,1% обследованных выявлен сахарный диабет (СД) 2-го типа, у 11,3% — язва желудка и/или ДПК в анамнезе [14].

Недавно были представлены два крупных российских проспективных исследования, в которых изучалась эффективность анальгетической терапии (прежде всего НПВП) у пациентов со скелетно-мышечной болью (СМБ). Эти работы дополняют представления о высокой распространенности коморбидной патологии у больных, нуждающихся в анальгетиках.

В исследовании АЛИСА, включавшем 3304 пациента с СМБ (54,3% женщин, средний возраст $48,6 \pm 14,3$ года, 18,8% имели ОА, 76,2% — НБС и 5% — ревматическую патологию околосуставных мягких тканей), проводилась «отработка» алгоритма назначения различных анальгетиков в реальной клинической практике в зависимости от характера и выраженности боли, а также от наличия коморбидной патологии. Среди обследованных 36,4% страдали АГ; 4,5% — ИБС; 3,8% перенесли ИМ и/или ИИ; у 9,6% зафиксирован язвенный анамнез; у 7,5% — СД 2-го типа; у 1,2% — хроническая болезнь почек (ХБП) [15].

Близкие данные были получены в исследовании НОТА, в котором принимали участие 3604 пациента (60,6% женщин, средний возраст $55,0 \pm 13,4$ года, 49,8% имели ОА и 50,2% — НБС). В этой работе оценивалось применение НПВП в реальной клинической практике. Частота АГ в исследуемой группе составила 36,3%; ИБС — 6,2% (ИМ и ИИ были критериями исключения); язвенного анамнеза — 7,5%; СД 2-го типа — 11,6%; ХБП — 3,4% [16].

Разумеется, к представленным результатам надо относиться с определенной осторожностью, поскольку диагноз того или иного коморбидного состояния ставился лечащим врачом на основании клинических данных и данных анамнеза и далеко не во всех случаях был четко подтвержден инструментальными методами (это касается прежде всего ИБС). Тем не менее такие работы могут служить хорошей иллюстрацией того, что значительная часть больных с РЗ, нуждающихся в рациональном обезболивании, имеет серьезный коморбидный фон.

В связи с этим представляется интересным рассмотреть возможности применения трех основных групп анальгетиков — парацетамола, опиоидов и НПВП — у больных с РЗ и коморбидной патологией.

Парацетамол

Парацетамол (ПАР) — безрецептурный препарат, действие которого связано с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) 2 в ткани центральной нервной системы и снижением выработки простагландинов, вызывающих сенситизацию ноцицептивных нейронов. ПАР широко используется в амбулаторной практике как простой анальгетик для

купирования умеренно выраженной боли различного генеза. Во многих клинических рекомендациях по лечению ОА и НБС ПАР, будучи доступным, безопасным и удобным обезболивающим средством, является препаратом первой линии [2, 17]. Так, в российских рекомендациях по лечению ОА, одобренных Ассоциацией ревматологов России и опубликованных в 2017 г., место ПАР обозначено следующим образом: «Парацетамол показан при слабых и умеренных болях в суставах в минимальной эффективной дозе (максимальная доза — 3 г/сут)» [2]. В широко цитируемом алгоритме лечения ОА, разработанном международной группой ESCEO, очередная версия которого была представлена в 2019 г., ПАР включен в раздел «Первая ступень» («фоновое лечение»). Его предлагается использовать по необходимости вместе с медленнодействующими противовоспалительными средствами [18].

К числу главных преимуществ ПАР ряд авторов относит низкий риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ССС, что определяет возможность его применения, по крайней мере короткими курсами, у лиц с коморбидной патологией [17, 19–21].

Однако в настоящее время представление о терапевтической эффективности ПАР существенно изменилось. Это связано с публикацией ряда работ, в которых его эффективность оценивается как однозначно низкая. Так, недавно был представлен метаанализ Кохрановского общества, включавший данные 10 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продолжительностью от 3 нед до 3 мес, в которых ПАР 2–4 г/сут сравнивался с плацебо при ОА коленного и тазобедренного суставов ($n=3541$). Отличие эффекта ПАР от плацебо по 100-балльной шкале по уменьшению боли в среднем составило лишь 3% — 3,23 пункта (от 1,02 до 5,43). Хотя различий в частоте НР при использовании ПАР и плацебо не было (относительный риск, ОР составил 1,01; 95% ДИ 0,92–1,11), при использовании этого препарата достоверно чаще отмечалось бессимптомное повышение уровня печеночных ферментов (ОР 3,79; 95% ДИ 1,94–7,39) [22].

В опубликованном ранее исследовании Кохрановского общества была проведена оценка трех исследований, в которых ПАР сравнивался с плацебо при острой НБС ($n=1825$). Было показано, что влияние ПАР в дозе 4 г/сут на качество жизни, функцию, скорость выздоровления и качество сна при наблюдении от 1 до 12 нед достоверно не отличалось от действия плацебо [23].

Данные о ЖКТ-безопасности парацетамола носят спорный характер. Так, F.J. de Abajo и соавт. [24] оценили причины развития 1193 случаев ЖКТ-кровотечений у 669 115 жителей Испании. Было установлено, что прием ПАР не повышал риск данного осложнения (ОР 1,00; 95% ДИ 0,82–1,23). Иные результаты были получены L.A. Garcia Rodriguez и S. Hernandez-Diaz [25], которые изучали влияние ряда лекарственных средств на риск развития ЖКТ-кровотечения у 2105 больных (контрольную группу составили 11 500 лиц соответствующего пола и возраста). Регулярный прием ПАР в дозе более 2 г/сут ассоциировался со значительным риском кровотечения (ОР 3,6; 95% ДИ 2,6–5,1). J.H. McIntosh и соавт. [26] проанализировали причины развития язвы желудка у 417 больных (в контрольную группу вошли 411 лиц без данной патологии) и выявили четкую связь ее возникновения с приемом ПАР. Так, отношение шансов

(ОШ) для развития язвы при использовании этого препарата составило 2,5.

Столь же дискуссионной является тема негативного влияния ПАР на состояние ССС. Серия популяционных исследований демонстрирует связь между приемом ПАР (особенно при регулярном приеме высоких доз) и АГ. Среднее повышение артериального давления (АД) при использовании этого препарата составило около 4 мм рт. ст. [27].

G. Roberto и соавт. [28] проанализировали влияние ПАР (как монотерапии, так и комбинации с кодеином) на развитие кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений у 36 754 больных ОА. Оказалось, что продолжающийся прием ПАР не вызывал достоверного увеличения частоты тромбоэмболических явлений (ОШ 1,22; 95% ДИ 0,96–1,55). Аналогичные выводы были сделаны С. Pontes и соавт. [29], изучавшими причины ИМ и нестабильной стенокардии у 5663 больных ОА. Контрольную группу составили 16 989 лиц с ОА, но без кардиоваскулярных осложнений. Выяснилось, что в отличие от ряда НПВП и опиоидов, ПАР не оказывал достоверного негативного влияния на развитие ИМ и ИБС.

Интересные данные приводят P. Girard и соавт. [30], которые исследовали влияние приема ПАР на риск кардиоваскулярных катастроф у 5429 пожилых французов (средний возраст $86,1 \pm 8,1$ года), нуждавшихся в уходе на дому. Из них 2239 регулярно принимали ПАР. Согласно расчетам, использование этого препарата не повышало риск гибели от кардиоваскулярных причин (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,86–1,10). Вместе в тем у больных, страдающих СД 2-го типа, прием ПАР ассоциировался с существенным повышением риска развития инсульта (ОШ 3,19; 95% ДИ 1,25–8,18; $p=0,0157$).

Крупное ретроспективное исследование Y.T. Chung и соавт. [31] было посвящено изучению связи между отравлением ПАР (вследствие передозировки) и развитием патологии ССС. Авторы оценивали риск кардиоваскулярных осложнений у 2723 пациентов с передозировкой ПАР в анамнезе и 10 892 лиц контрольной группы соответствующего возраста и пола. Частота ИБС в этих группах составила 1,53 и 0,87 на 1000 пациентов/лет, т. е. была в 1,85 раза выше у больных, перенесших отравление парацетамолом.

При передозировке ПАР способен вызывать тяжелое поражение почек [32, 33]. Но при использовании его терапевтических доз риск почечных осложнений, по-видимому, достаточно низкий. Так, в серии РКИ не выявлено повышения риска почечных осложнений при использовании ПАР [34]. Недавно были представлены данные крупного популяционного исследования S. Niragi и соавт. [35], в котором изучалась связь между использованием ПАР и развитием 5650 случаев острой почечной недостаточности (ОПН). Отношение инцидентов ОПН для ПАР составило 1,03 (95% ДИ 0,95–1,12), что указывает на отсутствие риска при использовании данного препарата.

Нам не удалось найти специальных исследований, посвященных безопасности ПАР у пациентов с гастроинтестинальными и кардиоваскулярными факторами риска. Однако имеются публикации, в которых изучалась безопасность ПАР у лиц с нарушениями функции печени и злоупотребляющих алкоголем. Это весьма важная тема, поскольку ПАР в высоких (токсических) дозах является прямым гепатотропным ядом, отравления которым занимают одно из первых мест в США и странах Западной Европы по частоте

развития ОПН, приводящей к летальному исходу или требующей пересадки печени [36, 37]. Вопрос о возможности развития тяжелых гепатотоксических реакций при использовании терапевтических доз ПАР у лиц, злоупотребляющих алкоголем, давно и широко обсуждается в мировой литературе [38, 39]. Для получения объективных данных Е.К. Kuffner и соавт. [40] провели специальное РКИ, в котором 201 пациент, злоупотребляющий алкоголем, но не имевший на момент включения тяжелых изменений функции печени (уровень аланинаминотрансферазы, АЛТ и/или аспартатаминотрансферазы, АСТ ≤ 120 ед/л, МНО $\leq 1,5$), в течение 2 дней принимал парацетамол 4 г/сут или плацебо. Серьезных, клинически выраженных гепатотоксических реакций не отмечено. При этом на 4-й день уровень АСТ в группах ПАР и плацебо не различался: $38,0 \pm 26,7$ и $37,5 \pm 27,6$ Ед/л соответственно. В более позднем РКИ, выполненном R.C. Dart и соавт. [41], ПАР 4 г/сут или плацебо назначались на 5 дней 142 взрослым пациентам, злоупотребляющим алкоголем (не менее 7 дней до включения в исследование). В группе активной терапии наблюдалась значительная негативная динамика АЛТ: в среднем с 48 до 62 Ед/л (в контрольной группе с 47 до 49 Ед/л). Однако максимальный подъем уровня АЛТ в основной и контрольной группах не различался: до 238 и 249 Ед/л соответственно. Клинических и лабораторных признаков тяжелого поражения печени не было.

Тем не менее в литературе имеется немало описаний развития фульминантной печеночной недостаточности на фоне приема терапевтических доз ПАР у лиц, злоупотребляющих алкоголем [42–44]. Поэтому считать ПАР в данной ситуации безопасным, конечно же, нельзя.

В целом, обсуждая тему назначения ПАР у лиц с коморбидностью, следует заключить, что в небольших дозах при кратковременном применении этот препарат представляется все же менее опасным, чем терапевтические дозы НПВП. И все же использование ПАР может, хотя и относительно редко, приводить к развитию НР со стороны ЖКТ и ССС. При этом ПАР обладает относительно низким обезболивающим потенциалом, что четко обозначено в рекомендациях ESCEO-2019: «Рекомендации GRADE: основываясь на сомнительной эффективности и подтвержденных проблемах с безопасностью, рабочая группа ESCEO дает слабую рекомендацию, что парацетамол (ацетаминофен) не следует использовать на регулярной основе в качестве первого этапа долгосрочной фоновой фармакологической терапии для лечения ОА колена» [18].

Опиоидные анальгетики

Этот класс обезболивающих средств представлен агонистами μ -опиоидных рецепторов, действие которых определяется активацией антиноцицептивной системы [45]. Опиоиды, в отличие от НПВП, не влияют на синтез простагландинов и простаглицлина, поэтому не оказывают прямого протромботического и прогипертензивного действия [46]. Напротив, на фоне приема опиоидов отмечается умеренное снижение АД. Например, метаанализ трех сравнительных РКИ тапентадола и оксикодона у больных ОА и АГ ($n=1646$) показал суммарное снижение АД у принимавших эти препараты на 2,7 и 3,7 мм рт. ст. соответственно [47].

В противоположность НПВП опиоиды не способствуют развитию эрозивно-язвенных изменений слизистой обо-

лочек ЖКТ. В недавно опубликованном метаанализе 13 РКИ тапентадола не было отмечено эпизодов кровотечений и перфораций ЖКТ и случаев гибели больных, связанных с данным осложнением [48]. А. Lanas и соавт. [49] оценили влияние ряда анальгетиков на развитие ЖКТ-кровотечений у 1122 пациентов (контрольную группу составил 2231 пациент соответствующего возраста и пола). Было показано, что трамадол не повышал риск ЖКТ-кровотечений (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,27–2,14).

Важно отметить, что, согласно утвержденной Минздравом России инструкции по применению трамадола и тапентадола, кардиоваскулярные заболевания и наличие эрозивно-язвенных изменений ЖКТ не относятся к числу противопоказаний для использования этих лекарств [50, 51]. Это дает формальную возможность назначать опиоиды пациентам с высоким риском лекарственных осложнений, когда применение НПВП не показано. Правда, мы не встретили специальных исследований, в которых изучалась безопасность опиоидов в таких клинических ситуациях [52, 53].

Более того, данные ряда РКИ и популяционных исследований наглядно демонстрируют, что частота НР при использовании опиоидов достаточно велика и по многим параметрам выше, чем при применении НПВП. Причем речь идет не о класс-специфичных для опиоидов НР, таких как запор, тошнота, нарушение сна, слабость, головокружение и т. д., а о потенциально угрожающих жизни осложнениях, прежде всего со стороны ССС.

В этом отношении весьма показательна работа D.H. Solomon и соавт. [54], которые проанализировали частоту НР в трех группах больных (каждая по 4280 человек), сходных по возрасту, полу, основным диагнозам (преимущественно ОА) и коморбидной патологии, получавших неселективные ЦОГ2-ингибиторы (н-НПВП), коксибы и опиоиды. В итоге частота ИМ составила в этих группах (на 1000 пациентов-лет) 14, 20 и 29; инсульта — 22, 21 и 18; сердечной недостаточности — 30, 34 и 45; ЖКТ-кровотечений из верхних отделов ЖКТ — 14; 7 и 14, из нижних отделов ЖКТ — 9, 5 и 8; ОПН — 5, 39 и 63 случая соответственно. Как видно, по многим параметрам опиоиды оказались более опасны, чем н-НПВП и коксибы. При этом показатель летальных исходов от любых причин при использовании н-НПВП, коксибов и опиоидов составил 48, 47 и 75 случаев на 1000 пациентов-лет соответственно.

Серьезный риск осложнений, связанных с приемом опиоидов, подтверждает работа C. Zeng и соавт. [55]. Авторы провели анализ смертности от всех причин в группах больных ОА, наблюдавшихся с 2000 по 2015 г. и принимавших опиоиды — трамадол ($n=44451$) и кодеин ($n=16922$), а также НПВП — напроксен ($n=12397$), диклофенак ($n=6512$), целекоксиб ($n=5674$) и эторикоксиб ($n=2946$). Суммарно летальность (на 100 пациентов-лет) в группе трамадола не отличалась от таковой в группе кодеина (соотношение случаев, СС составило 0,94; 95% ДИ 0,83–1,05), но была значительно выше в группах указанных выше четырех НПВП: 1,71 (95% ДИ 1,41–2,07); 1,88 (95% ДИ 1,51–2,35); 1,70 (95% ДИ 1,33–2,17) и 2,04 (95% ДИ 1,37–3,03) соответственно.

Причина повышения риска кардиоваскулярных осложнений у лиц, длительно принимающих опиоиды, до конца неясна. Обсуждаются негативное действие гипотонии, возможность возникновения нарушения сердечного ритма, влияние на серотонинергическую систему (трамадол и та-

пентадол обладают способностью селективно ингибировать обратный захват серотонина). Нельзя исключить плохо контролируемый и не всегда учитываемый прием дополнительных анальгетиков «по требованию» — в основном тех же НПВП, приобретаемых без рецепта [54, 56–58].

Прием опиоидов достоверно увеличивает риск падений, что может быть серьезной проблемой для пожилых пациентов с остеопорозом из-за опасности переломов. Для изучения данного вопроса L.J. Seppala и соавт. [59] провели метаанализ 281 РКИ. Вероятность падения у пациентов, получавших опиоиды, оказалась существенно выше, чем у принимавших НПВП: взвешенное ОШ для этих препаратов составило 1,60 (95% ДИ 1,35–1,91) и 1,09 (95% ДИ 0,96–1,23) соответственно.

Следует также отметить, что нарушение моторики ЖКТ, вызванное приемом опиоидов, не только приводит к дискомфорту и ухудшению качества жизни, но и может ассоциироваться с развитием опасных осложнений. В частности, хорошо известна взаимосвязь запора и развития дивертикулита. Это хорошо иллюстрирует систематический обзор и метаанализ 23 работ, в которых изучался риск развития осложнений дивертикулов толстой кишки на фоне использования различных препаратов: показано значимое негативное влияние опиоидов на возникновение перфораций и связанных с ними абсцессов толстой кишки (ОШ 2,52) [60].

Таким образом, у пациентов с коморбидностью опиоиды могут рассматриваться в качестве альтернативы НПВП при неэффективности последних или при наличии явных противопоказаний для их назначения со стороны ССС и ЖКТ. Тем не менее опиоиды следует использовать с осторожностью, строго соблюдая правила их назначения (избегая нецелевого применения) и тщательно контролируя возможные НР, в том числе формирование лекарственной зависимости.

НПВП

НПВП — селективные и неселективные ингибиторы ЦОГ2 — остаются основным классом анальгетиков для контроля боли при наиболее распространенных заболеваниях суставов и позвоночника [2]. НПВП по обезболивающему и противовоспалительному потенциалу не уступают опиоидным анальгетикам и существенно превосходят ПАР; длительное применение НПВП замедляет прогрессирование поражения аксиального скелета, что определило их место как средства «первой линии» для лечения СпА [2]. Однако НПВП способны вызывать широкий спектр НР, прежде всего со стороны ЖКТ, ССС и почек, в том числе представляющих серьезную угрозу для здоровья и жизни пациентов. Поэтому вопрос о применении НПВП у лиц с коморбидной патологией (которая, как отмечено выше, существенно повышает риск лекарственных осложнений) является актуальным [56, 61].

В отличие от ПАР и опиоидов, оценка риска использования НПВП при коморбидных заболеваниях проводилась в серии длительных масштабных РКИ. В ряде работ сравнительная безопасность различных НПВП изучалась в группах больных, многие из которых имели коморбидные заболевания, что позволяло провести субгрупповой анализ частоты НР при наличии тех или иных факторов риска. Так, в исследовании MEDAL 34 700 пациентов (преимущественно с ОА) в течение как минимум 18 мес получали эторикоксиб 60 и

90 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. У пациентов определялся серьезный коморбидный фон: около 41% составляли лица старше 65 лет, 38% имели ≥ 2 стандартных фактора риска сердечно-сосудистых осложнений, примерно 47% больных страдали АГ, около 10% — язвенной болезнью желудка и/или ДПК и СД 2-го типа, около 30% получали низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (НДА). Эти данные наглядно показали, что наличие коморбидных заболеваний ассоциировалось со значительным повышением частоты осложнений со стороны ЖКТ и ССС [62–64].

Опубликованы также исследования, в которых риск НР при использовании НПВП изучался в специально подобранных группах пациентов с коморбидными заболеваниями и/или серьезными факторами риска лекарственных осложнений. К таким работам относятся 6-месячное РКИ CONDOR [65] — сравнение целекоксиба 400 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут в комбинации с омепразолом у 4481 больного с высоким ЖКТ-риском и 20-месячное РКИ PRECISION [66] — сравнение целекоксиба 200–400 мг/сут, напроксена 750–1000 мг/сут и ибупрофена 1800–2400 мг/сут у 24 081 больного с высоким кардиоваскулярным риском. Оба исследования показали лучшую переносимость коксиба: частота ЖКТ-осложнений при использовании этого препарата была достоверно ниже, чем на фоне приема н-НПВП, а кардиоваскулярных осложнений — не выше, чем при применении препаратов контроля.

Тем не менее, ориентируясь на данные большого числа РКИ и популяционных исследований, следует заключить, что коморбидная патология существенно повышает риск развития НР при использовании любых НПВП, в том числе целекоксиба. При серьезных кардиоваскулярных заболеваниях (клинически выраженная ИБС, перенесенные тромбозомболические осложнения, тяжелая степень сердечной недостаточности и др.) вероятность развития угрожающих жизни НР на фоне приема НПВП представляется настолько высокой, что заставляет существенно ограничить назначение этих препаратов или полностью отказаться от них. Данное положение четко обозначено в междисциплинарных рекомендациях по рациональному применению НПВП, опубликованных в 2018 г. [67].

НПВП могут вызывать осложнения со стороны почек, такие как мембранозная нефропатия, интерстициальный нефрит с нефротическим синдромом, острый папиллярный некроз, ОПН и прогрессирование ХБП [67, 68]. X. Zhang и соавт. [69] провели метаанализ 10 популяционных исследований, в которых оценивали риск ОПН у лиц, принимавших НПВП. Суммарно риск данного осложнения (ОШ) составил 1,73 (95% ДИ 1,44–2,07). Повышение частоты ОПН на фоне использования НПВП демонстрирует работа британских ученых, оценивших ее причины у 386 916 жителей (ОР 3,2; 95% ДИ 1,8–5,8) [70]. Важно отметить, что ОПН редко развивается у лиц без серьезной коморбидной патологии. Основными факторами, которые ассоциируются с возникновением этого осложнения на фоне приема НПВП, являются АГ, гиповолемия, хроническая сердечная недостаточность, ХБП и прием ряда препаратов (диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антибиотики из группы аминогликозидов и др.) [67, 68, 70, 71].

Длительное лечение НПВП может способствовать прогрессированию ХБП. По данным национального популяционного исследования (n=31 976), прием НПВП более

90 дней ассоциировался с повышением в 1,32 раза риска прогрессирования ХБП [72]. В то же время негативное влияние НПВП на функцию почек не было подтверждено в ходе длительного проспективного наблюдения, включавшего 4101 больного РА. У пациентов с компенсированной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации, СКФ >30 мл/мин) на фоне приема НПВП снижение СКФ составило – 0,87 мл/мин в год (95% ДИ от -1,15 до -0,59). Этот показатель не отличался от динамики СКФ у лиц, не получавших НПВП: -0,67 мл/мин в год (95% ДИ от -1,26 до -0,09; $p=0,63$) [73].

Влияние НПВП на развитие ХБП изучалось в систематическом обзоре и метаанализе 7 популяционных исследований. Критерием прогрессирования ХБП было снижение СКФ на 15 мл/мин и более. Было показано, что в целом регулярный прием НПВП не повышал вероятности этого осложнения (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,86–1,07). Вместе с тем применение высоких доз НПВП ассоциировалось с умеренным риском прогрессирования ХБП (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,06–1,5) [74].

Мы не встретили РКИ с соответствующим дизайном, посвященных безопасности НПВП у лиц с уже имевшейся ХБП. В то же время данные РКИ, в которых исследуемую группу составляли лица с серьезным коморбидным фоном, указывают на относительно низкую частоту ренальных осложнений, таких как отеки, повышение АД и значимое снижение СКФ, на фоне длительного приема НПВП. По данным упомянутого выше 18-месячного РКИ MEDAL ($n=34\ 700$), нарушение функции почек привело к прерыванию терапии у 0,4–2,3% больных, получавших эторикоксиб 90 и 60 мг/сут, и 0,4–1,0% пациентов, принимавших диклофенак 150 мг/сут [62]. В 20-месячном РКИ PRECISION ($n=24\ 081$) признаки нефропатии были отмечены на фоне приема цефекоксиба у 0,7%, напроксена у 0,9%, ибупрофена у 1,1% больных [66].

Представленные данные определяют необходимость осторожного назначения любых НПВП у пациентов с коморбидной патологией почек. Представляется важным проводить регулярный контроль СКФ при длительном применении этих препаратов, использовать меньшие дозы НПВП при наличии признаков ХБП III стадии и избегать их назначения при ХБП IV стадии и выше (СКФ ≤ 30 мл/мин) [67].

Несмотря на высокую вероятность развития НР, врачи вынуждены активно использовать НПВП у пациентов с различными, в том числе множественными, коморбидными заболеваниями. Ведь НПВП – действенное и удобное средство контроля острой и хронической боли. Например, в представленных выше рекомендациях ESCEO хотя и упоминается о серьезном риске осложнений, связанных с НПВП, рекомендуется назначать эти препараты при недостаточном эффекте других средств: «...рабочая группа ESCEO дает четкие рекомендации использовать пероральные НПВП (селективные или неселективные) в качестве терапии 2-го этапа, если их применяют только периодически или более длительными циклами; использование пероральных НПВП должно основываться на профиле риска пациента» [18].

Взвешенный подход при назначении НПВП предполагает выбор лекарств с наиболее благоприятным профилем безопасности, особенно у пациентов с РЗ и умеренно выраженным риском НР, которым в основном и назначают этот

класс анальгетиков. Среди последних следует выделить ацеклофенак (Аэртал®), отмеченный в Российских рекомендациях по рациональному использованию НПВП как препарат с относительно низким риском ЖКТ-осложнений [67].

Ацеклофенак давно и широко используется во многих странах как надежное, эффективное и достаточно безопасное обезболивающее и противовоспалительное средство [75]. Преимущества ацеклофенака подтверждает, в частности, метаанализ 13 РКИ ($n=3574$), проведенный М. Dooley и соавт. [76], а также серия наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований ($n=142\ 746$), в которых этот препарат использовался при различных РЗ. Применение ацеклофенака эффективно устраняло боль, признаки воспаления и способствовало улучшению функции суставов и позвоночника. По терапевтическому потенциалу ацеклофенак не уступал другим широко используемым НПВП (диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, индометацин и напроксен) или превосходил их. При этом число НР, особенно со стороны ЖКТ, на фоне приема ацеклофенака было достоверно меньшим по сравнению с таковым при использовании других НПВП.

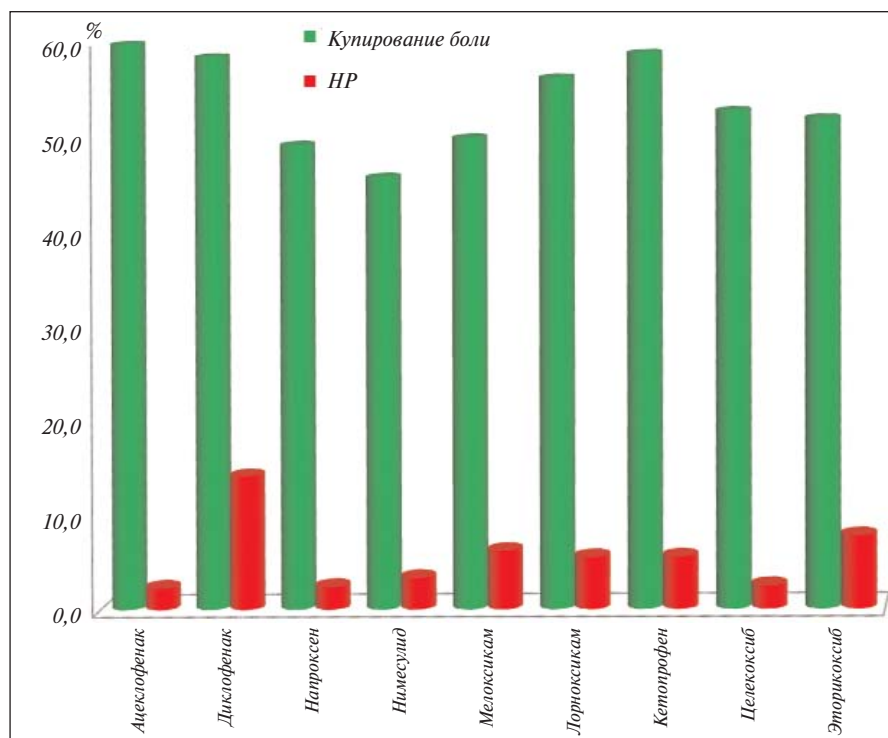
Р.В. Patel и Т.К. Patel [77] провели метаанализ 9 РКИ (от 6 до 12 нед, $n=2422$), в которых ацеклофенак 200 мг/сут сравнивался с диклофенаком 150 мг, напроксеном 1000 мг, пироксикамом 20 мг и парацетамолом 3 г/сут при лечении ОА. Согласно полученным данным, уменьшение интенсивности боли на фоне приема ацеклофенака оказалось несколько большим, чем при использовании других НПВП: суммарно на 0,75 см по визуальной аналоговой шкале 10 см; стандартизированное отличие средних составило -0,30 (95% ДИ от -0,62 до -0,01). Важно отметить, что суммарное количество НР со стороны ЖКТ у пациентов, получавших ацеклофенак, было достоверно меньше, чем у принимавших другие НПВП: 21,9 и 33,2% соответственно (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,57–0,83).

С 2005 г. в Российской Федерации проведено 14 национальных клинических исследований ($n=4096$), в которых изучались эффективность и безопасность ацеклофенака. Полученные данные подтвердили хорошее анальгетическое действие препарата: на фоне лечения интенсивность боли снизилась в среднем на $52,9 \pm 15,9\%$; при этом число НР было низким – суммарно всего 3% [78].

Недавно были опубликованы результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ), в котором оценивались эффективность и число НР при использовании различных НПВП в реальной клинической практике [16]. Характеристика исследуемой группы была представлена выше. Результаты лечения изучали через 2 нед после начала приема НПВП. Большинство пациентов получали ацеклофенак (Аэртал®) – 54,9%, а также диклофенак – 2,0%, кетопрофен – 1,9%, лорноксикам – 2,2%, мелоксикам – 13,7%, напроксен – 2,1%, нимесулид – 5,8%, цефекоксиб – 5,9%, эторикоксиб – 7,1% и другие НПВП – 4,4%. Кроме НПВП, 56,2% пациентов использовали миорелаксанты (в основном толперизон – 74,7%), пероральные и инъекционные формы витаминов группы В (10,4%), ингибиторы протонной помпы (42,8%).

Согласно полученным данным, ацеклофенак (Аэртал®) не уступал по эффективности и безопасности другим НПВП или превосходил их. Так, число пациентов с полным

ОБЗОРЫ



Результаты исследования НОТА (n=3604): число больных с полным купированием боли и число НР на фоне 2-недельного приема различных НПВП при ОА и НБС [16]

или почти полным купированием боли на фоне приема этого препарата составило 59,9%, число больных с НР — лишь 2,3% (см. рисунок). Конечно, оценка данных открытых наблюдательных исследований должна проводиться с определенными ограничениями: их результаты обычно значительно более оптимистичны, чем результаты хорошо организованных двойных слепых РКИ. Тем не менее исследование НОТА может рассматриваться как еще одно подтверждение

хорошего терапевтического потенциала и переносимости ацеклофенака.

Заключение

Обезболивающая терапия — принципиально важный и во многих случаях абсолютно необходимый компонент комплексного лечения пациентов с РЗ. Однако лекарственные средства, используемые для контроля боли, потенциально небезопасны и могут вызывать серьезные НР. Эта проблема приобретает особое значение при анальгетической терапии у лиц с коморбидными заболеваниями, которые являются основными факторами риска лекарственных осложнений. Для НПВП, которые наиболее широко используются для обезболивания при РЗ, это заболевания ССС, ЖКТ и почек. При умеренном риске осложнений целесообразно назначать НПВП с хорошим профилем безопасности, такие как ацеклофенак. Наличие высокого риска осложнений со стороны ЖКТ и ССС требует осторожного, взвешенного использования НПВП на фоне медикаментозной профилактики НР. Основные положения по выбору НПВП

и мониторингу состояния пациентов в данной ситуации представлены в национальных рекомендациях по рациональному применению НПВП, разработанных в 2018 г. [67].

В ряде случаев ПАР и опиоиды могут стать альтернативой НПВП. ПАР назначают при слабой или умеренно выраженной боли, короткими курсами и в режиме «по требованию», опиоиды — при сильной боли, когда НПВП мало эффективны или противопоказаны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Галушко ЕА, Амирджанова ВН. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4):339-43. [Nasonov EL, Lila AM, Galushko EA, Amirdzhanova VN. Strategy for development of rheumatology: from scientific achievements to practical healthcare. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):339-43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-339-343
2. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.]
3. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362-5. [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
4. Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Дискуссионные проблемы фармакологического надзора. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):123-6. [Murav'ev YuV, Murav'eva LA. Debatable problems of pharmacovigilance. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):123-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-123-126
5. Муравьев ЮВ. Проблема неблагоприятных реакций на лекарственные препараты. Научно-практическая ревматология. 2010;48(3):13-4. [Murav'ev YuV. The problem of adverse reactions to drugs. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(3):13-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-437
6. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223. Epub 2013 Oct 4.
7. An J, Nyarko E, Hamad MA. Prevalence of comorbidities and their associations with health-related quality of life and healthcare expenditures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019 May 27. doi: 10.1007/s10067-019-04613-2. [Epub ahead of print]
8. Fernandez-Carballido C, Martin-Martinez MA, Garcia-Gomez C, et al. Impact of Comorbidity on Physical Function in Patients with Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis Attending Rheumatology Clinics. Results from the CARDiovascular in rheuMATology (CARMA) study. *Arthritis Care*

- Res (Hoboken)*. 2019 Apr 29. doi: 10.1002/acr.23910. [Epub ahead of print]
9. Zhao SS, Radner H, Siebert S, et al. Comorbidity burden in axial spondyloarthritis: a cluster analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Apr 9. pii: kez119. doi: 10.1093/rheumatology/kez119. [Epub ahead of print]
 10. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun 17. doi: 10.1002/acr.24008. [Epub ahead of print]
 11. Calders P, Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Jun;47(6):805-813. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016. Epub 2017 Oct 31.
 12. De Rooij M, van der Leeden M, Heymans MW, et al. Prognosis of Pain and Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Apr;68(4):481-92. doi: 10.1002/acr.22693.
 13. Clauw DJ, Essex MN, Pitman V, Jones KD. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. *Postgrad Med*. 2019 Apr;131(3):185-198. doi: 10.1080/00325481.2019.1574403. Epub 2019 Feb 11.
 14. Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):600-6. [Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the CIS population: preliminary data of the CORONA-2 epidemiological survey. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6): 600-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-600-606
 15. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Цурган АВ, Гонтаренко НА. Терапия острой/подострой скелетно-мышечной боли: результаты наблюдательного исследования АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Исползованием Системного Алгоритма). Терапевтический архив. 2017;(12):175-84. [Karateev AE, Alekseeva LI, Tsurgan AV, Gontarenko NA. Acute/subacute musculoskeletal pain therapy: results of ATUSA observational study (Analgesic Treatment Using a Systemic Algorithm). *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;(12):175-84. (In Russ.)].
 16. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС и др. Результаты российско-го многоцентрового исследования НОТА (НПВП для Обезболивания: Терапевтический Анализ). Терапевтический архив. 2018;(6):65-73. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, et al. The results of the Russian multicenter study NPTA (NSAIDs for Pain relief: a Therapeutic Analysis). *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;(6):65-73. (In Russ.)].
 17. Jozwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014 Jan-Feb;71(1):11-23.
 18. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr 30. pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. [Epub ahead of print]
 19. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1634-42. Epub 2007 Feb 26.
 20. Richette P, Latourte A, Frazier A. Safety and efficacy of paracetamol and NSAIDs in osteoarthritis: which drug to recommend? *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Aug;14(8):1259-68. doi: 10.1517/14740338.2015.1056776. Epub 2015 Jul 1.
 21. Richette P. How safe is acetaminophen in rheumatology? *Joint Bone Spine*. 2014 Jan;81(1):4-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.11.010. Epub 2013 Dec 31.
 22. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 25;2:CD013273. doi: 10.1002/14651858.CD013273.
 23. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, et al. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 7; (6):CD012230. doi: 10.1002/14651858.CD012230.
 24. De Abajo FJ, Gil MJ, Bryant V, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: a nested case-control study in a new general practice database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;69(3):691-701. doi: 10.1007/s00228-012-1386-3. Epub 2012 Sep 6.
 25. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001 Sep;12(5):570-6.
 26. McIntosh JH, Fung CS, Berry G, Piper DW. Smoking, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen in gastric ulcer. A study of associations and of the effects of previous diagnosis on exposure patterns. *Am J Epidemiol*. 1988 Oct;128(4): 761-70.
 27. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, et al. Long-term adverse effects of paracetamol — a review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Oct;84(10):2218-2230. doi: 10.1111/bcp.13656. Epub 2018 Jul 20.
 28. Roberto G, Simonetti M, Piccinni C, et al. Risk of Acute Cerebrovascular and Cardiovascular Events Among Users of Acetaminophen or an Acetaminophen-Codeine Combination in a Cohort of Patients with Osteoarthritis: A Nested Case-Control Study. *Pharmacotherapy*. 2015 Oct;35(10): 899-909. doi: 10.1002/phar.1646.
 29. Pontes C, Marsal JR, Elorza JM, et al. Analgesic Use and Risk for Acute Coronary Events in Patients With Osteoarthritis: A Population-based, Nested Case-control Study. *Clin Ther*. 2018 Feb;40(2):270-283. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.12.011. Epub 2018 Feb 3.
 30. Girard P, Sourdret S, Cantet C, et al. Acetaminophen Safety: Risk of Mortality and Cardiovascular Events in Nursing Home Residents, a Prospective Study. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Jun;67(6):1240-1247. doi: 10.1111/jgs.15861. Epub 2019 Mar 26.
 31. Chung YT, Chou CY, Tsai WC, et al. Acetaminophen Poisoning May Increase Coronary Artery Disease Risk: A Nationwide Cohort Study. *Cardiovasc Toxicol*. 2018 Aug;18(4):386-391. doi: 10.1007/s12012-017-9442-y.
 32. Stollings JL, Wheeler AP, Rice TW. Incidence and characterization of acute kidney injury after acetaminophen overdose. *J Crit Care*. 2016 Oct;35:191-4. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.06.004. Epub 2016 Jun 21.
 33. Chen YG, Lin CL, Dai MS, et al. Risk of Acute Kidney Injury and Long-Term Outcome in Patients With Acetaminophen Intoxication: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(46):e2040. doi: 10.1097/MD.0000000000002040.
 34. Graham GG, Graham RI, Day RO. Comparative analgesia, cardiovascular and renal effects of celecoxib, rofecoxib and acetaminophen (paracetamol). *Curr Pharm Des*. 2002;8(12):1063-75.
 35. Hiragi S, Yamada H, Tsukamoto T, et al. Acetaminophen administration and the risk of acute kidney injury: a self-controlled case series study. *Clin Epidemiol*. 2018 Mar 6;10: 265-276. doi: 10.2147/CLEP.S158110. eCollection 2018.
 36. Montrief T, Koefman A, Long B. Acute liver failure: A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med*. 2019 Feb;37(2):329-337. doi: 10.1016/j.ajem.2018.10.032. Epub 2018 Oct 22.
 37. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis*. 2018 May;22(2):325-346. doi: 10.1016/j.cld.2018.01.007. Epub 2018 Feb 9.
 38. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure.

- Hepatology*. 1995 Sep;22(3):767-73.
39. Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Apr;49(4):291-301.
 40. Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, et al. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2001 Oct 8;161(18):2247-52.
 41. Dart RC, Green JL, Kuffner EK, et al. The effects of paracetamol (acetaminophen) on hepatic tests in patients who chronically abuse alcohol - a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Aug;32(3):478-86. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04364.x. Epub 2010 May 20.
 42. Andreu V, Gomez-Angelats E, Bruguera M, Rodes J. Severe hepatitis from therapeutic doses of paracetamol in an alcoholic patient. *Gastroenterol Hepatol*. 1999 May;22(5):235-7.
 43. Mofredj A, Cadranet JF, Darchy B, et al. Hepatotoxicity caused by therapeutic doses of paracetamol in alcoholics. Report of 2 cases of fatal hepatitis in cirrhosis. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999 Oct;150(6):507-11.
 44. Hyvernat H, Vandenbos F, Anty R, et al. Fulminant hepatitis after a therapeutic dose of acetaminophen in a chronic alcoholic patient. *Rev Med Interne*. 2004 Mar;25(3):251-2.
 45. Jamison RN, Mao J. Opioid Analgesics. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jul;90(7):957-68. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.04.010.
 46. Rawal H, Patel BM. Opioids in Cardiovascular Disease: Therapeutic Options. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018 Jul;23(4):279-291. doi: 10.1177/1074248418757009. Epub 2018 Mar 11.
 47. Biondi DM, Xiang J, Etropolski M, Moskovitz B. Evaluation of blood pressure and heart rate in patients with hypertension who received tapentadol extended release for chronic pain: a post hoc, pooled data analysis. *Clin Drug Investig*. 2014 Aug;34(8):565-76. doi: 10.1007/s40261-014-0209-y.
 48. Channell JS, Schug S. Toxicity of tapentadol: a systematic review. *Pain Manag*. 2018 Sep 1;8(5):327-339. doi: 10.2217/pmt-2018-0027. Epub 2018 Aug 6.
 49. Lanas A, Serrano P, Bajador E, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Feb;15(2):173-8.
 50. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6578.htm#protivopokazaniya
 51. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1288.htm#protivopokazaniya
 52. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, et al. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD008951. doi: 10.1002/14651858.CD008951.pub2.
 53. Marks JL, van der Heijde DM, Colebatch AN, et al. Pain pharmacotherapy in patients with inflammatory arthritis and concurrent cardiovascular or renal disease: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Sep;90:81-4. doi: 10.3899/jrheum.120347.
 54. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, et al. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med*. 2010 Dec 13;170(22):1968-76. doi: 10.1001/archinternmed.2010.391.
 55. Zeng C, Dubreuil M, LaRochelle MR, et al. Association of Tramadol With All-Cause Mortality Among Patients With Osteoarthritis. *JAMA*. 2019 Mar 12;321(10):969-982. doi: 10.1001/jama.2019.1347.
 56. Schwan J, Sclafani J, Tawfik. Chronic Pain Management in the Elderly. *Anesthesiol Clin*. 2019 Sep;37(3):547-560. doi: 10.1016/j.ancclin.2019.04.012. Epub 2019 Jun 18.
 57. Behzadi M, Joukar S, Beik A. Opioids and Cardiac Arrhythmia: A Literature Review. *Med Princ Pract*. 2018;27(5):401-414. doi: 10.1159/000492616. Epub 2018 Aug 2.
 58. Bruun SB, Petersen I, Kristensen NR, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and mortality, postoperative complications, and quality of care in hip fracture patients: a Danish nationwide cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018 Aug 27;10:1053-1071. doi: 10.2147/CLEPS166309. eCollection 2018.
 59. Seppala LJ, van de Glind EMM, Daams JG, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. III. Others. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Apr;19(4):372.e1-372.e8. doi: 10.1016/j.jamda.2017.12.099. Epub 2018 Mar 2.
 60. Kvasnovsky CL, Papagrigroriadis S, Bjarnason I. Increased diverticular complications with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other medications: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2014 Jun;16(6):O189-96. doi: 10.1111/codi.12516.
 61. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1.
 62. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549):1771-81.
 63. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007 Feb 10;369(9560):465-73.
 64. Krum H, Curtis SP, Kaur A, et al. Baseline factors associated with congestive heart failure in patients receiving etoricoxib or diclofenac: multivariate analysis of the MEDAL program. *Eur J Heart Fail*. 2009 Jun;11(6):542-50. doi: 10.1093/eurjhf/hfp054. Epub 2009 Apr 19.
 65. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010 Jul 17;376(9736):173-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3. Epub 2010 Jun 16.
 66. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593. Epub 2016 Nov 13.
 67. 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(Suppl. 1):1-29. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
 68. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 Nov;8(6):669-81. doi: 10.1517/14740330903311023
 69. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017 Aug 1;18(1):256. doi: 10.1186/s12882-017-0673-8
 70. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2005 Mar;45(3):531-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.12.005
 71. Lipworth L, Abdel-Kader K, Morse J, et al. High prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug use among acute kidney injury survivors in the southern community cohort study. *BMC Nephrol*. 2016 Nov 24;17(1):189. doi: 10.1186/s12882-016-0411-7
 72. Hsu CC, Wang H, Hsu YH, et al. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):524-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.114.05105. Epub 2015 Jul 13.
 73. Müller B, Pruijm M, Adler S, et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid

О Б З О Р Ы

- arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):718-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078. Epub 2013 Dec 19.
74. Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract*. 2013 Jun;30(3):247-55. doi: 10.1093/fampra/cms086. Epub 2013 Jan 8.
75. Иголкина ЕВ, Чичасова НВ, Имамединова ГР. Ацеклофенак в лечении патологии опорно-двигательного аппарата. Современная ревматология. 2017;11(3): 99-105. [Igolkina EV, Chichasova NV, Imametdinova GR. Aceclofenac in the treatment of diseases of the locomotor apparatus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):99-105. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-99-105
76. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351-78. doi: 10.2165/00003495-200161090-00012
77. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
78. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. Современная ревматология. 2017;11(4):89-94. [Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian studies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94

Поступила 7.08.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Гедеон Рихтер Фарма». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Озонотерапия – недооцененные возможности в лечении заболеваний крупных суставов

Торгашин А.Н.¹, Родионова С.С.¹, Торгашина А.В.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹127299, Москва, ул. Приорова 10; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Остеоартрит (ОА) и другие заболевания крупных суставов остаются нерешенной проблемой современной ортопедии и ревматологии. Использование внутрисуставных инъекций различных препаратов, в том числе гиалуроновой кислоты, широко распространено как в нашей стране, так и за рубежом, однако эффективность лечения не всегда достаточна, несмотря на его высокую стоимость. Одним из результативных и недорогих методов лечения ОА является внутрисуставная озонотерапия, получившая в последнее время широкое распространение. Способность озона подавлять воспаление в суставе, улучшить кровоснабжение, в том числе субхондральной кости, и уменьшать боль считается основным достоинством этого метода. Безопасность и незначительный риск неблагоприятных реакций позволяют использовать его у широкого круга пациентов.

Ключевые слова: остеоартрит; внутрисуставные инъекции; озонотерапия.

Контакты: Александр Николаевич Торгашин; dr.torgashin@gmail.com

Для ссылки: Торгашин АН, Родионова СС, Торгашина АВ. Озонотерапия — недооцененные возможности в лечении заболеваний крупных суставов. Современная ревматология. 2019;13(3):126–129.

Ozone therapy: underestimated opportunities in the treatment of large joint diseases

Torgashin A.N.¹, Rodionova S.S.¹, Torgashina A.V.²

¹N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹10, Priorov St., Moscow 127299; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Osteoarthritis (OA) and other large joint diseases remain an unsolved problem of modern orthopedics and rheumatology. The use of intra-articular injections of various drugs, including hyaluronic acid, is widespread in both our and foreign countries; however, the efficiency of treatment is not always sufficient, despite its high cost. One of the most effective and inexpensive methods for treating OA is intra-articular ozone therapy that has recently become widespread. The ability of ozone to suppress joint inflammation, to improve blood supply, including that to the subchondral bone, and to reduce pain is considered to be the main advantages of this method. The safety and low risk of adverse reactions allow ozone to be used in a wide range of patients.

Keywords: osteoarthritis; intra-articular injections; ozone therapy.

Contact: Aleksandr Nikolaevich Torgashin; dr.torgashin@gmail.com

For reference: Torgashin AN, Rodionova SS, Torgashina AV. Ozone therapy: underestimated opportunities in the treatment of large joint diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(3):126–129.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-126-129

Применение медицинского озона при острых и хронических заболеваниях суставов основано на его свойствах быстро купировать боль и улучшать подвижность. Распространению метода способствовало и отсутствие у озона неблагоприятных реакций [1]. Являясь в больших концентрациях токсичным газом, в малых дозах озон обладает уникальным лечебным действием. Впервые подобное двойное свойство озона отметил М. Goldman в работе, опубликованной в 1996 г. [2].

Возросший в последнее десятилетие интерес к применению инъекций озона для лечения остеоартрита (ОА) обусловлен появлением новых данных о механизмах его действия. Озон как сильный окислитель проявляет основное биологическое свойство через образование активных форм

кислорода (АФК) [3]. Казалось бы, из-за наличия воспалительного фона в области сустава с повышением уровня провоспалительных цитокинов и активности циклооксигеназ, чрезмерной продукцией АФК в результате хронического окислительного стресса дополнительное введение озона как генератора свободных радикалов не только нецелесообразно, но и даже вредно [4, 5].

Однако, вопреки такому мнению, его положительный эффект при лечении ОА крупных суставов уже продемонстрирован во многих клинических исследованиях [6, 7]. Этот эффект связывают с резким краткосрочным повышением содержания АФК в зоне введения, запускающим череду последовательных изменений.

Во-первых, образование АФК и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6–8] усиливает кровоснабжение сустава [9] и, как следствие, улучшает трофику, в том числе субхондральной кости, состояние которой играет основную роль в развитии нетравматического ОА. Это происходит за счет контакта эндотелия сосудов со следами ПОЛ и значительного увеличения количества оксида азота (NO), оказывающего вазодилатирующее действие [10, 11]. Вместе с тем озон одновременно дополнительно блокирует фермент фосфодиэстеразу, что усиливает вазодилатирующее влияние NO [12]. Учитывая, что NO имеет очень короткий период полураспада (2 мс), локальное использование озона для улучшения кровоснабжения считается наиболее эффективным [13, 14].

Во-вторых, АФК и ПОЛ ингибируют высвобождение протеолитических ферментов и цитокинов, индуцируют экспрессию генов, кодирующих ферменты антиоксидантной защиты клеток [15, 16], что, по мнению исследователей [17], стимулирует пролиферацию остеобластов и хондроцитов и положительно влияет на синтез костного матрикса и гиалинового хряща.

Эффект введения озона зависит от его концентрации. В период «терапевтического окна» она составляет 10–80 мкг/мл [18]. Доза <10 мкг/мл считается неэффективной, так как эффект озона подавляется системой антиоксидантов [19]. По некоторым данным [20], оптимальной является концентрация 20 мкг/мл.

В одном из недавних исследований, включавшем 98 пациентов с ОА коленного сустава, которым проводили внутрисуставное введение озона в дозе 20 мкг/мл раз в неделю в течение 8 нед, показано значительное преимущество инъекций озона перед плацебо в отношении динамики боли, функции сустава и качества жизни пациентов [21].

Безопасность внутрисуставного введения озона была подтверждена у 84 пациентов в рандомизированном исследовании M. Invernizzi и соавт. [22]: наблюдалось уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и опроснику WOMAC. Fernandez-Cuadros M.E. и соавт. [23] после введения озона больным ОА коленных суставов отметили у них уменьшение боли, улучшение функционального статуса и качества жизни.

Хотя «терапевтическое окно» не исключает возможности использования озона в концентрации 80 мкг/мл, H. Chen и соавт. [24] установили, что доза >50 мкг/мл может быть токсичной и приводить к обострению артрита.

Учитывая способность озона снижать активность воспаления и выраженность синовита в суставе, в ряде случаев его рассматривают как альтернативу локальной терапии глюкокортикоидами (ГК).

В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали эффективность введения озона в сочетании с ГК и без ГК у пациентов с нетравматическим ОА, через 1 мес после окончания лечения не выявлено статистически значимой разницы между группами. Лишь через 6 мес в группе, получавшей ГК, выраженность боли была несколько меньше [25]. При этом в другом исследовании (62 пациента) озон не только не уступал ГК по влиянию на боль и выраженность воспаления в суставе, но и показал преимущество перед ГК в долгосрочной перспективе. Более значительное уменьшение боли по ВАШ и WOMAC при использовании озона было отмечено уже спустя 3 мес. При этом у всех па-

циентов по данным УЗИ произошло достоверное уменьшение выраженности синовита [26].

В эксперименте озон использовался и для лечения хронического артрита. При введении озона в суставы крыс отмечались снижение уровня цитокинов и фактора некроза опухоли α в синовиальной жидкости [24, 27], а также повышение содержания Nrf2, что может уменьшать прогрессирование эрозивных изменений за счет подавления сигнального пути NF- κ B [18, 28]. По мнению J.D. Vaillant и соавт. [27], внутрисуставное введение озона в концентрации 20 мкг/мл способствует уменьшению активности хронического артрита.

В лечении ОА широкое распространение получили препараты гиалуроновой кислоты (ГнК). Несмотря на значительную стоимость, они не всегда дают желаемый эффект, что может быть связано с высоким содержанием гиалуронидазы в синовиальной жидкости пораженного сустава. При сравнении результатов введения в сустав ГнК и инъекций озонотоксической смеси в обеих группах отмечалось снижение интенсивности боли [29]. В то же время комбинация озонотоксической смеси с препаратами ГнК имела достоверное преимущество по сравнению с монотерапией гиалуронатами и озоном [30]. Авторы связывают усиление действия ГнК при комбинированной терапии со способностью озона инактивировать фермент гиалуронидазу. Разрушая в нем связи S-S, озон тем самым дольше сохраняет ГнК в суставе.

Не меньшую популярность в лечении ранних стадий ОА приобретает использование обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП). Способность АФК вызывать активацию тромбоцитов [31, 32] послужила основанием для предположения о возможности повышения эффекта ОТП при ее комбинации с озонотоксической смесью [33]. Об успешном применении подобной терапии, когда эффект сохранялся в течение года, сообщали T.M. Duymus и соавт. [34].

Дальнейшие клинические исследования, в которых комбинация ОТП с озонотоксической смесью давала лучший результат, чем монотерапия, еще раз подтвердили полученные ранее данные [35]. Снижение интенсивности боли отмечалось уже в ближайший период после инъекции. Анальгетический эффект озона связывают с блокированием фермента фосфодиэстеразы A2 [36], а биологический — с увеличением концентрации тромбоцитарного фактора роста β под влиянием озона [33].

При сравнении эффективности внутрисуставного введения ОТП, гиалуронатов и озона оказалось, что спустя 1 мес после лечения результаты были схожими, и это лишь раз подтвердило не только безопасность, но и эффективность внутрисуставной озонотерапии [34].

Еще одним направлением использования озона является постартроскопический болевой синдром, связанный с хондромалией и ОА. В исследовании X. Wang и соавт. [37] в группе, получавшей озонотерапию, через год после артроскопии клинический результат оказался лучше, что позволило рекомендовать такое лечение в послеоперационном периоде.

Одними из первых в России метод внутрисуставного введения озонотоксической смеси, в том числе после артроскопии, стали применять в отделении спортивной и балетной травмы ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова» (ЦИТО) как наиболее безопасный способ лечения ОА и хондромалии у спортсменов с повышенными нагрузками на суставы [20]. Данный метод, обла-

ОБЗОРЫ

дая высокой эффективностью, не является допингом, что особенно важно в спортивной медицине. Сегодня он успешно используется в амбулаторно-поликлинической практике ЦИТО у пациентов с различной патологией крупных суставов, проводится более 5 тыс. манипуляций в год.

Таким образом, внутрисуставная озонотерапия является безопасным и эффективным методом лечения ОА крупных суставов разного генеза.

До настоящего времени не существует единого протокола озонотерапии при ОА [6, 8, 38]. В клинической практике озон вводится в полость сустава по 10–40 мл в концентрации от 10 до 20 мкг/мл 2–3 раза в неделю, выполняется 5 инъекций на курс. Ежегодно можно проводить 1–2 курса.

Основными эффектами озона принято считать уменьшение выраженности боли и воспаления, улучшение трофики субхондральной кости и гиалинового хряща, восстановление функции сустава и увеличение объема движений [6–8]. При соблюдении технологии использования озон не вызывает неблагоприятных реакций. Его концентрация должна быть достаточной для индукции кратковременного окислительного стресса. При этом очень низкая и высокая дозы могут быть либо неэффективными, либо токсичными. В большинстве исследований оптимальной концентрацией озона для внутрисуставного введения было 20 мкг/мл. Внутрисуставные инъекции озона являются не только эффективной, но и недорогой, доступной процедурой для лечения ОА.

ЛИТЕРАТУРА

- Siemens CH. Ozon-Anwendung bei akuten und chronischen Gelenkerkrankungen. In: Beck EG, Viebahn-Hansler R, editors. *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie.* Landsberg: Ecomed; 1995. V-9.2 1-V-9.2 14.
- Goldman M. Cancer risk of low-level exposure. *Science*. 1996 Mar 29;271(5257):1821–2. doi: 10.1126/science.271.5257.1821.
- Bocci V. Ozone as Janus: This controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm*. 2004 Feb;13(1):3–11. doi: 10.1080/0962935062000197083.
- Bayram H, Sapsford RJ, Abdelaziz MM, Khair OA. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the release of proinflammatory mediators from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients in vitro. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Feb;107(2):287–94. doi: 10.1067/mai.2001.111141.
- Lippman M. Health effects of ozone, a critical review. *JAPCA*. 1989 May;39(5):672–95.
- Fernandez-Cuadros ME, Perez-Moro OS, Miron-Canelo JA. Could ozone be used as a feasible future treatment in osteoarthritis of the knee? *Diversity Equal Health Care*. 2016; 13(3):232–9.
- Swapan KM, Rajesh P, Pallab D, et al. Role of intra-articular ozone in osteoarthritis of knee for functional and symptomatic improvement. *Ind J Phys Med Rehabil*. 2011; 22:65–9.
- Borrelli E, Alexandre A, Iliakis E, et al. Disk herniation and knee arthritis as chronic oxidative stress diseases: The therapeutic role of oxygen ozone therapy. *J Arthritis*. 2015;4: 161. doi: 10.4172/2167-7921.1000161.
- Iliakis E, Bonetti M, Iliakis A. Osteonecrosis of the Femoral Head: Could oxygen-ozone therapy become a treatment option? *Journal of Ozone Therapy*. 2015; 1(1):2. doi: 10.7203/jo3t.1.1.2015.12163.
- Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: Release of factors from human endothelial cells. *Mediators Inflamm*. 2000;9(6):271–6. doi: 10.1080/09629350020027573.
- Wink DA, Grisham MB, Mitchell JB, Ford PC. Direct and indirect effects of nitric oxide in chemical reactions relevant to biology. *Methods Enzymol*. 1996;268:12–31. doi: 10.1016/S0076-6879(96)68006-9.
- Архипов ВВ. Клиническая фармакология ингибиторов фосфодиэстеразы. *Практическая пульмонология*. 2014;(3):35–41. [Arkhipov VV. Clinical pharmacology of phosphodiesterase inhibitors. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014;(3):35–41. (In Russ.)].
- Jia L, Bonaventura C, Bonaventura J, Stamler JS. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature*. 1996 Mar 21;380(6571):221–6. doi: 10.1038/380221a0.
- Pawloski JR, Hess DT, Stamler JS. Export by red blood cells of nitric oxide bioactivity. *Nature*. 2001 Feb 1;409(6820):622–6. doi: 10.1038/35054560.
- Antunes F, Cadenas E. Estimation of H₂O₂ gradients across biomembranes. *FEBS Lett*. 2000 Jun 16;475(2):121–6.
- Stone JR, Collins T. The role of hydrogen peroxide in endothelial proliferative responses. *Endothelium*. 2002;9(4):231–8.
- Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res*. 2006 May;37(4):425–35. doi: 10.1016/j.arcmed.2005.08.006.
- Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res*. 2011 Dec 20;1:29. doi: 10.1186/2045-9912-1-29.
- Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozone: a new therapeutic agent in vascular diseases. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(2):73–82. doi: 10.2165/11539890-000000000-00000.
- Бурмакова ГМ, Савченко АМ. Внутрисуставная озонотерапия в комплексном лечении коксартроза. *Медицинский совет*. 2011;(7-8):35–8. [Burmakova GM, Savchenko AM. Intraarticular ozone therapy in the complex treatment of coxarthrosis. *Meditsinskii sovet*. 2011;(7-8):35–8. (In Russ.)].
- Lopes de Jesus CC, Dos Santos FC, de Jesus LMOB, et al. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2017 Jul 24;12(7):e0179185. doi: 10.1371/journal.pone.0179185. eCollection 2017.
- Invernizzi M, Stagno D, Carda S, et al. Safety of intra-articular oxygen-ozone therapy compared to intra-articular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis: A randomized single blind pilot study. *Int J Phys Med Rehabil*. 2017;5(1):385–90. doi: 10.4172/2329-9096.1000385.
- Fernandez-Cuadros ME, Perez-Moro OS, Albaladejo-Florin MJ, et al. Ozone improves pain, function and quality of life in patients with knee osteoarthritis: A prospective quasi-experimental before-after study. *Middle East J Rehabil Health*. 2017 Jan;4(1):e41821. doi: 10.17795/mejrh-41821.
- Chen H, Yu B, Lu C, Lin Q. The effect of intra-articular injection of different concentrations of ozone on the level of TNF- α , TNF-R1, and TNF-R2 in rats with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013 May;33(5):1223–7. doi: 10.1007/s00296-012-2529-7. Epub 2012 Oct 2.
- Chansoria M, Upadhyay S, Panwar S, et al. Comparative efficacy of intraarticular injection of combination of ozone and steroid and ozone alone in patients with primary knee osteoarthritis: prospective and randomized clinical analysis. *J Recent Adv Pain*. 2016; 2(1):11–4.
- Babaei-Ghazani A, Najarzadeh S, Mansoori K, et al. The effects of ultrasound-guided corticosteroid injection compared to oxygen-ozone (O₂–O₃) injection in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2018 Sep;37(9):2517–2527. doi: 10.1007/s10067-018-4147-6. Epub 2018 May 24.
- Vaillant JD, Fraga A, Diaz MT, Mallok A, Viebahn-Hänsler R, et al. Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases proinflammatory cytokine levels and oxidative stress in PG/PS-induced arthritis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2013 Aug 15;714(1-3):318–24. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.07.034. Epub 2013 Jul 31.

О Б З О Р Ы

28. Bozbas GT, Kilimci FS, Yilmaz M, et al. The Effect of Ozone on Bone Strenght in Animal Model of Rheumatoid Arthritis. *Turk J Osteoporos* 2016;22:74-9. doi: 10.4274/tod.41736 June 2016
29. Bhutta MI, Bhutta MA, Shahid A, et al. Intra-articular ozone or hyaluronic acid injection in patients with knee osteoarthritis. *WJPMR*. 2018;4(6):247-51. doi: 10.2147/JPR.S142755. eCollection 2018.
30. Giombini A, Menotti F, Di Cesare A, et al. Comparison between intrarticular injection of hyaluronic acid, oxygen ozone, and the combination of both in the treatment of knee osteoarthritis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016 Apr-Jun;30(2):621-5.
31. Maresca M, Colao C, Leoncini G. Generation of hydrogen peroxide in resting and activated platelets. *Cell Biochem Funct*. 1992 Jun;10(2):79-85. doi 10.1002/cbf.290100203.
32. Iuliano L, Colavita AR, Leo R, Pratico` D, Violi F. Oxygen free radicals and platelet activation. *Free Radic Biol Med*. 1997;22(6):999-1006.
33. Bocci V, Valacchi G, Rossi R, et al. Studies on the biological effects of ozone: 9. Effects of ozone on human platelets. *Platelets*. 1999;10(2-3):110-6. doi: 10.1080/09537109976167.
34. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, et al. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: Platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Feb;25(2):485-492. doi: 10.1007/s00167-016-4110-5. Epub 2016 Apr 7.
35. Dernek B, Kesiktas FN. Efficacy of combined ozone and platelet-rich-plasma treatment versus platelet-rich-plasma treatment alone in early stage knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2019;32(2):305-311. doi: 10.3233/BMR-181301.
36. Raeissadat SA, Tabibian E, Rayegani SM, et al. An investigation into the efficacy of intra-articular ozone (O2–O3) injection in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res*. 2018 Oct 25;11:2537-2550. doi: 10.2147/JPR.S175441. eCollection 2018.
37. Wang X, Wang G, Liu C, Cai D. Effectiveness of intra-articular ozone injections on outcomes of post-arthroscopic surgery for knee osteoarthritis. *Exp Ther Med*. 2018 Jun;15(6):5323-5329. doi: 10.3892/etm.2018.6101. Epub 2018 Apr 25.
38. Calunga JL, Menendez S, Leon R, et al. Application of ozone therapy in patients with knee osteoarthritis. *Ozone: Science & Engineering* 2012;34(6): 469-75. doi: 10.1080/01919512.2012.719120.

Поступила 26.05.2019

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

Оценка эффективности инъекционной формы хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике

Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е.

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

Цель исследования — статистический анализ клинического материала, полученного в ходе открытого наблюдательного исследования эффективности и безопасности инъекционной формы хондроитина сульфата (ИХС) в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Обследовано 170 больных остеоартритом (ОА) коленного сустава (78,8% женщин, средний возраст $60,5 \pm 8,3$ года), испытывавших выраженную боль и нуждавшихся в регулярном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Все пациенты получили курс терапии ИХС (25 внутримышечных инъекций через день). Результаты лечения оценивались по динамике боли в покое, боли при движении и общего самочувствия (по визуальной аналоговой шкале 100 мм) через 2 мес после начала терапии. Также учитывались динамика использования НПВП, переносимость терапии и оценка больными результатов лечения.

Результаты и обсуждение. Медиана выраженности боли в покое уменьшалась с 40,0 [20,0; 70,0] до 10,0 [0,0; 20,0] мм, боли при движении — с 65,0 [58,0; 80,0] до 20,0 [10,0; 30,0] мм, общей оценки самочувствия — с 60,0 [50,0; 70,0] до 20,0 [10,0; 40,0] мм ($p < 0,001$). У 87,9% больных удалось отменить НПВП или снизить дозу/кратность их приема. Хорошую и отличную оценку результатам лечения дали 83,3% больных. Серьезных неблагоприятных реакций не наблюдалось.

Столь благоприятный эффект терапии следует воспринимать с определенной осторожностью, поскольку он получен в ходе открытого неконтролируемого наблюдательного исследования. Хотя в западных странах методика инъекционного введения данного типа фармакологических средств практически не используется, в России имеется значительный и в целом позитивный опыт применения инъекционных форм медленно действующих симптом-модифицирующих средств (МДС), в том числе ХС. Преимуществами такой методики являются повышение биодоступности МДС, ускорение наступления обезболивающего действия, более высокая приверженность больных терапии.

Выводы. Полученные данные показали хорошую эффективность и переносимость ИХС у пациентов с ОА коленного сустава в реальной клинической практике.

Ключевые слова: остеоартрит; лечение; инъекционная форма хондроитина сульфата; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Погожева ЕЮ, Каратеев АЕ. Оценка эффективности инъекционной формы хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2019;13(3):130–134.

Evaluation of the efficacy of injectable chondroitin sulfate for knee osteoarthritis in real clinical practice

Pogozheva E.Yu., Karateev A.E.

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

Objective: to carry out a statistical analysis of clinical material obtained in an open-label observational study of the efficacy and safety of injectable chondroitin sulfate (ICS) in real clinical practice.

Patients and methods. A total of 170 patients with knee osteoarthritis (OA) (78.8% females; mean age, 60.5 ± 8.3 years) who experienced severe pain and needed to regularly take non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were examined. All the patients received a cycle of therapy with ICS (25 intramuscular injections every other day). The treatment results were assessed by the changes of pain intensity at rest and during movement and general health status (a 100 mm visual analogue scale) at 2 months after therapy initiation. The dynamics of NSAID use, therapy tolerance, and patient assessment of treatment outcomes were also taken into account.

Results and discussion. There were decreases in the median severity of pain at rest from 40.0 [20.0; 70.0] to 10.0 [0.0; 20.0] mm, in pain during movement from 65.0 [58.0; 80.0] to 20.0 [10.0; 30.0] mm, and in overall health status assessment from 60.0 [50.0; 70.0] to 20.0 [10.0; 40.0] mm ($p < 0.001$). It might be possible to discontinue NSAIDs or to reduce their dose/frequency in 87.9% of patients. 83.3% of patients rated their treatment results as good and excellent. No serious adverse reactions were observed.

Such a beneficial effect of therapy should be taken with some caution, since it has been obtained during an open-label uncontrolled observational study. Although the injection of this type of pharmacological agents is practically not used in Western countries; Russia has meaningful and generally positive experience with injectable slow-acting symptom-modifying drugs (SMDs), including CS. The advantages of this procedure are an enhanced bioavailability of SMDs, an accelerated onset of an analgesic effect, and higher patient adherence to therapy.

Conclusion. The findings showed the good efficacy and tolerance of ICS in patients with knee OA in real clinical practice.

Keywords: osteoarthritis; treatment; injectable chondroitin sulfate; efficiency; safety.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Pogozheva EYu, Karateev AE. Evaluation of the efficacy of injectable chondroitin sulfate for knee osteoarthritis in real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*; 2019;13(3):130–134.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-130-134

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное заболевание суставов, причина развития хронической боли и инвалидизации пациентов во всем мире. Эффективное лечение ОА является одной из приоритетных задач здравоохранения. Терапия ОА основывается на комплексном использовании фармакологических и нефармакологических средств с разным механизмом действия [1, 2]. Важным элементом лечения ОА являются медленно действующие симптом-модифицирующие средства (МДС), такие как хондроитина сульфат (ХС). По современным представлениям, действие ХС связано с подавлением хронического катаболического воспаления, снижением активности металлопротеиназ, а также усилением синтеза протеогликанов, определяющих гидрофильность и эластичность суставного хряща [1–3].

Эффективность ХС показана в многочисленных российских и международных рандомизированных клинических исследованиях, а также соответствующих метаанализах. ХС оказывает анальгетическое и противовоспалительное действие, замедляет прогрессирование структурных изменений при ОА, снижает потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), которые могут быть опасными для пожилых пациентов с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. При этом сам ХС хорошо переносится и редко вызывает серьезные неблагоприятные реакции (НР) [4–7].

В то же время ряд экспертов отмечает низкую и нестабильную биодоступность ХС при пероральном приеме, возможность его разрушения кишечными бактериями [8–10]. Поэтому для повышения биодоступности и скорости наступления анальгетического эффекта ХС его используют в виде внутримышечных (в/м) инъекций.

В нашей стране накоплен большой опыт применения подобных лекарственных средств [11, 12]. Одним из препаратов ХС для парентерального введения, представленных на отечественном фармакологическом рынке, является Мукосат®. Однако результаты его использования в реальной клинической практике освещены недостаточно полно.

Цель исследования — оценить эффективность и переносимость инъекционной формы ХС (ИХС) при лечении ОА коленного сустава.

Пациенты и методы. Изучение терапевтического потенциала ИХС проводилось в рамках проекта ПРИМА (Постмаркетинговое Ретроспективное Исследование Мукосата при остеоАртрите) — наблюдательного исследования, в котором оценивались результаты применения ИХС у больных ОА в реальной клинической практике. Лечащим врачам предлагалось за фиксированный срок (1 мес) выбрать из общего числа лиц, обратившихся на прием с суставной болью, связанной с ОА, 10–15 пациентов, соответствующих критериям включения, и оценить динамику их состояния через 2 мес после начала курса ИХС.

Критерии включения: 1) диагноз ОА коленного сустава, соответствующий критериям, одобренным Ассоциацией

ревматологов России [1]; 2) выраженность боли в коленном суставе на момент обращения к врачу ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ 100 мм); 3) согласие больных на участие в исследовании, внесение данных об их состоянии в анонимную исследовательскую карту с дальнейшей статистической обработкой и представлением этого материала в научной медицинской печати.

Критерии исключения: 1) тяжелая функциональная недостаточность, затрудняющая визиты больных; 2) аллергическая реакция на ХС в анамнезе.

Обследовано 170 больных ОА коленного сустава. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Большинство пациентов были женского пола, среднего и пожилого возраста, имели II и III рентгенологическую стадии ОА, избыточная масса тела зарегистрирована примерно у трети больных, отмечались множественные коморбидные заболевания (в частности, артериальная гипертензия, АГ у 50,0% больных). Пациенты испытывали выраженную боль, которая усиливалась при движении, однако была достаточно интенсивной и в состоянии покоя.

У всех пациентов был длительный фармакологический анамнез. Большинство из них в течение последних 6 мес получали НПВП (71,8%) и МДС (59,4%), 19,4% — внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК). Тем не менее сохранение умеренной и выраженной боли в суставах на момент включения в исследование свидетельствовало о недостаточной эффективности предшествовавшей терапии.

Таблица 1. Характеристика больных ОА

Параметр	Значение
Пол (женщины/мужчины), %	78,8/21,2
Возраст, годы, $M \pm \delta$	60,5 $\pm$ 8,3
Стадия ОА по Kellgren–Lawrence, %:	
I	14,8
II	59,8
III	25,4
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \delta$	27,7 $\pm$ 5,2
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , %	31,8
Наличие травмы коленного сустава в анамнезе, %	70,8
Коморбидность:	
АГ, %	50,0
ИБС, %	11,8
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки, %	2,9
Диспепсия, %	31,2
СД 2-го типа, %	20,6
Курение, %	14,8

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет.

ПОСТМАРКЕТИНГОВЫЕ И НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Клиническая картина у больных ОА

Параметр	Значение
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]: в покое при движении	40,0 [20,0; 70,0] 65,0 [58,0; 80,0]
Общая оценка самочувствия по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [50,0; 70,0]
Боль при пальпации коленного сустава, %	78,8
Признаки синовита, %	61,2
Признаки энтезопатии, %	55,9

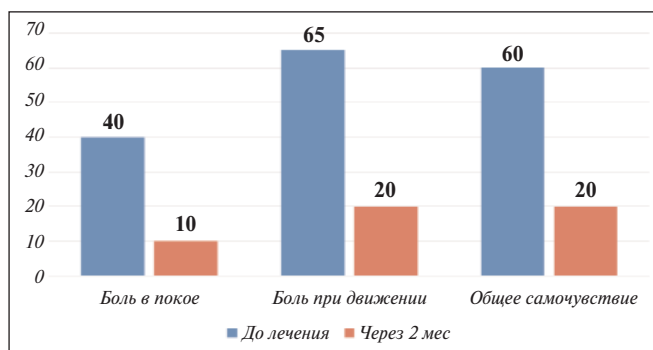


Рис. 1. Динамика медианы боли в покое, боли при движении и общего самочувствия (по ВАШ, мм)

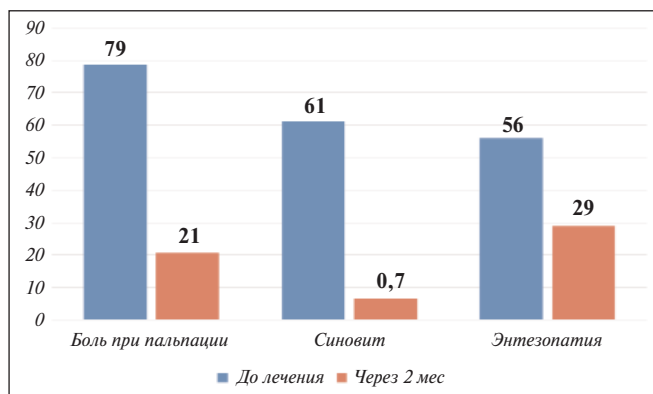


Рис. 2. Динамика частоты отдельных симптомов ОА (в %)

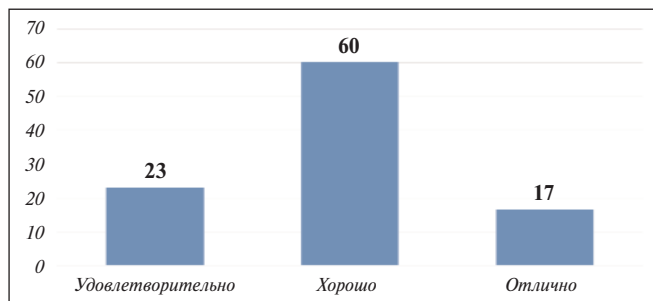


Рис. 3. Оценка больными результатов лечения (в %)

Всем пациентам проведен курс терапии ИХС (25 в/м инъекций через день). Решение о назначении этого препарата принималось лечащими врачами на основании имею-

щихся рекомендаций по лечению ОА [1] и утвержденной инструкции по использованию ИХС. Кроме того, всем больным были назначены НПВП (или продолжена терапия этими препаратами, если они принимали их ранее). Выбор НПВП соответствовал реальной клинической практике, при этом лечащим врачам предлагалось использовать существующие рекомендации по применению данного класса лекарственных средств [1]. В основном пациенты получали нимесулид 200 мг/сут (26,1%), мелоксикам 15 мг/сут (26,1%) и ацеклофенак 200 мг/сут (18,3%).

Результаты лечения оценивались через 2 мес после начала в/м терапии ИХС. Критериями оценки эффективности лечения являлись динамика боли в покое и при движении, оценка общего самочувствия (по ВАШ 100 мм), наличие отдельных симптомов ОА: болезненности при пальпации коленного сустава, клинических признаков синовита (припухлость, симптом баллотации надколенника) и клинических признаков энтезопатии области «гусиной лапки», коллатеральных связок, а также препателлярного бурсита. Для оценки безопасности лечения предлагалось фиксировать любые НР, возникшие в период терапии ИХС (табл. 2).

Полученные данные вносились в специальную карту. Информация из этой карты стала основой для формирования единой компьютерной базы данных и проведения дальнейшего статистического анализа. Для математической обработки данных использована программа SPSS 17.0. Количественные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения признака — в виде медианы (Ме), 25-го и 75-го перцентилей, качественные параметры — в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений использован критерий Уилкоксона для связанных выборок, качественных параметров — точный тест Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На фоне терапии ИХС отмечалось выраженное статистически значимое снижение интенсивности боли в покое и при движении, а также улучшение общего самочувствия (рис. 1). Медиана выраженности боли в покое уменьшилась с 40,0 [20,0; 70,0] до 10,0 [0,0; 20,0] мм, боли при движении — с 65,0 [58,0; 80,0] до 20,0 [10,0; 30,0] мм, оценки самочувствия — с 60,0 [50,0; 70,0] до 20,0 [10,0; 40,0] мм ($p < 0,001$ для всех показателей).

Также отмечалось уменьшение частоты отдельных проявлений ОА — боли при пальпации, синовита и энтезопатии (рис. 2). Для всех клинических показателей динамика была статистически значимой ($p < 0,001$). Пациенты в целом дали высокую оценку проведенной терапии — большинство определили результат лечения как хороший (рис. 3).

Позитивный результат терапии позволил отказаться от НПВП у 4,0% пациентов, существенно снизить дозу или кратность их приема у 40,9%. Необходимость в применении внутрисуставного введения ГК из-за сохраняющегося синовита и выраженной боли возникла лишь у 15 (8,8%) больных.

Серьезных НР на фоне лечения ИХС не было. НР наблюдались лишь у 2 пациентов (дестабилизация АГ) и, по-видимому, были связаны с приемом НПВП (в обоих случаях использовался нимесулид 200 мг/сут). Для нормализации артериального давления была проведена коррекция антигипертензивной терапии.

ПОСТМАРКЕТИНГОВЫЕ И НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обсуждение. Согласно полученным данным, курсовое использование ИХС обеспечило существенное улучшение состояния больных ОА коленного сустава. Отмечалось статистически значимое уменьшение интенсивности боли в покое, боли при движении, а также улучшение общего самочувствия. На фоне лечения зафиксировано уменьшение частоты синовита и энтезопатии коленного сустава. Хороший терапевтический потенциал ИХС подтверждается значительным снижением потребности в НПВП и высокой оценкой результатов терапии, которую дали пациенты (хорошая и отличная оценка в 83,3% случаев). Необходимость внутрисуставного введения ГК, которую следует рассценивать как отсутствие ответа на лечение, возникла лишь у 8,8% больных. При этом терапия ИХС хорошо переносилась и не вызывала серьезных НР.

Конечно, столь благоприятный результат терапии следует воспринимать с определенной осторожностью, поскольку он получен в ходе открытого неконтролируемого наблюдательного исследования. Как показывает практика, клинические испытания, выполненные по такому дизайну, почти всегда демонстрируют более высокие результаты, чем организованные в соответствии с жесткими требованиями «доказательной медицины» контролируемые исследования [13, 14].

В то же время, как было отмечено выше, в России имеется значительный и в целом позитивный опыт применения инъекционных форм МДС, в том числе ХС [3, 11, 12]. Хотя в западных странах методика инъекционного введения данного типа фармакологических средств практически не используется [15, 16], в нашей стране она достаточно популярна и считается эффективным и безопасным методом лечения ОА [11, 12]. Ее преимуществами являются повышение

биодоступности МДС, ускорение наступления обезболивающего действия, более высокая приверженность больных терапии [17]. Так, А.Б. Данилов [18] в обзоре, посвященном обезболивающему потенциалу МДС, приводит сведения о фармакокинетике ИХС, представленные производителем: после в/м введения этого препарата повышение концентрации ХС в полости коленного сустава отмечается уже через 15 мин, а в ткани хряща — через 30 мин.

Полученные нами данные подтверждают результаты предшествующих исследований эффективности и безопасности данного препарата ИХС. Так, в ходе его открытого исследования у 21 больного ОА было достигнуто значительное снижение интенсивности суставной боли: если исходно она составляла в среднем 9 баллов по 10-балльной шкале, то спустя 60 дней — лишь 4,5 балла (уменьшение на 50%). При этом не отмечалось серьезных НР [18]. Л.В. Персанова и К.Г. Хлябич [19] представили результаты сравнения эффективности ИХС и гликозаминогликан-протеинового комплекса (ГПК) у 311 больных ОА. После курса лечения значительное улучшение состояния в группе ИХС отмечалось у 30,0–63,1% больных, улучшение — у 20,0–60,0%, отсутствие эффекта — лишь у 5,2–13,3%. При этом признаки синовита исчезли у 75% больных. Лечебное действие и переносимость ИХС и ГПК существенно не различались.

Клинические достоинства изученного нами препарата ИХС, прежде всего его безопасность, отражены в обзоре И.С. Дыдыкиной и соавт. [20].

Выводы. Таким образом, полученные в ходе наблюдательного исследования ПРИМА данные подтверждают мнение российских специалистов о целесообразности использования ИХС для лечения ОА коленного сустава.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p.]
2. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010 Epub 2015 Dec 2
3. Лила АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты Хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88–97. [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88–97. (In Russ.)). doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97
4. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, et al. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Adv Ther*. 2019 May;36(5):1085-1099. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w. Epub 2019 Mar 16.
5. Knapik JJ, Pope R, Hoedebecke SS, et al. Effects of Oral Chondroitin Sulfate on Osteoarthritis-Related Pain and Joint Structural Changes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Spec Oper Med*. Spring 2019; 19(1):113-124.
6. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18 Suppl 1: S28-31. doi: 10.1016/j.joca.2010.02.016. Epub 2010 Apr 27.
7. Насонова ВА, Алексеева ЛИ, Архангельская ГС и др. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата Структур в России. Терапевтический архив. 2001;(11):84–7. [Nasonova VA, Alekseeva LI, Arkhangel'skaya GS, et al. The results of the multicenter clinical trial of Structum in Russia. *Tерапевтический архив*. 2001;(11):84–7. (In Russ.)).
8. Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther*. 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.
9. Rainsford KD. Importance of pharmaceutical composition and evidence from clinical trials and pharmacological studies in determining effectiveness of chondroitin sulphate and other glycosaminoglycans: a critique. *J Pharm Pharmacol*. 2009 Oct;61(10):1263-70. doi: 10.1211/jpp/61.10.0001.
10. Shang Q, Yin Y, Zhu L, et al. Degradation of chondroitin sulfate by the gut microbiota of Chinese individuals. *Int J Biol Macromol*. 2016 May;86:112-8. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.01.055. Epub 2016 Jan 19.
11. Зоткин ЕГ, Харитонов ТВ, Шкиреева СЮ. Возможности клинического применения хондроитин сульфата для парентерального введения у пациентов с остеоартрозом в гериатрической практике. Успехи геронтологии. 2014;27(2):366-75. [Zotkin EG, Kharitonova TV, Shkireeva SYu. Possibilities of clinical application of chondroitin sulfate for parenteral administration in patients with osteoarthritis in geriatric practice. *Uspekhi gerontologii*. 2014;27(2):366-75. (In Russ.)).
12. Каратеев АЕ, Лила АМ. Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина

- сульфата: обзор клинических исследований. Современная ревматология. 2018; 12(1):33-40. [Karateev AE, Lila AM. Russian experience with injectable chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a review of clinical trials. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):33-40]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-33-40
13. Белоусов ДЮ. Пострегистрационные клинические исследования. Качественная клиническая практика. 2017;(1):20-3. [Belousov DYU. Post-registration clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;(1):20-3. (In Russ.)].
14. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1: CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
15. Reichelt A, Förster KK, Fischer M, et al. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittelforschung*. 1994 Jan;44(1):75-80.
16. Pavelka K, Gatterova J, Gollerova V, et al. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulfuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000 Sep; 8(5):335-42.
17. Шостак НА. Остеоартроз: актуальные вопросы диагностики и лечения. Русский медицинский журнал. 2014;(4):278-81. [Shostak NA. Osteoarthritis: topical issues of diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(4):278-81. (In Russ.)].
18. Данилов АБ. Антиноцицептивный эффект хондропротекторов — миф или реальность? *Manage pain*. 2018;(1):8-13. [Danilov AB. Antinociceptive effect of chondroprotectors — myth or reality? *Manage pain*. 2018;(1):8-13. (In Russ.)].
19. Персанова ЛВ, Хлябич КГ. МУКОСАТ (mucosat). Эффективное средство для лечения дегенеративных и воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Вестник службы крови России. 2011;(1):43-4. [Persanova LV, Khlyabich KG. MUCOSAT (mucosat). An effective treatment for degenerative and inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2011;(1):43-4. (In Russ.)].
20. Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Коваленко АА. Пополнение современного арсенала средств терапии остеоартрита. Отечественный препарат хондроитина сульфат: акцент на безопасность его применения. Фарматека. 2018;(2):12-9. [Dydykina IS, Kovalenko PS, Kovalenko AA. The completion of the modern arsenal of the treatment of osteoarthritis. Domestic product chondroitin sulfate: focus on the safety of its use. *Farmateka*. 2018;(2):12-9. (In Russ.)].

Поступила 20.05.2019

Исследование проведено при финансовой поддержке компании ДИАМЕД-фарма (Россия).

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.

Об антикоагулянтных и антиагрегантных свойствах молекулы глюкозамина сульфата

Торшин И.Ю.¹, Лиля А.М.^{2,3}, Громова О.А.¹, Наумов А.В.⁴, Громов А.Н.¹

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Институт фармакоинформатики, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

¹119333, Москва, Вавилова, 44, корп. 2; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Глюкозамин — часть метаболома человека, необходимая для биосинтеза биополимерных глюкозаминогликанов соединительной ткани. Кроме того, молекула глюкозамина и сама по себе проявляет противовоспалительные и регенеративные свойства. В настоящей работе представлены результаты систематического анализа фундаментальных и клинических исследований, указывающие на антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты высокоочищенной фармацевтической субстанции микрокристаллического глюкозамина сульфата (мГС). Основными молекулярными механизмами его антитромботических эффектов являются, по-видимому, мимикрия молекулой мГС активности гепарансульфатов, активация рецептора CD44 и инактивация сигнальных каскадов NF-κB тромбоцитов. Результаты количественного хемотректорного исследования показали, что в реактоме человека антитромботические эффекты мГС обусловлены ингибированием: 1) собственно агрегации тромбоцитов; 2) адгезии и рецепторов активации тромбоцитов; 3) эндогенного синтеза тромбоксанов; 4) коагуляции посредством снижения активности факторов свертывания крови.

Ключевые слова: микрокристаллический глюкозамина сульфат; Сустагарт Артро; антиагрегантный эффект; антикоагулянтный эффект.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Торшин ИЮ, Лиля АМ, Громова ОА и др. Об антикоагулянтных и антиагрегантных свойствах молекулы глюкозамина сульфата. Современная ревматология. 2019;13(3):135–141.

On the anticoagulant and antiaggregatory properties of a glucosamine sulfate molecule

Torshin I. Yu.¹, Lila A.M.^{2,3}, Gromova O.A.¹, Naumov A.V.⁴, Gromov A.N.¹

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Russian Gerontology Research and Clinical Center, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ⁴16, First Leonov St., Moscow 129226

Glucosamine is part of the human metabolome required for the biosynthesis of polymer glycosaminoglycans in connective tissue. In addition, the glucosamine molecule itself has anti-inflammatory and regenerative properties. This paper presents the results of a systematic analysis of fundamental and clinical studies, which indicate the anticoagulant and antiaggregatory effects of a highly purified pharmaceutical substance of microcrystalline glucosamine sulfate (mGS). The main molecular mechanisms of its antithrombotic effects are most probably the mGS molecular mimicry of heparan sulfate activity, the activation of CD44 receptor, and the inactivation of the NF-κB signaling pathways in platelets. A quantitative chemoreactome study has shown that the antithrombotic effects of mGS in the human reactome are due to the inhibition of: 1) proper platelet aggregation; 2) platelet adhesion and activation receptors; 3) endogenous synthesis of thromboxanes; 4) coagulation by reducing the activity of coagulation factors.

Keywords: microcrystalline glucosamine sulfate; Sustaquard Arthro; antiaggregatory effect; anticoagulant effect.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Torshin IYu, Lila AM, Gromova OA, et al. On the anticoagulant and antiaggregatory properties of a glucosamine sulfate molecule. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal; 2019;13(3):135–141.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-135-141

Хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамин — вырабатываемые хондроцитами компоненты хряща и синовиальной жидкости. ХС является биополимерной молекулой с достаточно большой молекулярной массой (>5 кДа), состоящей из звеньев глюкозамина сульфата и других сахаров, а глюко-

замин с малой молекулярной массой (0,18 кДа) необходим для синтеза ХС. Хотя ХС и глюкозамин — эндогенные молекулы, поступая в организм в виде препаратов на основе ХС или микрокристаллического глюкозамина сульфата (мГС), они оказывают выраженное противовоспалительное дейст-

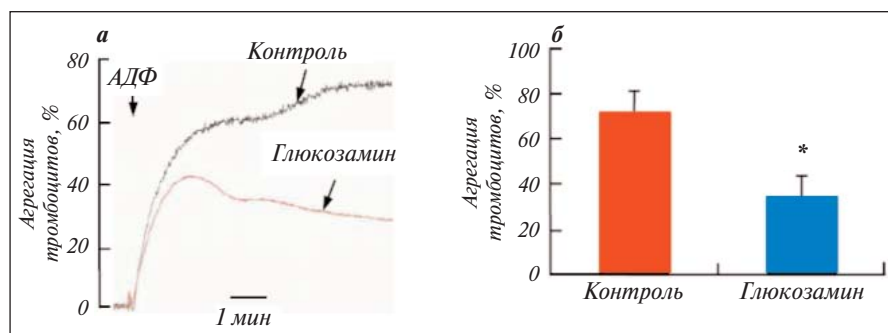


Рис. 1. Влияние перорального введения глюкозамина на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, у морских свинок: а — тромбоциты предварительно инкубировали в течение 1 мин, а затем стимулировали 2,0 мкМ АДФ при 37 °С в течение 15 мин для мониторинга их агрегации с помощью агрегатора; б — степень агрегации тромбоцитов оценивали количественно по максимальной высоте кривой по сравнению с базовым уровнем; * — $p < 0,01$ [11]

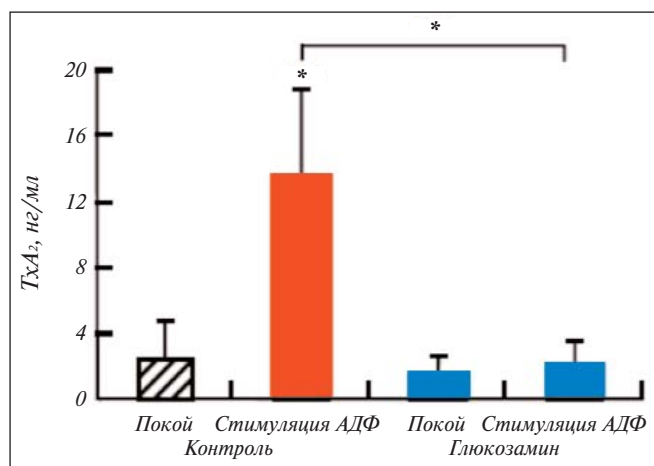


Рис. 2. Влияние перорального приема глюкозамина на выработку TxA_2 тромбоцитами у морских свинок; * — $p < 0,001$ [11]

вие. Систематический анализ клинических исследований ХС/МГС показал целесообразность их использования в терапии остеоартрита (ОА), цистита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и др. [1]. Клиническая эффективность препаратов ХС и глюкозамина обусловлена не только тем, что эти соединения являются «строительным материалом» для синтеза глюкозаминогликанов хряща, но и тем, что они модулируют процессы воспаления [2].

В инструкциях по применению лекарственных препаратов на основе МГС часто указывается, что их следует «использовать с осторожностью» при риске тромботических осложнений. Однако МГС и ХС не усиливают и не ослабляют антикоагулянтную активность варфарина [3]. Более того, экспериментальные исследования показали возможность антиагрегантного действия МГС [4, 5], а долгосрочные клинические исследования демонстрируют, что в реальной практике МГС может не только подавлять симптомы ОА коленного сустава, но и сдерживать прогрессирование структурных изменений, особенно на ранних стадиях ОА [6]. Длительное применение МГС приводит к снижению общей и сердечно-сосудистой летальности [7], в том числе вследствие позитивного действия на эндотелиальную функцию сосудов [8]. В настоящей работе представлены результаты систематического анализа данной проблемы, обсуждаются

механизмы антитромботического действия МГС.

Экспериментальные и клинические исследования антитромботических эффектов МГС

В эксперименте показано, что аминоксара глюкозамин, галактозамин и маннозамин (30 мМ) ингибируют агрегацию тромбоцитов человека или кролика, индуцированную аденозинфосфатом (АДФ), коллагеном, тромбином, фактором свертывания РАФ (фосфолипидный медиатор воспаления и тромбообразования) или высокими концентрациями арахидоната натрия [9]. Увеличение концентрации кальция до 5 мМ, которое должно было бы усилить свертывание крови, не предотвращало ингибирующего действия молекулы МГС на тромбоциты [9]. Агглютинин зародышей пшеницы (4 мкг/мл) индуцирует агрегацию тромбоцитов адреналином, коллагеном, арахидонатом и ионофором A23187. Первая волна агрегации прекращалась при добавлении N-ацетилглюкозамина, а ингибиторы циклооксигеназы (индометацин, ацетилсалициловая кислота, АСК) блокировали вторую волну [10].

Ингибирующее действие глюкозамина на активацию тромбоцитов изучалось у морских свинок, которые получали его перорально в течение 22 дней. Отмечалось подавление агрегации тромбоцитов в ответ на добавление АДФ к крови *in vitro* на 51%; $p < 0,01$ (рис. 1), а также индуцированного АДФ высвобождения аденозинтрифосфата (АТФ) и выработки тромбоксана A_2 (TxA_2) на 91 и 96% соответственно ($p < 0,001$; рис. 2) [11].

Тромбоциты контрольных животных продуцировали приблизительно 13 нг/мл TxA_2 в ответ на АДФ ($p < 0,001$). Однако тромбоциты животных, получавших глюкозамин, практически не вырабатывали TxA_2 при стимуляции АДФ ($p < 0,001$; см. рис. 2) [11].

Глюкозамин подавлял как начальную (на 17%), так и вторичную (на 28%) фазу АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (рис. 3). Таким образом, в данной серии экспериментов на морских свинках антиагрегантный эффект глюкозамина был более заметным во вторичную фазу агрегации [11].

Глюкозамин ($>0,01$ мМ) дозозависимо подавлял агрегацию тромбоцитов человека в ответ на стимуляцию посредством АДФ ($p < 0,05$), тогда как N-ацетилглюкозамин, галактозамин или N-ацетилгалактозамин (1 мМ) не оказывали на нее существенного влияния. Кроме того, глюкозамин ($>0,1$ мМ) ингибировал внеклеточное высвобождение содержимого гранул (АТФ и фактор тромбоцитов 4) и высвобождение TxA_2 из АДФ-стимулированных тромбоцитов ($p < 0,05$). Более того, глюкозамин ($>0,1$ мМ) значительно подавлял мобилизацию внутриклеточного кальция и стимулированное АДФ фосфорилирование Syk (при $>0,01$ мМ; $p < 0,05$). Глюкозамин ($>0,1$ мМ) также ингибировал связывание АДФ с его рецепторами ($p < 0,05$) [12].

Для определения влияния глюкозамина на агрегацию тромбоцитов *in vivo* оценивалась АДФ-агрегация тромбоцитов с использованием тромбоцитов добровольцев, получав-

ших глюкозамин (1,5 г/сут) в течение 1 нед. Пероральное введение глюкозамина уменьшало АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов на $29,21 \pm 6,18\%$ ($n=4$; $p<0,05$) по сравнению с началом исследования (рис. 4) [12]. В другой работе в группе здоровых добровольцев (мГС 1500 мг/сут, 14 дней) наблюдалось снижение агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ или арахидоновой кислотой, у 10 из 20 участников [13].

Мимикрия молекулой мГС активности гепарансульфатов

Одним из наиболее вероятных механизмов антитромботического действия мГС является абсолютная структурная схожесть этой молекулы с глюкозаминовыми фрагментами антитромботических глюкозаминогликанов гепаринов. Как известно, гепарины взаимодействуют с антитромбином, ингибитором протеазы, для регулирования свертывания крови. Даже *ультранизкомолекулярные гепарины* (2,5 кДа), состоящие из очень коротких полисахаридных цепочек ($n=3...5$), проявляют антикоагулянтные свойства, важные для профилактики и лечения тромботических расстройств [14].

Глюкозамин замедляет атерогенез, стимулируя эндотелиальное продуцирование протеогликанов гепарансульфата. Протеогликаны гепарансульфата, вырабатываемые сосудистым эндотелием, могут уменьшать миграцию, размножение и фенотипический переход сосудистых гладкомышечных клеток, а также поддерживать антикоагулянтную поверхность путем связывания и активации антитромбина III. Достаточное количество гепарансульфатных протеогликанов необходимо для профилактики и тромботических осложнений, и атеросклероза. Глюкозамин, предшественник биосинтеза всех мукополисахаридов, усиливает их образование при добавлении к культурам фибробластов или хондроцитов. Экзогенный глюкозамин также увеличивает синтез протеогликанов гепарансульфата клетками эндотелия сосудов, способствуя замедлению тромбоза и атерогенеза [15].

Основным «антикоагулянтным» структурным фрагментом молекул гепаринов являются 3-О-сульфатированные остатки глюкозамина. Молекулы мГС, поступая в организм в форме соли, также сульфатируются по атому 3-О посредством фермента гепарансульфат-3-О-сульфотрансферазы, участвующей в процессе биосинтеза эндогенных гепарансульфатов. Кристаллическая структура гепарансульфат-3-О-сульфотрансферазы 1 (которая выполняет важнейшую модификацию в биосинтезе антикоагулянтного гепарансульфата) подтверждает, что этот фермент переносит сульфогруппу в положение 3-ОН глюкозамина, тем самым формируя структурный мотив, критический для связывания гепарансульфата с антитромбином [16].

В составе гепарина 3-О-сульфогруппа в виде глюкозамина принципиально важна для антитромботической активности. Например, в отличие от сульфатированного пентасахарида, 3-О-десульфатированный пентасахарид гепарина характеризуется низким сродством к антитромбину III и практически полностью лишен антикоагулянтной активно-

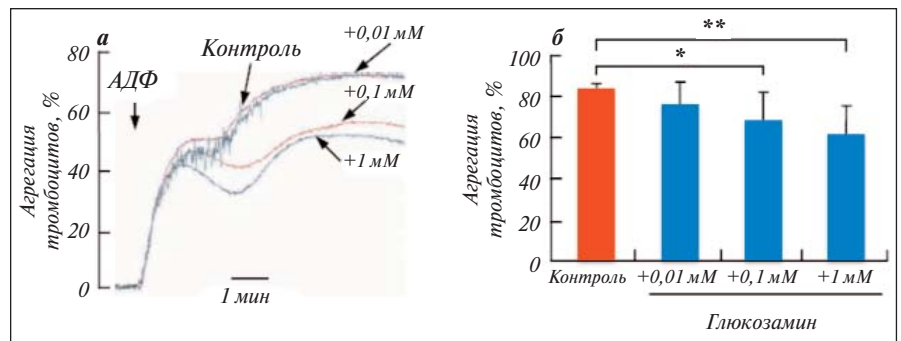


Рис. 3. Влияние глюкозамина *in vitro* на индуцированную АДФ агрегацию тромбоцитов у морских свинок: а — тромбоциты контрольных животных предварительно инкубировали в отсутствие глюкозамина (контроль) или с глюкозамином в течение 10 мин, а затем стимулировали 2 мкМ АДФ в агрегаторе; б — степень агрегации оценивали количественно; * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$ [11]

сти против фактора Ха, характерной именно для 3-О-сульфатированных глюкозаминовых групп пентасахарида [17]. Синтетические соединения, несущие 3-О-сульфат на глюкозаминах, обладают более длительной антитромботической активностью, чем природные антитромбин III-связывающие пентасахариды. Такие структурные аналоги гепарина проявляют более длительную активность в отношении прокоагулянтного фактора Ха (период полувыведения, $T_{1/2}=9$ ч) по сравнению с природным пентасахаридом ($T_{1/2}=5$ ч) [18].

Инактивация сигнальных каскадов NF-κB тромбоцитов посредством мГС

Систематический анализ молекулярных механизмов действия мГС показал, что он взаимодействует с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности различных типов клеток. Связываясь с рецептором CD44, ХС и глюкозамин ингибируют провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB. Это осуществляется за счет предотвращения деградации ингибирующей этот белок субъединицы IκB [1, 2]. Взаимодействуя с регулятором IκB, NF-κB не может перемещаться в клеточное ядро и активировать экспрессию генов, участвующих в воспалительной реакции.

Известно, что белок NF-κB — потенциальная терапевтическая мишень и при атеросклерозе, и при тромбозе. В контексте атеросклероза существует ряд потенциальных стимулов, которые могут активировать NF-κB, включая традиционные факторы риска, инфекционные агенты, цитокины и др. NF-κB, в свою очередь, активирует синтез тканевого фактора коагуляции в субэндотелиальной ткани и лейкоцитах [19].

Ингибиторы NF-κB нарушают процесс активации тромбоцитов. Хотя тромбоциты представляют собой безъядерные клетки, они экспрессируют NF-κB, который осуществляет негеномные функции (в том числе регуляцию активации тромбоцитов). Помимо NF-κB, тромбоциты экспрессируют IκBa, и стимуляция тромбоином вызывает фосфорилирование и деградацию IκBa. Два специфических ингибитора NF-κB — BAY 11-7082 и Ro 106-9920 — уменьшали связывание фибриногена с интегрином α (IIb) β_3 и снижали отклик (так называемое распластывание) тромбоцитов на действие фибриногена. Оба ингибитора нарушали агрегацию, опосредованную АДФ, адреналином, коллагеном или тромбоином, но не арахидоновой кислотой. Выделение TxA₂,

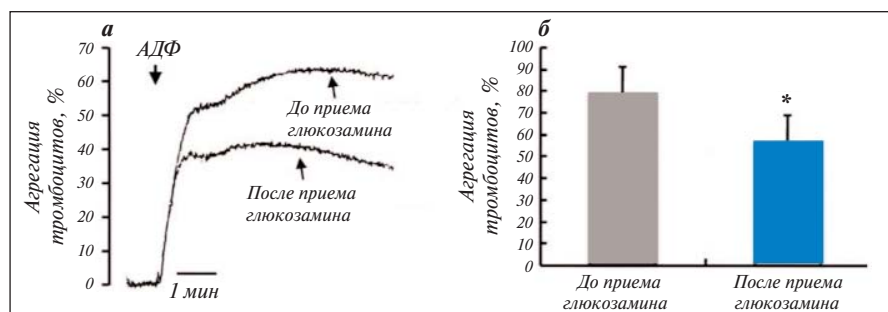


Рис. 4. Влияние перорального приема глюкозамина на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов у здоровых добровольцев: а — до и после перорального приема глюкозамина (1,5 г/сут в течение 1 нед); б — количественная оценка степени агрегации по максимальной высоте кривой; * — $p < 0,05$ [13]

экспрессия Р-селектина, фосфорилирование ERK и активность cPLA₂, стимулируемая тромбином, были снижены в тромбоцитах, обработанных ингибиторами. Таким образом, активная форма NF-κB является важным медиатором тромбоцитарных ответов на различные внешние стимулы [20], в том числе на фибриноген, коллаген, фактор, активирующий тромбоциты (PAF), фосфолипазу Cβ2, бактериальные липополисахариды (ЛПС) и др.

Ингибирование мГС активности NF-κB начинается с активации CD44 — основного рецептора, опосредующего противовоспалительные эффекты мГС и ХС. Дефицит активности рецептора CD44 (например, вследствие делеции гена) увеличивает активацию тромбоцитов. Тромбоциты мышей с делецией гена CD44 (cd44-/-) сравнивали с тромбоцитами мышей без делеции (cd44+/+). После стимуляции тромбином в тромбоцитах cd44-/- отмечалась более выраженная деградация и активация интегрин α (IIb) β. Аггезия тромбоцитов и образование тромбов *in vitro* при высокой скорости движения крови в артериях вследствие их сужения были значительно увеличены у трансгенных мышей cd44-/- (рис. 5) [21].

Кроме того, проведенное ранее хемотранскриптомное исследование [19] показало многочисленные геномные эффекты мГС, связанные со снижением активности фактора NF-κB в клетках-предшественниках фибробластов. Отмечено снижение под влиянием мГС экспрессии самого фактора NF-κB (ген *NFKB2*), генов, вовлеченных в активацию NF-κB (белок, кодируемый геном *PYCARD*, рибосомальный белок S27a и др.), генов, участвующих в осуществлении биологических эффектов NF-κB (белок «фактор 2, связанный с рецептором фактора некроза опухоли, ФНО», ФНО-рецептор SF1B, ФНО лиганд SF12, активирующий NF-κB, белок «просома 26S», ускоряющий транспорт NF-κB в ядро, и др.), и генов, отвечающих за протеасомную деградацию белков и активацию NF-κB (убиквитин С, белок *BIRC2* и др.) [22, 23].

И геномное, и негеномное действие NF-κB связано с тем, что комплекс NF-κB/IκB регулирует не только воспаление и

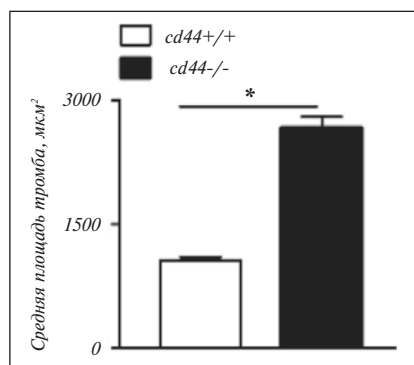


Рис. 5. CD44-зависимая адгезия тромбоцитов и образование тромбов *in vitro* при высокой скорости артериального кровотока у мышей. Средняя площадь тромба после перфузии цельной крови мышей cd44+/+ и мышей cd44-/- на поверхности с коллагеновым покрытием в течение 5 мин при высокой (1700 с⁻¹) скорости артериального сдвига;

* — $p < 0,001$ (значимые различия тромбоцитов cd44+/+ и cd44-/-) [21]

апоптоз, но и активацию тромбоцитов. В тромбоцитах, несмотря на отсутствие ядра, имеется комплекс NF-κB/IκB и IκB-киназа (IKK), которая и фосфорилирует белок IκB во время активации тромбоцитов. При активации тромбоцитов, на фоне увеличения внутриклеточного потока Ca²⁺, происходит диссоциация NF-κB/IκB с протеолизом IκB и выделением активированного фактора NF-κB [24], важного для процессов воспаления и тромбообразования. Ингибируя диссоциацию комплекса NF-κB/IκB, мГС может предотвращать активацию тромбоцитов. Фактор, активирующий тромбоциты (PAF), индуцирует активацию NF-κB через G-белки. Индуцированная PAF активность NF-κB обнаруживается в течение 15 мин после стимуляции, достигает максимума в течение 30–40 мин и сохраняется до 2,5 ч. Молекула SR27417, специфический антагонист рецептора PAF, блокирует эффекты PAF на NF-κB [24]. Предотвращая образование активного PAF, мГС может уменьшать влияние PAF на активацию тромбоцитов.

NF-κB регулирует экспрессию фосфолипазы Cβ2 (PLCB₂) в клетках-предшественниках тромбоцитов. Фосфолипаза Cβ2 важна для активации тромбоцитов и формирования атеросклеротических бляшек [25], которые потенцируют тромбообразование, особенно при непосредственной близости или частичной деструкции бляшки. Ингибируя активность NF-κB, мГС может предотвращать избыточную экспрессию фосфолипазы Cβ2.

Снижение активности NF-κB специфическими ингибиторами приводит к подавлению активности протеасом и ослабляет коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Наличие открытых нитей коллагена является результатом повреждения ткани сосудистой стенки. Тромбоциты, контактируя с такими нитями коллагена, отвечают NF-κB-зависимой активацией протеасом. Ингибирование и протеасом, и эффектов NF-κB снижает индуцированную коллагеном активацию тромбоцитов: коллаген-индуцированная агрегация (1–2 мкг/мл) значительно снижалась после применения ингибитора протеасом эпсомицина. Опосредованное эпсомицином ингибирование агрегации тромбоцитов сохранялось и при подавлении высвобождения тромбосана АСК. Однако ингибирование NF-κB посредством специфического антагониста Bay11-7082 уменьшало и агрегацию тромбоцитов, что указывает на важную роль NF-κB в активации тромбоцитов [26]. Кроме того, мГС предотвращает образование активной формы NF-κB, и это позволяет ожидать снижения активности протеасом в тромбоцитах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Достоверные оценки хемопротеомных эффектов мГС и других молекул в отношении белков протеома человека, связанных со свертыванием крови

Ошибка	Ген	Белок	мГС	АСК	ДКП	ДКФ	МКК
0,19	<i>ADORA2A</i>	Аденозиновый рецептор A _{2a}	0,24	0,25	0,06	0,11	0
0,05	<i>AT3</i>	Антитромбин III	0,51	0,8	0,8	0,8	0,51
0,12	<i>F12</i>	Коагуляционные факторы:					
		XII	0,47	0,25	0,25	0,25	0,25
0,26	<i>F3</i>	III	0,79	0,57	0,64	0,61	0,57
0,25	<i>F5</i>	V	0,87	0,69	0,7	0,65	0,67
0,21	<i>F9</i>	IX	0,88	0,51	0,51	0,51	0,51
0,03	<i>PLCG1</i>	Фосфолипаза С	0,8	0,49	0,56	0,62	0,46
0,26	<i>PPIA</i>	Пептидилпролил изомераз (циклофилин А)	0,84	0,76	0,71	0,68	0,63
0,16	<i>SELE</i>	Селектин Е	0,83	0,39	0,74	0,84	0,69
0,02	<i>SERPINE1</i>	Ингибитор активатора плазминогена 1	0,9	0,41	0,9	0,57	0,29
0,05	<i>SOD1</i>	[Cu-Zn] Супероксиддисмутаза, активация	0,29	0,58	0	0	0,65

Примечание. Приведены оценки вероятностей ингибирования белков (за исключением *SOD1*, для которого представлены вероятности активации).

Эксперименты показали, что *NF-kB* участвует в отклике тромбоцитов на лиганды *Toll*-подобных рецепторов 2 и 4. Стимуляция тромбоцитов агонистами *Toll*-рецепторов Ram3CSK4 или ЛПС приводила к деградации IкВ α и активации *NF-kB*. Эти реакции усиливались тромбином и подавлялись ингибиторами *NF-kB* (BAY11-7082, Ro106-9920) [27]. Активация *TLR4* посредством бактериальных ЛПС вызывает высвобождение фактора фон Виллебранда через *NF-kB*, интерлейкин 1 β , стимулирует АТФ-зависимую внутриклеточную мобилизацию Ca²⁺, продуцирование ТхА₂, пуриnergическую активацию рецепторов P2Y₁ и P2Y₁₂ и в целом потенцирует тромбин-зависимую агрегацию тромбоцитов [27]. Как было показано ранее [1], *Toll*-рецепторы относятся к числу медиаторов биологических эффектов мГС и негативное влияние их активации будет тормозиться при ингибировании мГС действия *NF-kB*.

В эксперименте активация пути *NF-kB* ухудшает механизм антикоагулянтного действия протеина С и способствует коагуляции крови. Протеин С — один из наиболее важных физиологических ингибиторов свертывания — проявляет антикоагулянтную активность, косвенно усиливая фибринолиз и ограничивая размеры тромба. В активной форме протеин С инактивирует факторы свертывания VIII α и Va. Блокада *NF-kB* предотвращала повышение концентрации плазменных маркеров коагуляции и снижение уровня эндотелиальных рецепторов протеина С, вызываемых введением ЛПС. Блокада *NF-kB* также ингибировала эндотелиальную экспрессию тканевого фактора и фактора VIII. Таким образом, эндотелиальная сигнализация *NF-kB* играет ключевую роль в септической гиперкоагуляции и нарушает активность антикоагуляционного пути «тромбомодулин-протеин С» [28]. Ингибирование *NF-kB* посредством мГС будет оказывать схожее влияние на протеин С и септическую гиперкоагуляцию.

Хемореактомное исследование механизмов антитромботического действия мГС

С целью дальнейшего уточнения молекулярных механизмов антитромботического действия мГС нами было

проведено хемореактомное исследование его эффектов с использованием современных технологий интеллектуального анализа данных: комбинаторной теории разрешимости [29] в применении к хемограммам (χ -граммам) [30, 31] и метрических методов анализа данных [32–34], позволяющих вычислять «химическое расстояние» между молекулой мГС и любой другой молекулой, для которой известны те или иные антитромботические свойства.

В результате анализа были рассчитаны значения более 500 активностей в тромбоцитах и цельной крови человека. Оценка антитромботических эффектов мГС и различных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в тромбоцитах и цельной крови человека позволила установить различия в антитромботических эффектах исследованных молекул по отношению к ингибированию: 1) агрегации тромбоцитов; 2) адгезии и рецепторов активации тромбоцитов; 3) синтеза тромбоксанов; 4) коагуляции. В среднем по всем указанным антитромботическим активностям эффекты мГС были всего на 20–50% меньше, чем эффекты таких известных НПВП, как АСК, декскетопрофен (ДКП), диклофенак (ДКФ) и мелоксикам (МКК). Хемопротеомный анализ белков человека, с которыми могут взаимодействовать исследуемые молекулы (см. таблицу), подтвердил, что мГС (действующее вещество препарата Сустагарт Артро) и НПВП могут взаимодействовать с аденозиновым рецептором (что обуславливает влияние на АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов), с антитромбином и коагуляционными факторами XII, III, V, IX (что способствует ингибированию каскада коагуляции крови).

Результаты проведенного нами хемореактомного анализа позволяют утверждать, что, хотя антитромботические эффекты мГС в среднем в 1,5–3 раза слабее, чем эффекты исследованных НПВП, адъювантная терапия мГС+НПВП позволяет повысить эффективность антитромботического компонента лечения и снизить дозу НПВП. В исследованиях последних лет показано повышение риска кардиотоксичности при использовании НПВП. Поэтому подбор минимальной достаточной дозы НПВП — насущная проб-

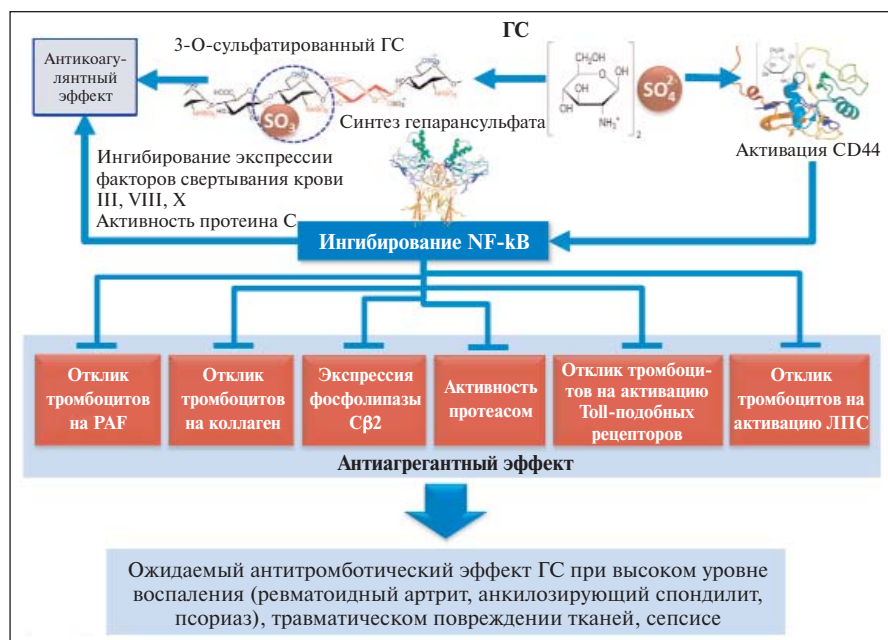


Рис. 6. Молекулярные механизмы анти тромботических эффектов молекулы мГС (Сустагарт Артро). ГС — глюкозамина сульфат

лянтными свойствами. Систематический анализ фундаментальных исследований позволил определить основные молекулярные механизмы анти тромботических эффектов мГС. Во-первых, молекула мГС осуществляет своего рода мимикрию активности гепаринов. Во-вторых, она инактивирует сигнальные каскады NF-kB тромбоцитов. Основным «антикоагулянтным» структурным фрагментом молекул гепаринов является 3-О-сульфогруппа глюкозамина, принципиально важная для анти тромботической активности. Такая сульфогруппа может образовываться при прохождении молекулой мГС биотрансформаций в организме. Инактивация NF-kB тромбоцитов посредством мГС осуществляется через активацию рецепторов CD44, которые способствуют диссоциации комплекса NF-kB/IκB с образованием активной формы NF-kB. Ингибирование NF-kB посредством мГС не

только регулирует воспаление и апоптоз, но и снижает активацию тромбоцитов. При этом уменьшаются: 1) отклик тромбоцитов на фактор, активирующий тромбоциты (PAF), и на коллаген; 2) экспрессия важной для активации тромбоцитов фосфолипазы Сβ2 в клетках-предшественниках тромбоцитов; 3) активность протеасом; 4) отклик тромбоцитов на активацию лигандами Toll-подобных рецепторов и на активацию бактериальными ЛПС. Все эти молекулярные эффекты способствуют ослаблению агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном, АДФ и другими факторами. Кроме того, блокада NF-kB молекулой мГС может давать и антикоагулянтный эффект посредством ингибирования эндотелиальной экспрессии факторов свертывания крови (тканевый фактор, или фактор III, фактор VIII, фактор X) и усиления антикоагулянтного действия протеина С (рис. 6).

только регулирует воспаление и апоптоз, но и снижает активацию тромбоцитов. При этом уменьшаются: 1) отклик тромбоцитов на фактор, активирующий тромбоциты (PAF), и на коллаген; 2) экспрессия важной для активации тромбоцитов фосфолипазы Сβ2 в клетках-предшественниках тромбоцитов; 3) активность протеасом; 4) отклик тромбоцитов на активацию лигандами Toll-подобных рецепторов и на активацию бактериальными ЛПС. Все эти молекулярные эффекты способствуют ослаблению агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном, АДФ и другими факторами. Кроме того, блокада NF-kB молекулой мГС может давать и антикоагулянтный эффект посредством ингибирования эндотелиальной экспрессии факторов свертывания крови (тканевый фактор, или фактор III, фактор VIII, фактор X) и усиления антикоагулянтного действия протеина С (рис. 6).

Заключение

Экспериментальные и клинические исследования показали, что мГС обладает антиагрегантными и антикоагу-

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):38–44. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):38–44. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44.
2. Лиля АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты хондрога-ра при остеоартрите и грыжах межпозво-ночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):88–97. [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(3):88–97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97.
3. Yokotani K, Nakanishi T, Chiba T, et al. Glucosamine and chondroitin sulfate do not enhance anticoagulation activity of warfarin in mice in vivo. *Shokuhin Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. 2014;55(4):183–7. doi:10.3358/shokueishi.55.183
4. Bertram J, Ragatz BH, Baldwin W, Iatrides PG. The effects of glucosamine on platelet aggregation. *Thromb Res*. 1981 Aug 1; 23(3):301–7. doi: 10.1016/0049-3848(81)90019-0.
5. Legrand Y, Caen JP, Robert L. Effect of glucosamine on platelet-collagen reaction. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1968 Mar;127(3): 941–3. doi: 10.3181/00379727-127-32840.
6. Reginster J-YL, Arden NK, Haugen IK, et al. Guidelines for the conduct of pharmacological clinical trials in hand osteoarthritis: Consensus of a Working Group of the European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Aug;48(1):1–8. doi: 10.1016/j.semarthrit.
7. Pocobelli G, Kristal AR, Patterson RE, et al. Total mortality risk in relation to use of less-common dietary supplements. *Am J Clin Nutr*. 2010 Jun;91(6):1791–800. doi: 10.3945/ajcn.2009.28639. Epub 2010 Apr 21.

8. Katoh A, Kai H, Harada H, et al. Oral Administration of Glucosamine Improves Vascular Endothelial Function by Modulating Intracellular Redox State. *Int Heart J*. 2017 Dec 12;58(6):926-932. doi: 10.1536/ihj.16-534. Epub 2017 Nov 17.
9. Kinlough-Rathbone RL, Packham MA, Mustard JF. Effect of amino sugars on platelet aggregation and on fibrinogen binding. *Thromb Haemost*. 1984 Aug 31;52(1):75-80.
10. Tandon NN, Ordinas A, Jamieson GA. Effects of N-acetylglucosamine and platelet inhibitors on the synergistic interaction of platelets and aggregating agents in the presence of wheat germ agglutinin. *Biochim Biophys Acta*. 1982 Nov 24;719(2):388-95. doi:10.1016/0304-4165(82)90114-3
11. Lu-Suguro JF, Hua J, Sakamoto K, Nagaoka I. Inhibitory action of glucosamine on platelet activation in guinea pigs. *Inflamm Res*. 2005 Dec;54(12):493-9. doi: 10.1007/s00011-005-1384-3.
12. Hua J, Suguro S, Iwabuchi K, et al. Glucosamine, a naturally occurring amino monosaccharide, suppresses the АДФ-mediated platelet activation in humans. *Inflamm Res*. 2004 Dec;53(12):680-8. doi: 10.1007/s00011-004-1312-y.
13. Lin PC, Jones SO, McGlasson DL. Effects of glucosamine and Celadrin on platelet function. *Clin Lab Sci*. 2010 Winter;23(1):32-6.
14. Lima MA, Viskov C, Herman F, et al. Ultra-low-molecular-weight heparins: precise structural features impacting specific anticoagulant activities. *Thromb Haemost*. 2013 Mar;109(3):471-8. doi: 10.1160/TH12-11-0795. Epub 2013 Jan 17.
15. McCarty MF. Glucosamine may retard atherogenesis by promoting endothelial production of heparan sulfate proteoglycans. *Med Hypotheses*. 1997 Mar;48(3):245-51.
16. Edavettal SC, Lee KA, Negishi M, et al. Crystal structure and mutational analysis of heparan sulfate 3-O-sulfotransferase isoform 1. *J Biol Chem*. 2004 Jun 11;279(24):25789-97. doi: 10.1074/jbc.M401089200. Epub 2004 Apr 1.
17. Walenga JM, Petitou M, Samama M, et al. Importance of a 3-O-sulfate group in a heparin pentasaccharide for antithrombotic activity. *Thromb Res*. 1988 Dec 15;52(6):553-63. doi:10.1016/0049-3848(88)90128-4.
18. Meuleman DG, Hobbelen PM, Van Dinther TG, et al. Antifactor Xa activity and antithrombotic activity in rats of structural analogues of the minimum antithrombin III binding sequence: discovery of compounds with a longer duration of action than of the natural pentasaccharide. *Semin Thromb Hemost*. 1991;17 Suppl 1:112-7.
19. Monaco C, Paleolog E. Nuclear factor κ B: a potential therapeutic target in atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovasc Res*. 2004 Mar 1;61(4):671-82. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.11.038.
20. Malaver E, Romaniuk MA, D'Atri LP, et al. NF- κ B inhibitors impair platelet activation responses. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1333-43. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03492.x. Epub 2009 Jun 3.
21. Liu G, Liu G, Alzoubi K, et al. CD44 sensitivity of platelet activation, membrane scrambling and adhesion under high arterial shear rates. *Thromb Haemost*. 2016 Jan;115(1):99-108. doi: 10.1160/TH14-10-0847. Epub 2015 Sep 10.
22. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. Современная ревматология. 2018;12(4):129–136. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):129–136. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136.
23. Торшин ИЮ, Громова ОА, Наумов АВ, и др. Хемотранскриптомный анализ молекулы глюкозамина сульфата в контексте постгеномной фармакологии. РМЖ. Клинические рекомендации и алгоритмы. 2019;1(1):2-9. [Torshin IYu, Gromova OA, Naumov AV, et al. Chemical transcriptome analysis of glucosamine sulfate molecule in the context of post-genomic pharmacology. *RMJ*. 2019;1(1):2-9. (In Russ.)].
24. Kravchenko VV, Pan Z, Han J, et al. Platelet-activating factor induces NF- κ B activation through a G protein-coupled pathway. *J Biol Chem*. 1995 Jun 23;270(25):14928-34. doi: 10.1074/jbc.270.25.14928.
25. Mao G, Jin J, Kunapuli SP, Rao AK. Nuclear factor- κ B regulates expression of platelet phospholipase C- β 2 (PLCB2). *Thromb Haemost*. 2016 Oct 28;116(5):931-940. doi: 10.1160/TH15-09-0749. Epub 2016 Jul 28.
26. Grundler K, Rotter R, Tilley S, et al. The proteasome regulates collagen-induced platelet aggregation via nuclear-factor- κ B (NF κ B) activation. *Thromb Res*. 2016 Dec;148:15-22. doi: 10.1016/j.thromres.2016.10.009. Epub 2016 Oct 13.
27. Rivadeneyra L, Carestia A, Etulain J, et al. Regulation of platelet responses triggered by Toll-like receptor 2 and 4 ligands is another non-genomic role of nuclear factor- κ B. *Thromb Res*. 2014 Feb;133(2):235-43. doi: 10.1016/j.thromres.2013.11.028. Epub 2013 Dec 1.
28. Song D, Ye X, Xu H, Liu SF. Activation of endothelial intrinsic NF- κ B pathway impairs protein C anticoagulation mechanism and promotes coagulation in endotoxemic mice. *Blood*. 2009 Sep 17;114(12):2521-9. doi: 10.1182/blood-2009-02-205914. Epub 2009 Jul 20.
29. Torshin I.Y. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2011;21(4):652-62.
30. Torshin IY, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2014; 24(1):11-23.
31. Torshin IY, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2: local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2014;24(2):196-208.
32. Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015;25(4):577-87. doi: 10.1134/S1054661815040252
33. Torshin IY, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2016;26(2):274-84. doi: 10.1134/S1054661816020255
34. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2016;26(3):483-96. doi: 10.1134/S1054661816030202

Поступила 20.04.2019

Исследование выполнено по гранту №17-07-01419 РФФИ.

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.

Узелковый полиартериит – непредвиденная пограничная парадоксальная неблагоприятная реакция у больной ревматоидным артритом, получавшей тофацитиниб

Муравьев Ю.В.¹, Раденска-Лоповок С.Г.², Лебедева В.В.¹, Аламанина С.Ю.¹

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

Описано возникновение узелкового полиартериита у больной ревматоидным артритом в период лечения тофацитинибом. Рассмотрены причины, по которым это состояние следует считать непредвиденной пограничной парадоксальной неблагоприятной реакцией.

Ключевые слова: тофацитиниб; парадоксальная неблагоприятная реакция; васкулит; узелковый полиартериит.

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев; murawyu@mail.ru

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Раденска-Лоповок СГ, Лебедева ВВ, Аламанина СЮ. Узелковый полиартериит — непредвиденная пограничная парадоксальная неблагоприятная реакция у больной ревматоидным артритом, получавшей тофацитиниб. Современная ревматология. 2019;13(3):142–143.

Polyarteritis nodosa is an unforeseen borderline paradoxical adverse reaction in a female patient with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib

Muraviev Yu.V.¹, Radenska-Lopovok S.G.², Lebedeva V.V.¹, Alamankina S.Yu.¹

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

The paper describes the occurrence of polyarteritis nodosa in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with tofacitinib. It considers the reasons why this condition should be regarded as an unforeseen borderline paradoxical adverse reaction.

Keywords: tofacitinib; paradoxical adverse reaction; vasculitis; polyarteritis nodosa.

Contact: Yuri Vladimirovich Muraviev; murawyu@mail.ru

For reference: Muraviev YuV, Radenska-Lopovok SG, Lebedeva VV, Alamankina SYu. Polyarteritis nodosa is an unforeseen borderline paradoxical adverse reaction in a female patient with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(3):142–143.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-142-143

Тофацитиниб (ТОФА) — первый противоревматический препарат нового класса лекарственных средств (ЛС), известных как селективные ингибиторы JAK-киназ, зарегистрированный Минздравом России для лечения взрослых больных с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом (РА) и недостаточным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). В инструкции по медицинскому применению этого ЛС, утвержденной Минздравом России 16.03.2013, РУ № ЛП-002026, а также в обзорах и метаанализах, посвященных безопасности ТОФА, отсутствуют сведения о возможности развития такой неблагоприятной реакции (НР), как васкулит, в частности узелковый полиартериит [1–3]. Поэтому данную НР следует считать непредвиденной, и сообщение о ее возникновении у больной РА в период лечения ТОФА представляется важным для практикующих врачей.

Приводим наше клиническое наблюдение.

Больная А., 59 лет, была госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в декабре 2016 г. с жалобами на резко болезненные уплотнения на бедрах и голенях и изъязвления в области этих уплотнений на голенях, а также на боль в левом голеностопном и тазобедренных суставах, утреннюю скованность в течение часа.

Считает себя больной с октября 2003 г. В апреле 2004 г. в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой диагностирован се-

ропозитивный РА и в качестве БПВП назначен метотрексат (МТ) 7,5 мг/нед. Достигнутая медикаментозная ремиссия продолжалась до ноября 2005 г., после чего зафиксировано постепенно нарастающее ухудшение, в последующие полгода наблюдалась длительная утренняя скованность, присоединились боль и припухлость многих суставов, похудела на 15 кг, появился ревматоидный узелок. В период повторной госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в июле 2006 г. доза МТ увеличена до 20 мг/нед. Получала МТ и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по требованию. Выполнены две реконструктивные операции на стопах. Несмотря на терапию, сохранялись артрит и повышение лабораторных показателей воспалительной активности. В связи с этим с ноября 2015 г. к терапии был добавлен ТОФА (яквинус) по 10 мг/сут, достигнута низкая активность РА (DAS28=3,0). Однако в конце мая 2016 г. развилась клиническая картина васкулита с повышением лабораторных признаков активности, в июне ТОФА был отменен.

Объективные данные: состояние средней тяжести, кожа сухая, истонченная, на передней поверхности голеней — язвы в стадии заживления, на внутренней поверхности правого бедра — резко болезненные уплотнения с язвами и истечением сукровицы. Отмечалась высокая воспалительная активность (DAS28=5,72). В анализе крови: Нв — 125 г/л, тр. — $240 \times 10^9/\text{л}$, л. — $6,0 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ — 22 мм/ч, СРБ — 42 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) —

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР

413 МЕ/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 195 Ед/мл, фактор некроза опухоли α (ФНО α) — 13,9 пг/мл.

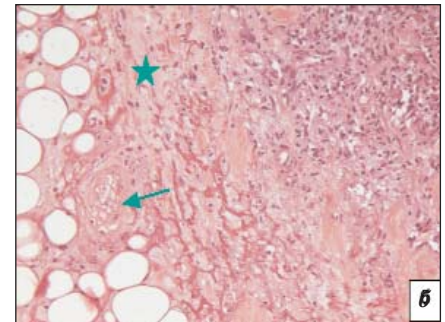
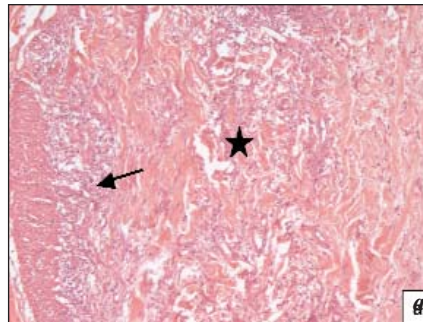
Рентгенологическое исследование кистей и дистальных отделов стоп: распространенный умеренный остеопороз, немногочисленные кистовидные просветления костной ткани, щели ряда суставов сужены, немногочисленные эрозии костей/суставных поверхностей, подвывихи отдельных суставов.

УЗИ мягких тканей: в области наружной поверхности середины бедра слева определяются участки локального диффузного уплотнения структуры подкожного жирового слоя, ограниченные жидкостными септами (жидкостный компонент минимальный) с областями небольшого усиления васкуляризации. Справа, в проекции нижней трети бедра по внутренней поверхности, — аналогичные изменения, но со значительно более выраженным жидкостным компонентом; по задней поверхности голени визуализируется глыбообразная структура немного уплотненной подкожной жировой клетчатки (ПЖК) с минимальными жидкостными септами.

Гистологическое исследование биоптата кожного лоскута с ПЖК: в биоптате кожи преобладают лимфогистиоцитарные инфильтраты, отек и некроз дермы. Воспалительные изменения также располагаются периваскулярно и вокруг протоков потовых желез. Имеются множественные продуктивно-деструктивные и деструктивные васкулиты (см. рисунок, а). В ПЖК отмечаются очаги липонекроза и выраженное лимфогистиоцитарное воспаление жировых долек (см. рисунок, б). Сделано заключение о наличии продуктивно-деструктивного васкулита кожи и ПЖК и острого, преимущественно лобулярного, панникулита. Описанные морфологические изменения могут иметь место при узелковом полиартериите с поражением кожи и при других системных васкулитах.

Диагноз: РА серопозитивный, активность высокая (DAS28=5,72), эрозивный (рентгенологическая стадия III), РФ+, АЦЦП+, функциональный класс III. Узелковый полиартериит (язвенно-некротический васкулит с панникулитом), индуцированный ТОФА.

В период госпитализации больная получала МТ (20 мг/нед), фолиевую кислоту 5 мг/нед, НПВП (аркоксиа 90 мг/сут), омес 20 мг/сут, актовегин внутривенно. В связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии консилиумом специалистов клиники принято решение о назначении ритуксимаба 1000 мг внутривенно на фоне продолжающегося приема МТ 20 мг/нед.



Больная С., 59 лет: а — кожа: массивные лимфогистиоцитарные инфильтраты, деструктивный васкулит (стрелка). Отек и некроз дермы (звездочка); б — ПЖК: лобулярное воспаление, липонекроз (звездочка). Деструктивный васкулит (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Через 6 мес рекомендован повторный курс терапии ритуксимабом в дозе 1000 мг.

Обсуждение. С появлением новых классов ЛС возник новый тип НР — парадоксальные НР, т. е. случаи развития во время применения ЛС патологических состояний, которые обычно лечатся этим классом ЛС. Таким образом, если ЛС изначально имеет доказанный эффект при том заболевании, которое оно вызвало, парадоксальная НР классифицируется как «истинная», или «подлинная» [4]. Примером может служить возникновение псориаза в период применения ингибиторов ФНО α [5]. Выделяют также «пограничные» парадоксальные НР. К ним относятся возникшие в период применения ЛС патологические состояния, не являющиеся показанием для назначения этих препаратов, несмотря на логическую обоснованность. Так, саркоидоз может развиваться в период терапии ингибиторами ФНО α , которые не одобрены для его лечения [4]. При оценке причинно-следственной связи НР с использованием ТОФА у нашей пациентки установлена «вероятная» степень по шкале С.А. Naranjo и соавт. [6].

Таким образом, описанные симптомы васкулита (узелковый полиартериит), возникшие на фоне лечения ТОФА, следует считать непредвиденной пограничной парадоксальной НР, поскольку назначение ТОФА логически обоснованно при узелковом полиартериите и в единичном случае он был эффективен при этом заболевании [7]. Однако официального одобрения для такого лечения не получено, и узелковый полиартериит не является показанием для терапии ТОФА. У нашей пациентки этот препарат стал вероятной причиной НР, информация о которой отсутствует в инструкции по его применению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):871-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203116. Epub 2013 Apr 18.
2. He Y, Wong AY, Chan EW, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Oct 18;14:298. doi: 10.1186/1471-2474-14-298.
3. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 17;11:CD012437.
4. Toussiot G, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open*. 2016 Jul 15;2(2):e000239. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000239. eCollection 2016.
5. Viguier M, Richette P, Bachelez H, et al. Paradoxical adverse effects of anti-TNF- α treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009 Jul;5(4):421-31. doi: 10.1586/eci.09.18.
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45.
7. Rimar D, Alpert A, Starosvetsky E, et al. Tofacitinib for polyarthritis nodosa: a tailored therapy. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec;75(12):2214-2216. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209330. Epub 2016 Aug 24.

Поступила 7.06.2018

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.

Препарат барицитиниб включен в перечень ЖНВЛП и ОНЛС с 2020 г.

19 июля 2019 г. Комиссия Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, приняла положительное решение о включении лекарственного препарата барицитиниб для лечения ревматоидного артрита (РА) умеренной и тяжелой степени в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и в перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан (ОНЛС).

РА — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. РА является одним из самых распространенных иммуновоспалительных заболеваний, приводящих к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни. По данным эпидемиологических исследований, от 37 до 60% пациентов с РА становятся инвалидами в течение 8—10 лет с момента начала заболевания. В России, по официальным данным, ежегодно выявляется около 25 тыс. новых случаев заболевания, и эта цифра продолжает расти.

Барицитиниб (торговое наименование — ОЛУМИАНТ™) — пероральный селективный ингибитор Янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2) для лечения **активного РА умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противоревматическими препаратами**. Препарат барицитиниб выпускается в таблетках в дозе 4 мг для приема 1 раз в день и действует с 1-й недели лечения, что удобно как врачу, так и пациенту.

Клиническая эффективность барицитиниба как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом подтверждается данными клинических исследований высокого уровня доказательности. По данным клинического исследования RA-BEAM с участием 1305 пациентов с недостаточным ответом на метотрексат, барицитиниб продемонстрировал статистически значимое улучшение по сравнению с адалимумабом по ACR20, 50, 70, DAS 28 hsCRP, SDAI, CDAI и HAQ-DI в комбинации с метотрексатом.

Главный внештатный специалист-ревматолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, академик Е.Л. Насонов посчитал целесообразным рекомендовать барицитиниб в перечень лекарственных препаратов для медицинского применения и в перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан. Он также отметил: «Барицитиниб высокоэффективен у наиболее тяжелой группы пациентов, резистентных как к метотрексату, так и к терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Препарат характеризуется быстрым и эффективным снижением боли и воспаления в суставах, улучшением качества жизни пациентов. Его применение экономически оправданно и позволяет избежать потери трудоспособности у пациентов с тяжелым ревматоидным артритом, что имеет важное социально-экономическое значение».

Барицитиниб одобрен к применению более чем в 50 странах мира, включен в клинические рекомендации в Великобритании, странах Евросоюза, Канаде и Америке. В мире более 25 000 пациентов получают терапию барицитинибом.

Компания «Лилли Фарма» совместно с АО «Фармстандарт» локализует барицитиниб на территории Российской Федерации. В мае 2019 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации в качестве первого этапа реализации локализационного проекта зарегистрирована производственная площадка ОАО «Фармстандарт—Уфимский витаминный завод» для осуществления вторичной упаковки и выпускающего контроля качества.

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 ревматологии, 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.

PP-BA-RU-0082 16.08.2019