

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

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

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, *к.м.н., Москва, Россия*

Научный редактор

Ю.А. Олюнин, *д.м.н., Москва, Россия*

Редактор выпуска

Т.В. Дубинина, *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

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

Executive Secretary

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

Scientific Editor

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

Number Editor

T.V. Dubinina, *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, № 4

Современная

ревматология.

2019;13(4):1–148

Подписано в печать

14.10.2019

Отпечатано

в типографии

«Принт Хаус»

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Румянцева Д.Г., Эрдес Ш.Ф.

Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Балабанова Р.М., Дубинина Т.В.

Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг.	11
---	----

Лила А.М., Древаль Р.О., Инамова О.В., Шипицын В.В., Заботина А.Н.

Медико-экономический анализ влияния инвалидизации, ассоциированной с ревматическими заболеваниями, на экономику страны с учетом реализации пенсионной реформы	18
---	----

Кричевская О.А., Гандалова З.М., Дёмина А.Б., Глухова С.И., Дубинина Т.В.

Боль в спине и функциональный статус у пациенток с анкилозирующим спондилитом на фоне беременности	26
--	----

Акулова А.И., Дорогойкина К.Д., Гайдукова И.З., Ребров А.П.

Качество жизни пациентов со спондилоартритами, получающих генно-инженерную биологическую терапию	36
--	----

Агафонова Е.М., Дубинина Т.В., Румянцева Д.Г., Дёмина А.Б., Смирнов А.В., Эрдес Ш.

Коксит при раннем аксиальном спондилоартрите	41
--	----

Чамурлиева М.Н., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В.

Выявляемость периферических и аксиальных проявлений псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической практике	48
--	----

Фёдоров Е.С., Крылов М.Ю., Салугина С.О., Самаркина Е.Ю., Латыпова А.Н.

Полиморфизмы <i>STAT4</i> rs7574865 G/T и <i>IRF5</i> rs2004640 G/T как маркеры предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту. Что может дать генетика для понимания его гетерогенности?	55
--	----

Нестеренко В.А., Каратеев А.Е., Бялик Е.И., Макаров М.А., Макаров С.А.,

Бялик В.Е., Нурмухаметов М.Р., Федотов И.А.

Эффективность локальных инъекций обогащенной тромбоцитами плазмы при синдроме сдавления ротаторов плеча	61
---	----

Якубова У.А., Бугрова О.В., Красиков С.И., Сетко Н.П., Сайфутдинов Р.И.

Влияние микроэлементного статуса на течение анкилозирующего спондилита у больных Оренбургской области	66
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Несмеянова О.Б., Хусаинова Г.М., Богданова Е.А., Соловьева О.В., Ратушная К.П., Харькова А.Н.

Сочетание анкилозирующего спондилита и артериита Такаэсу: описание клинического случая	75
--	----

Губарь Е.Е., Коротаева Т.В., Старкова А.С., Урумова М.М.

Вопросы безопасности и оптимального дозирования ингибитора интерлейкина 17А (секукинумаб) при лечении псориатического артрита у пациента с сопутствующим вирусным гепатитом С	79
---	----

Карабахцян М.М., Гарипова Н.Т., Сорокина Л.С., Исупова Е.А., Чикова И.А.,

Малетин А.С., Костик М.М., Мушкин А.Ю.

Сакроиллит как маска новообразований в детском возрасте: анализ серии клинических случаев	84
---	----

Виноградова Е.С., Панова А.П., Буланов Н.М., Новиков П.И., Моисеев С.В.

Системная красная волчанка с развитием оптиконевромиелита (синдрома Девика) — редкое сочетание аутоиммунных заболеваний	89
---	----

Ильиных Е.В., Елисеев М.С.

Опыт применения метотрексата у пациента с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция	96
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В.

Вакцинация против желтой лихорадки при ревматических заболеваниях	99
---	----

ОБЗОРЫ

Раскина Т.А., Григорьева И.И., Малышенко О.С.

Костно-мышечные потери у больных анкилозирующим спондилитом	104
---	-----

Дёмина А.Б.

Голимумаб в лечении внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита	110
--	-----

Мазуров В.И., Беляева И.Б.

Клиническая значимость ингибиторов Янус-киназ в терапии ревматоидного артрита: достижения и перспективы	116
---	-----

Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е.

Место ацеклофенака в подготовке больных с ревматическими заболеваниями к операциям на суставах	124
--	-----

Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Лила А.М., Громова О.А.

Остеоартрит суставов кистей: патогенез, диагностика, подходы к терапии	130
--	-----

Желябина О.В., Елисеев М.С.

Ингибиторы ксантиноксидазы при асимптоматической гиперурикемии	137
--	-----

ИНФОРМАЦИЯ

Лила А.М., Алексеева Л.И., Бабаева А.Р., Гайдукова И.З., Гандолини Г., Зонина Е.В., Капелли Р., Каратеев А.Е., Копенкин С.С., Мартусевич Н.А., Несмеянова О.Б., Оттева Э.Н., Ранню Ф., Раскина Т.А., Сухарева М.Л., Таскина Е.А., Чичасова Н.В., Якупова С.П.

Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов	143
---	-----

C O N T E N T S

LECTURES

Rumyantseva D.G., Erdes Sh.F.

Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease	4
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Balabanova R.M., Dubinina T.V.

Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia	11
--	----

Lila A.M., Dreval R.O., Inamova O.V., Shipitsyn V.V., Zabolina A.N.

Medical and economic analysis of the impact of rheumatoid disease-associated disability on the country's economy in terms of implementation of pension reforms	18
--	----

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

Back pain and functional status in patients with ankylosing spondylitis during pregnancy	26
--	----

Akulova A.I., Dorogikina K.D., Gaydukova I.Z., Rebrov A.P.

Quality of life in spondyloarthritis patients receiving biological therapy	36
--	----

Agafonova E.M., Dubinina T.V., Rumyantseva D.G., Demina A.B., Smirnov A.V., Erdes Sh.

Coxitis in early axial spondyloarthritis	41
--	----

Chamurlieva M.N., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V.

Detectability of the peripheral and axial manifestations of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in dermatological practice	48
---	----

Fedorov E.S., Krylov M.Yu., Salugina S.O., Samarkina E.Yu., Latypova A.N.

STAT4 rs7574865 G/T and IRF5 rs2004640 G/T polymorphisms as markers of predisposition to juvenile idiopathic arthritis. What can genetics give to understand its heterogeneity?	55
---	----

Nesterenko V.A., Karateev A.E., Byalik E.I., Makarov M.A., Makarov S.A.,

Byalik V.E., Nurmukhametov M.R., Fedotov I.A.

Efficiency of local injections of platelet-rich plasma in shoulder impingement syndrome	61
---	----

Yakubova U.A., Bugrova O.V., Krasikov S.I., Setko N.P., Saifutdinov R.I.

Impact of the trace element status on the course of ankylosing spondylitis in the Orenburg Region patients	66
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Nesmeyanova O.B., Khusainova G.M., Bogdanova E.A., Solovyeva O.V., Ratushnaya K.P., Kharkova A.N.

Ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis: a clinical case report	75
---	----

Gubar E.E., Korotaeva T.V., Starkova A.S., Urumova M.M.

The safety and optimal dosage of an interleukin-17A inhibitor (secukinumab) in the treatment of psoriatic arthritis in a patient with concomitant hepatitis C virus infection	79
---	----

Karabakhtsyan M.M., Garipova N.T., Sorokina L.S., Isupova E.A., Chikova I.A.,

Maletin A.S., Kostik M.M., Mushkin A.Yu.

Sacroiliitis as a mask of neoplasms in childhood: analysis of a clinical case series	84
--	----

Vinogradova E.S., Panova A.P., Bulanov N.M., Novikov P.I., Moiseev S.V.

Systemic lupus erythematosus with the development of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) is a rare combination of autoimmune diseases	89
---	----

Ilyinykh E.V., Eliseev M.S.

Experience with methotrexate in a patient with calcium pyrophosphate crystal deposition disease	96
---	----

CLINICAL GUIDELINES

Belov B.S., Tarasova G.M., Muravyeva N.V.

Vaccination against yellow fever in rheumatic diseases	99
--	----

REVIEWS

Raskina T.A., Grigorieva I.I., Malyshenko O.S.

Musculoskeletal losses in patients with ankylosing spondylitis	104
--	-----

Demina A.B.

Golimumab in the treatment of extra-skeletal manifestations of ankylosing spondylitis	110
---	-----

Mazurov V.I., Belyaeva I.B.

Clinical significance of Janus kinase inhibitors in the therapy of rheumatoid arthritis: achievements and prospects	116
---	-----

Amirdzhanova V.N., Karateev A.E.

The place of aceclofenac in the preparation of patients with rheumatic diseases for joint surgery	124
---	-----

Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Lila A.M., Gromova O.A.

Hand osteoarthritis: pathogenesis, diagnosis, and approaches to therapy	130
---	-----

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S.

Xanthine oxidase inhibitors in asymptomatic hyperuricemia	137
---	-----

INFORMATION

Lila A.M., Alekseeva L.I., Babaeva A.R., Gaydukova I.Z., Gandolini G., Zonova E.V., Capelli R., Karateev A.E., Kopenkin S.S., Martusevich N.A., Nesmeyanova O.B., Otteva E.N., Rannue F., Raskina T.A., Sukhareva M.L., Taskina E.A., Chichasova N.V., Yakupova S.P.

Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting	143
--	-----

Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни

Румянцева Д.Г., Эрдес Ш.Ф.

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

В статье представлены данные о терминологии, классификации спондилоартритов (СпА) и освещена современная концепция аксиального СпА (аксСпА). Приведена сравнительная характеристика международных когорт пациентов с аксСпА. Описана роль магнитно-резонансной томографии и рентгенографии в диагностике и изучении эволюции аксСпА.

Ключевые слова: спондилоартриты; аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; сакроилиит; рентгенологический сакроилиит.

Контакты: Румянцева Дарья Гаврильевна; rumyantseva01@gmail.com

Для ссылки: Румянцева ДГ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. Современная ревматология. 2019;13(4):4–10.

Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease

Rumyantseva D.G., Erdes Sh.F.

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

The article provides data on the terminology and classification of spondyloarthritis (SpA) and highlights the current concept of axial SpA (axSpA). It gives the comparative characteristics of international cohorts of patients with axSpA. The review describes the role of magnetic resonance imaging and radiography in the diagnosis and study of the evolution of axSpA.

Keywords: spondyloarthritides; axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; non-radiographic axial spondyloarthritis; sacroiliitis; radiographic sacroiliitis.

Contact: Daria Gavriljevna Rumyantseva; rumyantseva01@gmail.com

For reference: Rumyantseva DG, Erdes ShF. Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):4–10.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-4-10

Определение, классификация и эпидемиология аксиального спондилоартрита (аксСпА)

Спондилоартриты (СпА) представляют собой группу воспалительных ревматических заболеваний, к которым относятся анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), реактивный артрит, артриты, ассоциированные с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), а также недифференцированный СпА [1]. Объединяющими признаками данных нозологий, помимо воспалительного поражения крестцово-подвздошных суставов (КПС) и позвоночника, являются такие клинические проявления, как периферический олигоартрит, поражающий преимущественно суставы нижних конечностей, энтезит, дактилит, увеит, псориаз и воспалительные заболевания кишечника, а также семейная предрасположенность и частое выявление антигена В27 [1].

Распространенность СпА в мире среди взрослого населения в среднем составляет около 1% [2], но значительно варьируется в зависимости от географического положения государства и этнической принадлежности. Так, в Японии данный показатель составляет 0,01%, или 0,48 случая на 100 тыс. человеко-лет [3], в Испании — до 62,5 на 100 тыс.

человеко-лет [4], в то время как среди северных приарктических народностей он достигает 2,5% [5]. Высокая распространенность носительства HLA-B27 (около 40%) выявлена у коренных народов Западной Сибири в России [6].

В Российской Федерации в 2011 г. в отчетной форме №12 (годовая) Министерства здравоохранения рубрика «Анкилозирующий спондилит» была заменена на «Спондилопатии», в которой объединили как воспалительные, так и невоспалительные поражения позвонков, в том числе инфекционные, что теперь не позволяет получать корректные статистические данные о заболеваемости и распространенности АС. Тем не менее в 2013 г. было зарегистрировано около 89 тыс. пациентов со спондилопатиями [7].

В соответствии с клинической картиной СпА разделяют на две группы: аксиальный СпА (аксСпА), характеризующийся преимущественным поражением осевого скелета, и периферический СпА, поражающий главным образом периферические суставы [8]. В свою очередь, к аксСпА относят АС и нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) [8]. АС — хроническое воспалительное заболевание из группы СпА, характеризующееся обязательным поражением КПС и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с

ЛЕКЦИЯ

частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [9]. Распространенность АС в мире: в Европе — 0,24%, в Азии — 0,17%, в Северной Америке — 0,32%, в Латинской Америке — 0,1% и в Африке — 0,07% [10].

В конце XIX в. диагноз АС основывался на клинической картине болезни и выявлении ограничений движений в позвоночнике, вплоть до тотального анкилоза позвоночного столба. С расширением использования рентгенографии в 30-е годы прошлого столетия стало ясно, что болезнь обычно начинается с поражения КПС [11]. Исходя из этого, рентгенологический сакроилиит (рСИ) был включен в модифицированные Нью-Йоркские критерии 1984 г. как обязательный признак, без наличия которого диагноз АС не может быть установлен [12]. По мере изучения данного заболевания стало очевидным, что у большинства пациентов с АС от появления первых клинических симптомов до развития рСИ, отражающего наличие костных деструктивных изменений в КПС, проходят многие годы [13]. Вследствие этого диагностика АС в европейских странах запаздывает на 5–10 лет [14], в России — в среднем на 9 лет [15] и, соответственно, затягиваются сроки назначения эффективной терапии. В начале 1990-х годов с целью улучшения диагностики СпА были созданы классификационные критерии В. Amor и соавт. [16] и критерии Европейской группы по изучению СпА (European Spondyloarthritis Study Group, ESSG) [17]. Они охватывали весь спектр клинических проявлений этой группы заболеваний. В дальнейшем, после разработки концепции, согласно которой СпА разделились на два клинических варианта — преимущественно аксиальный и преимущественно периферический [8], были разработаны соответствующие классификационные критерии. Для аксиального варианта СпА в 2009 г. Международное общество по оценке спондилоартритов (The Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS) опубликовало критерии, которые предполагают два варианта диагностики аксСпА у пациентов с хронической болью в спине, начавшейся в возрасте до 45 лет: 1) выявление СИ инструментальным методом (магнитно-резонансная томография, МРТ или рентгенография костей таза) в сочетании с одним и более клиническим проявлением СпА; 2) наличие HLA-B27 с двумя и более клиническими признаками, характерными для СпА (см. рисунок) [18].

В трех исследованиях была оценена распространенность аксСпА с использованием критериев ASAS: во Франции она составила 0,32% [19], в Норвегии — 0,13% [20] и в США — 0,70% [21].

Ранний аксиальный СпА и нр-аксСпА

С момента возникновения у пациентов ВБС до появления структурных изменений в аксиальном скелете проходит достаточно много времени, иногда до нескольких лет, что является одной из причин поздней диагностики. Другая причина поздней диагностики заключается в сложности выявления аксСпА у пациентов с болью в спине. Далеко не всем пациен-



Рис. 1. Классификационные критерии ASAS для аксСпА (2009). ВБС — воспалительная боль в спине; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

там вовремя устанавливается диагноз на уровне первичного звена оказания медицинской помощи. Например, в Германии процент больных с недиагностированным аксСпА среди пациентов с ВБС составлял от 20 до 80% [22, 23]. Таким образом, концепция СпА и классификационные критерии ASAS для аксСпА создают условия для более удобной и быстрой диагностики болезни. При этом термин «нерентгенологический аксиальный спондилоартрит», который был впервые введен группой ASAS, предназначен для выявления пациентов с аксСпА, у которых еще не обнаруживаются достоверные признаки рСИ [22]. Данный подход позволяет диагностировать аксСпА на ранних стадиях. Однако понятие «ранняя стадия» аксСпА в настоящее время не имеет четкого определения. Если брать за основу воспалительные и структурные изменения в аксиальном скелете, то АС не может быть «ранним» ввиду присутствия обязательного критерия — рСИ, а нр-аксСпА уже по определению предполагает начальные проявления заболевания. В то же время продолжительность заболевания у пациентов как с нр-аксСпА, так и с АС может быть одинаковой. В связи с этим в исследованиях, в которых используется термин «ранний» аксСпА или «ранний» АС, подразумевается именно продолжительность болезни менее 5 лет [24, 25] или менее 2–3 лет [26–28] и, как правило, возраст больных на момент включения в исследования не превышает 45 лет.

В последние годы в Германии, Франции, Нидерландах и Швеции проводится активное изучение когорт пациентов с ранним аксСпА, в которых сравниваются клинические проявления нр-аксСпА с АС [24, 28–32] (см. таблицу). При этом не выявлено значимых различий в клинических проявлениях и активности заболевания (по Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) между данными группами. В отличие от АС, который несколько чаще поражает мужчин, при нр-аксСпА отмечается равное распределение по полу. В немецких когортах GESPIC, HERNE и швейцарской SCQM, в противоположность французскому и голландскому исследованиям, у пациентов с АС выявлялись высокий уровень СРБ и более низкий функциональный статус (по Bath Ankylosing spondylitis Functional Index, BASFI). В крупном швейцарском когортном исследовании, в котором анализировали больных с аксСпА, получавших терапию ингибиторами фактора некроза опухоли α , доля пациентов с нр-аксСпА составляла только около 25% [33].

ЛЕКЦИЯ

Сравнение исходных характеристик раннего АС и нр-аксСпА в разных когортных исследованиях [34]

Показатель	GESPIC (2009) [24]	Herne cohort (2012) [29, 30]	SPACE (2013) [31]	SCQM (2014) [32]	DESIR (2014) [28]
Исследуемые группы, n	АС (n=119) vs нр-аксСпА (n=226)	АС (n=56) vs нр-аксСпА (n=44)	АС (n=11) vs нр-аксСпА (n=19)	АС (n=838) vs нр-аксСпА (n=232)	АС (MPT-позитивный, n=126) vs АС (MPT-негативный, n=47) vs нр-аксСпА (n=89)
Мужской пол, %	65,5 vs 42,9 (p<0,01)	76,8 vs 31,8 (p<0,01)	72,7 vs 57,9	74,1 vs 48,7 (p<0,01)	63,5 vs 53,2 vs 56,2
Возраст на момент включения, годы	36,1 vs 36,1*	41,2 vs 39,1*	28,6 vs 32,9	24,2 vs 27,7** (p<0,01)	29,3 vs 31,1 vs 32,3
Продолжительность болезни, годы	3,0 vs 2,8*	12,8 vs 9,4*	1,3 vs 1,3	12,7 vs 5,5 (p<0,01)	1,6 vs 1,6 vs 1,5
HLAB27, %	73,1 vs 74,7*	89,1 vs 86,4*	54,5 vs 61,1	82,5 vs 78,5*	80,2 vs 61,7 vs 70,5
BASDAI, М	4,0 vs 3,9*	4,2 vs 3,6*	3,7 vs 4,0	4,8 vs 5,0 (p=0,05)	4,0 vs 4,1 vs 4,3
Боль (0–10), М	4,8 vs 4,8*	4,7 vs 4,0*	НО	6,0 vs 6,0 (p=0,05)	НО
Глобальная оценка самочувствия (0–10), М	5,0 vs 4,9*	4,7 vs 4,0*	НО	6,0 vs 6,0*	НО
ASDAS-СРБ, М	НО	2,9 vs 2,2 (p<0,01)	2,4 vs 2,5	3,2 vs 3,0 (p=0,03)	2,6 vs 2,6 vs 2,6
СРБ, мг/л	14,4 vs 10,9 (p<0,01)	11,6 vs 5,7 (p<0,01)	6,9 vs 7,6	8,0 vs 5,0 (p<0,01)	10,9 vs 15,9 vs 10,5
Высокий уровень СРБ, %	49,6 vs 29,8 (p<0,01)	69,1 vs 29,5 (p<0,01)	36,4 vs 26,3	51,3 vs 31,8 (p<0,01)	НО
BASFI (0–10), М	3,1 vs 2,5 (p=0,03)	3,2 vs 2,4 (p=0,05)	3,3 vs 2,4	3,3 vs 2,7*	2,7 vs 3,2 vs 2,9
BASMI (0–10), М	1,9 vs 1,1 (p<0,01)	НО	1,9 vs 1,6	2,0 vs 1,0 (p<0,01)	2,5 vs 2,5 vs 2,2
mSASSS, М	4,9 vs 1,4 (p<0,01)	3,0 vs 1,1 (p<0,01)	НО	НО	НО

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения — М (или медианы в исследовании SCQM) либо в процентном соотношении пациентов. Если не указана статистическая значимость, то такой информации не содержится в соответствующей публикации. ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASMI — Bath AS metrology index; mSASSS — modified Stoke AS spinal score; НО — не освещалось; GESPIC — German Spondyloarthritis Inception Cohort; SPACE — Spondyloarthritis Caught Early cohort; SCQM — Swiss Clinical Quality Management Cohort; DESIR — Devenir des Spondyloarthrites Indifférenciées Récentes cohort. * — различия статистически незначимы; ** — возраст начала симптомов.

Если рассматривать различия нр-аксСпА и АС, то можно выделить три основные дифференцирующие категории: степень функциональной недостаточности; высокие уровни лабораторных маркеров воспалительной активности и соотношение мужчин и женщин в этих подгруппах. В когорте GESPIC значения BASFI и BASMI различались в группах нр-аксСпА и АС, однако продолжительность симптомов заболевания была почти одинаковой [34]. Можно предположить, что данные различия связаны с отсутствием достоверных структурных изменений в позвоночнике у пациентов с нр-аксСпА. Однако было доказано, что на функциональный статус, помимо образования новой костной ткани, влияет и активный воспалительный процесс [35], который, согласно уровню СРБ, также различался почти во всех приведенных исследованиях. Различия между мужчинами и женщинами могут быть частично объяснены тем, что болезнь у пациентов мужского пола прогрессирует быстрее [36], но данный вопрос по-прежнему остается открытым.

Когорта раннего спондилоартрита (КоРСАР) — первая и единственная когорта в России, в которой проводится изучение клинических проявлений и эволюции аксСпА [37, 38]. При сравнении КоРСАР с другими когортами раннего СпА наиболее схожей оказалась немецкая GESPIC [24].

В когортных исследованиях Herne [29, 30] и SCQM [32] не учитывали продолжительность аксиальной симптоматики, хотя также включали больных с аксСпА (ASAS, 2009). Во французском исследовании DESIRE [28] и нидерландском SPACE [31] при отборе пациентов ориентировались на наличие ВБС длительностью менее 3 лет. По основным клиническим проявлениям и инструментальным данным больные ранним аксСпА российской когорты КоРСАР не отличались от пациентов западных когорт.

Исходя из сопоставимости клинической картины АС и нр-аксСпА, возникает довольно значимая проблема концепции СпА. С одной стороны, сегодня эти два клинических варианта рассматриваются как разные заболевания. Основным доводом в пользу того, что нр-аксСпА и АС являются разными нозологическими формами, считается то, что не все больные с течением времени переходят в группу АС. Однако при этом не учитывается ряд факторов, среди которых основной — мультифакторная природа данного заболевания [39]. И, соответственно, характерной чертой АС должен быть клинический полиморфизм, который, в свою очередь, подразумевает не только многочисленность и разнохарактерность клинических проявлений болезни, но и различные степень тяжести и скорость

ЛЕКЦИЯ

развития структурных и органических поражений, особенно на фоне проводимой терапии.

С другой стороны, в последнее время появляется все больше данных, позволяющих предположить, что фактически они являются разными стадиями одного заболевания, так как у 50–70% пациентов с нр-аксСпА к 5-му году заболевания развивается рСИ [40], т. е. достоверный АС. Кроме того, согласно результатам исследования AVILITY-1 [41], у пациентов с нр-аксСпА без объективных признаков активного воспаления по данным МРТ или уровню СРБ спустя 12 нед наблюдения развивалась активная картина обострения заболевания, которая наиболее характерна для АС.

Интересно, что у пациентов с аксСпА с продолжительностью заболевания менее 3 лет по данным рентгенографии костей таза можно было диагностировать рСИ в 30–50% случаев [42]. Этот процент зависит преимущественно от продолжительности заболевания в момент установления диагноза аксСпА и, как сообщается, варьируется в европейских странах от 22 до 77% [22]. Тем не менее выявление СИ с помощью рентгенографии – не единственный визуализационный метод ранней диагностики аксСпА, поскольку формирование структурных изменений в КПС обычно занимает от нескольких месяцев до нескольких лет [43]. Кроме того, интерпретация рентгенограмм костей таза с начальными структурными изменениями КПС часто сложна и неоднозначно трактуется разными специалистами [44], о чем сообщалось в совместных работах ревматологов и рентгенологов, в том числе в когортном исследовании раннего аксСпА – DESIR [45, 46].

Роль МРТ в диагностике и прогнозе аксСпА

Исследования КПС и позвоночника у пациентов со СпА с помощью МРТ внесли большой вклад в понимание эволюции заболевания, в его раннюю диагностику и были использованы в качестве объективного критерия оценки эффективности при проведении клинических испытаний лекарственных препаратов. С внедрением этого метода появилась возможность диагностировать изменения костной ткани, которые ранее не выявлялись рентгенологическим методом: воспаление (остеит) и дегенерацию (жировая дистрофия) [47]. В последние годы были проведены исследования, посвященные изучению роли МРТ в ранней диагностике СпА, которые показали, что ранние признаки воспаления можно выявить за 3–7 лет до обнаружения достоверных рентгенологических изменений в КПС. Таким образом, была доказана возможность ранней диагностики СИ [48].

В 2009 г. группа специалистов ASAS/OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials), состоящая из ревматологов и рентгенологов, впервые дала определения МРТ-признаков активного воспаления костной ткани и поствоспалительных элементов, которые характерны для СпА [49]. Для выявления активных воспалительных изменений (отек костного мозга/остеит) рекомендуется использовать T2-взвешенный режим с обязательным подавлением жира (STIR); для оценки поствоспалительных изменений, таких как эрозия, склероз, анкилозы и жировая перестройка костной ткани, требуется T1-взвешенный режим. Остеит представляет собой гиперинтенсивный сигнал на снимках в режиме STIR: чем сильнее сигнал, тем с большей вероятностью он отражает активное воспаление. Периапикальная жировая инфильтрация является результатом эс-

терификации жирных кислот в очагах воспаления, определяемых сигналом повышенной интенсивности в T1-взвешенном режиме и может указывать на очаги предшествующего воспаления [49].

Однако еще окончательно неясна взаимосвязь между воспалением костной ткани и прогрессированием ее структурных повреждений при аксСпА.

В настоящее время больше сторонников имеет теория, согласно которой предполагается четкая последовательность патологических процессов в КПС, определяющих эволюцию аксСпА. Исходно воспаление, выявляемое с помощью МРТ, возникает в костной ткани КПС и/или позвоночника – активный СИ/спондилит. В дальнейшем появляются эрозии костной ткани. После стихания активного воспаления на месте костного повреждения формируется остеоэрозия, а затем новая костная ткань, характеризующаяся гиперпролиферацией, что постепенно приводит к анкилозированию КПС и/или росту синдесмофитов/энтезофитов [50–52].

Результаты гистологических исследований, проведенных на экспериментальной модели мышей (протеогликан-индуцированный спондилит), также показали определенную последовательность патофизиологических процессов в позвоночнике: активное воспаление костной ткани должно сначала уменьшиться или разрешиться, а затем возникает остеоэрозия [53]. Одно из первых исследований, подтверждающих данные результаты, было опубликовано еще в конце XX в. Oostveen и соавт. [54]. Было установлено, что через 3 года у B27-позитивных пациентов с ВБС, но без признаков достоверного рСИ активный СИ по данным МРТ является предиктором рентгенологического прогрессирования структурных изменений в КПС. А спустя 9 лет появились данные более длительного, 8-летнего исследования, которые также подтвердили, что активное воспаление в КПС, выявляемое при МРТ, и позитивность по антигену B27 являются важными факторами, определяющими прогрессирование заболевания [55]. В то же время, согласно наблюдению за Маахстритской когортой пациентов с ВБС, установлено, что у больных, отрицательных по антигену B27 и не имевших воспалительных изменений в КПС (по данным МРТ) за 2 года, не зарегистрировано первых возникшего активного СИ (по данным МРТ) [56].

При этом в приведенных выше работах анализировались только признаки активного СИ, выявляемого с помощью МРТ. Согласно исследованию W.P. Maksymowycz и соавт. [57], был определен еще один предиктор анкилоза КПС у пациентов с АС – жировая перестройка костной ткани КПС, или хронический СИ по данным МРТ, который также является фактором риска прогрессирования структурных изменений в виде синдесмофитов в других отделах позвоночника [58]. В дальнейшем в ряде работ было продемонстрировано, что синдесмофиты у больных АС образуются значительно чаще на углах тел позвонков с уже разрешившимся остеитом – хроническим (по данным МРТ) воспалением [59–61].

Таким образом, можно предположить наличие ранней (нерентгенологической) и поздней стадий АС [53].

Рентгенологическое прогрессирование и эволюция аксСпА

На данный момент нет четкости в вопросе, касающемся предикторов рентгенологического прогрессирования аксСпА, особенно на ранней стадии болезни. По результатам

ЛЕКЦИЯ

12-летнего наблюдения за нидерландской когортой пациентов с АС (OASIS) выявлено, что предиктором костной пролиферации аксиального скелета у пациентов с достоверным АС, согласно индексу mSASSS, является высокая активность заболевания, определяемая по ASDAS-СРБ [10]. Определение ASDAS-СРБ как индекса активности болезни предпочтительнее, чем BASDAI, так как он включает объективные признаки воспаления — СОЭ и СРБ [62, 63].

По данным ретроспективного исследования, в среднем через $3,8 \pm 1,7$ года не выявлено различий в рентгенологическом прогрессировании по индексу mSASSS между мужчинами и женщинами с АС [36]. Однако женский пол ассоциировался с более высоким числом синдесмофитов в шейном отделе позвоночника и более медленной скоростью синдесмофитообразования по сравнению с пациентами мужского пола [36].

В российском исследовании (когорта КоРСАр) 39% пациентов перешли из нр-аксСпА в АС за короткий период в 2 года [64], в то время как в немецкой когорте GESPIC таких пациентов было 12% [43]. Также исследователи когорты GESPIC выявили взаимосвязь между высокими значениями острофазовых показателей воспаления (СОЭ, СРБ), курением и рентгенологическим прогрессированием в позво-

ночнике [65]. Позже, в 2016 г., те же авторы опубликовали данные о положительной корреляции между индексом ASDAS-СРБ и образованием синдесмофитов [66].

Последнее исследование учитывало всех пациентов с аксСпА (как с АС, так и с нр-аксСпА). Но при этом процесс синдесмофитообразования у пациентов с достоверным АС закономерен, в отличие от пациентов с нр-аксСпА. Также в перечисленных исследованиях рентгенологическое прогрессирование изучали с помощью индекса mSASSS, оценивающего структурные изменения по данным рентгенографии шейного и поясничного отделов позвоночника [67]. Индекса для определения рентгенологического прогрессирования при раннем аксСпА, при котором еще нет синдесмофитов, пока не существует. Оценка прогрессирования СИ и выявление факторов, влияющих на данный процесс на начальных этапах болезни, имеют первостепенное значение для лучшего понимания механизма развития заболевания и его лечения.

Таким образом, эволюция аксСпА в настоящее время является приоритетной темой научных исследований, результаты которых будут способствовать разработке лекарственных препаратов, влияющих на торможение рентгенологического прогрессирования в позвоночнике.

ЛИТЕРАТУРА

- Khan M. Update on Spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002 Jun 18; 136(12):896-907. doi:10.7326/0003-4819-136-12-200206180-00011.
- Akkoc N. Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis worldwide? A review. *Curr Rheumatol Rep*. 2008 Oct; 10(5):371-8.
- Hukuda S, Minami M, Saito T, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol*. 2001 Mar;28(3):554-9.
- Munoz-Fernandez S, De Miguel E, Cobo-Ibanez T, et al. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDER. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jul-Aug;28(4):498-503. Epub 2010 Aug 30.
- Boyer GS, Templin DW, Cornoni-Huntley JC, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2292-7.
- Erdesz S, Shubin SV, Shoch BP, et al. Spondyloarthropathies in circumpolar populations of Chukotka (Eskimos and Chukchi): epidemiology and clinical characteristics. *J Rheumatol*. 1994 Jun;21(6):1101-4.
- Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–4. [Balabanova RM, Erdes ShF. The Incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120–4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
- Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Jul;22(4):375-80. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833ac5cc.
- Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–60. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657–60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
- Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1455-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205178. Epub 2014 May 7.
- Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002 Dec;61 Suppl 3:iii8-18.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8.
- Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–7. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1245.
- Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003 Mar;23(2):61-6. doi: 10.1007/s00296-002-0237-4.
- Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010; 48(2):43–8. [Dubinina TV, Erdes ShF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):43–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1415.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondyloarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990 Feb;57(2):85-9.
- Dougados M, Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct;34(10):1218-27. doi: 10.1002/art.1780341003.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
- Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis*.

ЛЕКЦИЯ

- 2015 Apr;74(4):689-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204436. Epub 2013 Dec 18.
20. Bakland G, Alsing R, Singh K, Nossent JC. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):448-53. doi: 10.1002/acr.21804.
21. Strand V, Rao SA, Shillington AC, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1299-306. doi: 10.1002/acr.21994.
22. Sieper J, van der Heijde D. Review: nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):543-51. doi: 10.1002/art.37803.
23. Rudwaleit M, Sieper J. Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Apr 10;8(5):262-8. doi: 10.1038/nrrheum.2012.39.
24. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar;60(3):717-27. doi: 10.1002/art.24483.
25. Song IH, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):590-6. doi: 10.1136/ard.2010.139667.
26. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):101-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203201. Epub 2013 May 21.
27. Tomero E, Mulero J, de Miguel E, et al. Performance of the Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria for the classification of spondyloarthritis in early spondyloarthritis clinics participating in the ESPERANZA programme. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Feb;53(2):353-60. doi: 10.1093/rheumatology/ket359. Epub 2013 Nov 5.
28. Molto A, Paternotte S, van der Heijde D, et al. Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):746-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204262. Epub 2014 Jan 3.
29. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondyloarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1207-11. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200508. Epub 2012 Apr 20.
30. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with AS? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep;64(9):1415-22. doi: 10.1002/acr.21688.
31. Van den Berg R, de Hooge M, van Gaalen F, et al. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Aug;52(8):1492-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket164. Epub 2013 May 6.
32. Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. 2013 Dec;65(12):3096-106. doi: 10.1002/art.38140.
33. Ciurea A, Scherer A, Weber U, et al. Impaired response to treatment with tumour necrosis factor α inhibitors in smokers with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):532-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205133. Epub 2015 Feb 9.
34. Van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Feb;11(2):110-8. doi: 10.1038/nrrheum.2014.181. Epub 2014 Nov 11.
35. Machado P, Landewe R, Braun J, et al. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1465-70. doi: 10.1136/ard.2009.124206. Epub 2010 May 24.
36. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, et al. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: differences between genders and appearance of characteristic radiographic features. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Oct;13(5):383-7. doi: 10.1007/s11926-011-0192-8.
37. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? *Терапевтический архив*. 2017;89(5):33-7. [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, et al. Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: two stages of a disease? *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(5):33-7. (In Russ.)].
38. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):346-50. [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Erdes ShF. Impact of the frequency of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the radiographic progression of sacroiliitis in patients with early axial spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):346-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-346-350.
39. Беневоленская ЛИ, Бржезовский ММ. Эпидемиология ревматических болезней. Москва: Медицина; 1988. 240 с. [Benevolenskaya LI, Brzhezovskii MM. *Epidemiologiya revmaticheskikh boleznei* [Epidemiology of rheumatic diseases]. Moscow: Meditsina; 1988. 240 p.]
40. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis. Do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1000-8. Doi: 10.1002/art.20990.
41. Baraliakos X, Sieper J, Chen S, et al. Non-radiographic axial spondyloarthritis patients without initial evidence of inflammation may develop objective inflammation over time. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):1162-1166. doi: 10.1093/rheumatology/kex081.
42. Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1998-2001. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201945. Epub 2012 Aug 21.
43. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1369-74. doi: 10.1136/ard.2010.145995. Epub 2011 May 27.
44. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):73-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4. Epub 2017 Jan 20.
45. van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulp G, et al. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis*. 2003 Jun;62(6):519-25.
46. Van den Berg R, Lenczner G, Feydy A, et al. Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs. Results from the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Sep;66(9):2403-11. doi: 10.1002/art.38738.
47. Bollow M, Braun J, Hamm B, et al. Early sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1995;194(2):529-536. doi:10.1148/radiology.194.2.7824736.
48. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004 May;63(5):535-43.
49. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KA, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of

ЛЕКЦИЯ

- axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis.* 2009 Oct;68(10):1520-7. doi: 10.1136/ard.2009.110767. Epub 2009 May 18.
50. Appel H, Sipper J. Spondyloarthritis at the crossroads of imaging, pathology, and structural damage in the era of biologics. *Curr Rheumatol Rep.* 2008 Oct;10(5):356-63.
51. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jul;70(7):1257-63. doi: 10.1136/ard.2010.147033. Epub 2011 May 8.
52. Pedersen SJ, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy but not standard therapy is associated with resolution of erosion in the sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014 Apr 22;16(2):R100. doi: 10.1186/ar4548.
53. Tseng H, Pitt M, Glant T, et al. Inflammation-driven bone formation in a mouse model of ankylosing spondylitis: sequential not parallel processes. *Arthritis Res Ther.* 2016 Jan 29;18:35. doi: 10.1186/s13075-015-0805-0.
54. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, et al. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol.* 1999 Sep;26(9):1953-8.
55. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58(11):3413-8. doi: 10.1002/art.24024.
56. Van Onna M, Jurik AG, van der Heijde D, et al. HLA-B27 and gender independently determine the likelihood of a positive MRI of the sacroiliac joints in patients with early inflammatory back pain: a 2-year MRI follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Nov;70(11):1981-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200025. Epub 2011 Aug 22.
57. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al. Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov;66(11):2958-67. doi: 10.1002/art.38792.
58. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al. Fat metaplasia on MRI of the sacroiliac joints increases the propensity for disease progression in the spine of patients with spondyloarthritis. *RMD Open.* 2017 Mar 30;3(1):e000399. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000399. eCollection 2017.
59. Maksymowych W, Chiowchanwisawakit P, Clare T, et al. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: Evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum.* 2009 Jan;60(1):93-102. doi: 10.1002/art.24132.
60. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, et al. Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography. *Ann Rheum Dis.* 2014 Oct;73(10):1819-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203425. Epub 2013 Jul 14.
61. Machado PM, Baraliakos X, van der Heijde D, et al. Extended report: MRI vertebral corner inflammation followed by fat deposition is the strongest contributor to the development of new bone at the same vertebral corner: a multilevel longitudinal analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug;75(8):1486-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208011. Epub 2015 Oct 13.
62. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870. Epub 2008 Jul 14.
63. Machado P, Landewe R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):47-53. doi: 10.1136/ard.2010.138594. Epub 2010 Nov 10.
64. Эрдес ШФ, Румянцева ДГ, Смирнов АВ. Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакроилиита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):461-5. [Erdes ShF, Rumyantseva DG, Smirnov AV. Evaluation of the progression of axial spondyloarthritis in the early stages of the disease in real clinical practice: the possibilities of using the summary score of radiographic sacroiliitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):461-5. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2018-461-465
65. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 May;64(5):1388-98. doi: 10.1002/art.33465.
66. Poddubnyy D, Protodopov M, Haibel H, et al. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERMAN SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016 Dec;75(12):2114-2118. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209209. Epub 2016 Apr 28.
67. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jan;64(1):127-9. Epub 2004 Mar 29.

Поступила 26.10.2018

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

Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг.

Балабанова Р.М., Дубинина Т.В.

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

Цель исследования — анализ динамики заболеваемости основными ревматическими заболеваниями (РЗ) и их распространенности среди взрослого населения России с 2013 по 2017 г.

Материал и методы. Динамика заболеваемости основными РЗ и их распространенности среди взрослого населения России проанализирована за 5 лет (с 2013 по 2017 г.) по статистическим отчетам Минздрава России, которые основаны на данных учетной формы №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации». Анализ проведен по восьми федеральным округам (ФО).

Результаты и обсуждение. За 5 лет наблюдались незначительный (на 21 677) прирост числа больных с болезнями костно-мышечной системы (БКМС) среди взрослого населения России и небольшое снижение их распространенности (0,64%). Среди БКМС лидировали невоспалительные заболевания костно-суставной системы — остеоартриты, хондропатии, деформирующие дорсопатии, артропатии (74%). Самой высокой была заболеваемость остеоартритом (ОА) — более 4 млн человек, что составляет четверть всех РЗ. Прирост больных ОА наблюдался ежегодно, но был незначительным за 5 лет — 190,4 тыс., распространенность ОА увеличилась на 3,7%. Самое большое число больных ОА зарегистрировано в Центральном (1,1 млн) и Приволжском (0,9 млн) ФО.

Заболеваемость ревматоидным артритом (РА) несущественно увеличилась в Центральном, Северо-Западном, Южном, Уральском, Сибирском ФО и снизилась в Приволжском и Дальневосточном ФО. Существенное уменьшение распространенности РА (на 21%) произошло в Северо-Кавказском ФО. Отмечено значительное возрастание как заболеваемости спондилопатиями (СП), так и их распространенности практически во всех ФО, кроме Приволжского. Эти показатели для реактивного артрита (РеА) к 2017 г., напротив, уменьшились в пяти ФО и несколько повысились в трех ФО. Данные показатели колебались практически во всех ФО в течение 5 лет.

Выявлен ежегодный прирост заболеваемости псориатическим артритом (ПсА) и его распространенности, особенно в Северо-Кавказском ФО (на 29%). Незначительное снижение заболеваемости ПсА имело место только в Сибирском ФО. Число больных с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) несущественно увеличилось во всех ФО, за исключением Северо-Кавказского ФО, в котором распространенность СЗСТ резко снизилась — на 42%. Заболеваемость остеопорозом (ОП) колебалась на протяжении 5 лет, к 2017 г. отмечено ее повышение в пяти ФО, особенно в Северо-Западном ФО. Значительное увеличение распространенности ОП (на 33,5%) выявлено в Северо-Кавказском ФО.

Оценка возрастного состава пациентов показала, что ОА, ОП чаще встречаются в старшей возрастной группе, а РеА, СП, СЗСТ — у пациентов более молодого возраста. Различий в возрастном составе больных РА не отмечено.

Выводы. Анализ статистических показателей заболеваемости РЗ и их распространенности у взрослого населения России свидетельствует о нарастании в целом по стране числа больных с этой патологией.

Ключевые слова: ревматические заболевания; заболеваемость; распространенность; пятилетняя динамика.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova@iramn.ru

Для ссылки: Балабанова РМ, Дубинина ТВ. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019;13(4):11–17.

Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia
Balabanova R.M., Dubinina T.V.

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

Objective: to analyze trends in the incidence and prevalence of major rheumatic diseases (RDs) among the adult population of Russia in 2013 to 2017.

Material and methods. The trends in the incidence and prevalence of major RDs were analyzed among the adult population of Russia over 5 years (in 2013 to 2017) according to the statistical reports of the Ministry of Health of Russia, which are based on the data of accounting form No. 12 “Information on the number of diseases recorded in patients living in the region served by a health care facility”. The analysis was carried out in eight Federal Districts (FDs).

Results and discussion. Over 5 years, there was a slight increase in the number of patients (by 21,677) with musculoskeletal diseases (MSDs) among the adult population of Russia and a small (0.64%) decrease in their prevalence. Noninflammatory osteoarticular diseases, such as osteopathy, chondropathy, deforming dorsopathies, and arthropathies (74%), were leading among MSDs. The incidence of osteoarthritis (OA) was highest: more than 4 million people, which is a quarter of all RDs. The increase in the number of patients with OA was observed annually, but was insignificant for 5 years — 190.400 people; the prevalence of OA increased by 3.7%. The largest number of patients with OA was registered in the Central (1.1 million) and Volga (0.9 million) FDs.

The incidence of rheumatoid arthritis (RA) increased insignificantly in the Central, Northwestern, Southern, Ural, and Siberian FDs and decreased in the Volga and Far Eastern FDs. There was a substantial (21%) decrease in the prevalence of RA in the North Caucasian FD. There was a significant increase in both the incidence and prevalence of spondylopathy (SP) in almost all FDs, except for the Volga FD. In contrast, these indicators for reactive arthritis (ReA) had decreased in five FDs by 2017 and slightly increased in three FDs. These indicators fluctuated in almost all FDs for 5 years.

The incidence and prevalence of psoriatic arthritis (PsA) showed a annual increase particular in the North Caucasian FD by 29%. The incidence of PsA slightly decreased only in the Siberian FD. The number of patients with systemic connective tissue diseases (SCTD) increased insignificantly in all FDs, with the exception of the North Caucasian FD, in which the prevalence of SCTD reduced dramatically (by 42%). The incidence of osteoporosis (OP) fluctuated during 5 years; by 2017, there had been its rise in five FDs, especially in the Northwestern FD. The prevalence of OP was found to increase significantly (by 33.5%) in the North Caucasian FD.

Evaluation of the age composition of patients showed that OA and OP were more common in the older age group; and ReA, SP and SCTD were in the younger age one. There were no differences in the age composition of patients with RA.

Conclusion. The analysis of the statistical incidence and prevalence rates of RDs in the adult population of Russia suggests that there is an increase in the number of patients with this pathology throughout the country.

Keywords: rheumatic diseases; incidence; prevalence; five-year trend.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova RM, Dubinina TV. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):11–17.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17

Болезни костно-мышечной системы (БКМС) по-прежнему занимают ведущее место среди всех заболеваний взрослого населения страны, уступая только болезням кровообращения. Основная часть больных (более 10 млн) страдает невоспалительными заболеваниями, тогда как на долю воспалительных болезней суставов, позвоночника и соединительной ткани приходится около 30% всех БКМС.

Одним из приоритетных направлений российского здравоохранения является повышение доступности и качества специализированной медицинской помощи. Для правильного планирования ее объема и финансирования, разработки профилактических мероприятий и алгоритмов маршрутизации пациентов необходимы данные о заболеваемости и распространенности по отдельным нозологиям. Статистические показатели, конечно, не отражают в полной мере социальный масштаб проблемы, но их систематический анализ позволяет судить о существующих тенденциях. Учитывая, что лечение практически всех ревматических заболеваний (РЗ) требует новых дорогостоящих лекарственных средств (генно-инженерных биологических препаратов), сведения о заболеваемости по отдельным нозологиям в различных регионах страны могут способствовать планированию организации ревматологической помощи.

Цель исследования — анализ динамики заболеваемости (общее число взрослых больных, обратившихся в лечебные учреждения страны) основными РЗ и их распространенности (число больных в расчете на 100 тыс. населения) среди взрослого населения России с 2013 по 2017 г.

Материал и методы. Динамика заболеваемости основными РЗ и их распространенности среди взрослого населения проанализирована за 5 лет (с 2013 по 2017 г.) по статистическим отчетам Минздрава России, которые основаны на данных учетной формы №12 «Сведения о числе заболева-

ний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации». Анализ проведен по восьми федеральным округам (ФО). Следует отметить, что в статистических отчетах, опубликованных Минздравом России, отсутствуют данные о заболеваемости подагрой (M10,0), не выделены в отдельную рубрику реактивный артрит — РеА (M02.3, M02.8), анкилозирующий спондилит (M45), а статистика по системным заболеваниям соединительной ткани (СЗСТ) представлена в целом по группе.

Результаты и обсуждение. Сравнение общего числа зарегистрированных больных БКМС в 2013 г. и 2017 г. свидетельствует о незначительной динамике этого показателя за анализируемый период (прирост 21 677) с минимальной тенденцией к его снижению (на 0,64%) в пересчете на 100 тыс. взрослого населения. Более 3 млн пациентов с БКМС было зарегистрировано в Центральном и Приволжском ФО, самая низкая заболеваемость (около 600 тыс.) отмечена в Северо-Кавказском и Дальневосточном ФО. К 2017 г. наблюдалось снижение общего числа больных БКМС в Центральном (на 261 тыс.), Приволжском (на 272 тыс.) ФО, значительно меньшим это снижение было в Северо-Кавказском (на 48 тыс.) и Дальневосточном (на 17 тыс.) ФО. Прирост данного показателя имел место в Северо-Западном (202 тыс.), Южном (213 тыс.), Уральском (81 тыс.) и Сибирском (43 тыс.) ФО.

Большинство больных с БКМС (74%) страдают невоспалительными заболеваниями костно-суставной системы, число которых за 5 лет увеличилось незначительно (табл. 1). При пересчете на 100 тыс. взрослого населения прирост составил для деформирующих dorsopathies 4,3%, для артропатий 3,7% и для остеопатий и хондропатий 1,2%.

Для ревматологов представляют интерес воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата и системные аутоиммунные заболевания.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ревматоидный артрит (РА) наиболее распространенное заболевание среди аутоиммунных артритов: в России число зарегистрированных в 2017 г. больных РА составило 301 221. За анализируемый период отмечались незначительные ежегодные колебания общей заболеваемости РА: ее снижение в 2014 и 2015 гг. и последующий прирост к 2017 г. (табл. 2). Повышение числа зарегистрированных больных РА имело место в пяти и снижение — в трех ФО. Прирост распро-

Таблица 1. *Заболеваемость невоспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата взрослого населения России в 2013 и 2017 гг.*

Заболевание	2013 г.	2017 г.
БКМС	16 588 672/14 256	16 610 349/14 169
Остеопатии и хондропатии	288 592/248	294 095/251
Деформирующие дорсопатии	6 120 271/5 260	6 437 351/5 491
Артропатии	5 265 292/4 525	5 505 758/4 696

Примечание. В числителе — общее число больных, в знаменателе — показатель на 100 тыс. населения.

Таблица 2. *Динамика заболеваемости РА и его распространенности у взрослого населения России за 2013–2017 гг.*

Регион	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Российская Федерация	296 005/245,8	295 977/251	290 334/246,6	298 221/254,1	301 221/256,9
ЦФО	4 654/199,3	64 959/200,3	65 881/203,2	67 886/200,7	70 300/217,4
СЗФО	29 511/257,8	30 700/268,3	32 014/280,5	32 565/289,4	33 186/292,1
ЮФО	20 45/182,9	20 592/181,6	21 724/191,8	27 505/208,3	28 240/213,9
СКФО	20 516/293,3	21 230/300,7	16 121/227,8	15 983/224,5	16 551/231,8
ПФО	77 499/321,1	82 008/342,4	76 952/322,3	77 883/328,2	75 597/319,4
УФО	24 773/254,5	24 387/251,6	24 929/257,7	26 245/272,2	27 070/281,0
СФО	35 083/229,5	34 476/227,0	35 029/231,2	37 218/246,9	37 565/249,7
ДФО	12 681/254,7	12 452/252,9	12 499/254,8	12 262/251,8	12 091/249,0

Примечание. Здесь и в табл. 3–8: в числителе — общая заболеваемость, в знаменателе — распространенность (на 100 тыс. населения). Здесь и в табл. 3–9: ЦФО — Центральный ФО; СЗФО — Северо-Западный ФО; ЮФО — Южный ФО; СКФО — Северо-Кавказский ФО; ПФО — Приволжский ФО; УФО — Уральский ФО; СФО — Сибирский ФО; ДФО — Дальневосточный ФО.

странности РА (на 100 тыс. населения) отмечен в Центральном (8,4%), Северо-Западном (11,7%), Южном (14,5%), Уральском (9,4%), Сибирском (8,1%) ФО, снижение — в Северо-Кавказском (21,2%) и значительно меньшее снижение — в Дальневосточном (2,25%) и Приволжском (0,7%) ФО.

Среди воспалительных РЗ спондилопатии (СП) занимают второе место по заболеваемости после РА. За 5 лет происходил ежегодный прирост заболеваемости СП, которая к 2017 г. составила более 116 тыс. среди взрослого населения (табл. 3). Наибольшее число больных СП зарегистрировано в 2017 г. в Центральном и Приволжском ФО (более

Таблица 3. *Динамика заболеваемости СП и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг.*

Регион	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Российская Федерация	89 023/76,5	108 986/92,4	110 885/94,2	115 442/98,3	116 464/99,3
ЦФО	18 253/56,3	23 573/72,7	22 928/70,7	22 480/69,5	24 416/75,5
СЗФО	10 364/90,5	9 516/83,2	10 634/93,2	10 998/96,7	11 531/101,5
ЮФО	6 241/55,0	6 185/54,5	6 845/60,4	14 627/110,8	13 683/103,7
СКФО	7 324/104,7	8 792/124,5	13 238/187,0	12 137/170,5	13 067/183,0
ПФО	20 398/84,5	22 355/93,3	20 856/87,4	22 263/93,8	20 763/87,7
УФО	5 732/58,9	6 710/69,2	6 881/71,1	8 448/88,0	8 780/91,2
СФО	13 227/86,5	16 540/108,9	16 406/108,3	16 585/110,0	16 155/107,4
ДФО	6 147/123,5	6 701/136,4	5 995/122,1	7 069/154,1	7 146/147,2

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

Таблица 4. Динамика заболеваемости РеА и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг.

Регион	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Российская Федерация	49 802/42,8	47 799/40,5	50 905/43,2	76 823/65,4	41 514/35,4
ЦФО	7 049/21,7	7 193/22,2	6 168/19,0	7 687/23,7	5 919/18,3
СЗФО	3 420/29,9	3 695/32,3	4 196//36,8	3 948/35,2	4 028/35,5
ЮФО	5 568/49,1	4 154/36,6	4 534/40,0	4 613/34,9	4 363/33,1
СКФО	9 714/138,8	9 104/129,0	9 287/131,2	9 539/148,1	9 852/138,0
ПФО	10 835/44,9	9 209/38,4	11 737/49,2	8 392/35,4	6 741/28,5
УФО	3 641/37,4	3 497/36,1	3 189/33,0	3 419/35,4	2 904/30,1
СФО	7 030/46,0	8 538/56,2	8 766/57,9	5 352/35,5	5 137/34,2
ДФО	2 134/46,5	2 054/41,7	2 320/47,3	1 920/39,4	2 489/51,3

Таблица 5. Динамика заболеваемости ПсА и его распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг.

Регион	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Российская Федерация	17 280/14,9	17 969/15,2	18 069/15,3	19 229/16,4	19 442/16,6
ЦФО	4 698/14,5	4 869/15,2	4 535/14,0	4 974/15,4	4 858/16,6
СЗФО	1 665/14,5	1 673/14,6	1 715/15,0	2 041/18,0	2 335/20,5
ЮФО	1 380/12,2	1 224/10,8	1 369/12,1	1 896/14,4	1 999/15,1
СКФО	4 045/57,8	4 166/59,0	4 317/61,0	4 018/56,5	4 162/58,3
ПФО	2 479/10,3	2 763/11,5	2 567/10,7	3 002/12,7	2 835/11,9
УФО	1 174/12,1	1 108/11,4	1 344/13,9	1 594/16,5	1 450/15,1
СФО	1 236/8,1	1 256/8,3	1 424/9,4	976/6,5	1 063/7,1
ДФО	509/10,2	500/10,2	552/11,2	624/12,8	643/13,2

Таблица 6. Динамика заболеваемости СЗСТ и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг.

Регион	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Российская Федерация	55 856/48,0	53 887/45,7	62 265/52,9	58 276/49,6	57 274/48,9
ЦФО	13 697/42,2	13 728/42,3	12 763/39,4	12 815/39,6	12 442/38,5
СЗФО	5 551/48,5	5 798/50,7	6 505/57,0	7 256/63,8	7 298/64,2
ЮФО	4 709/41,5	3 427/30,7	5 463/48,2	6 678/50,6	5 761/43,6
СКФО	5 168/73,9	3 054/43,3	2 181/30,8	2 094/29,4	2 211/31,0
ПФО	12 124/50,2	12 134/50,7	18 734/78,5	12 386/52,2	12 386/54,2
УФО	4 684/48,1	4 865/50,2	4 754/49,1	5 298/54,9	5 237/54,4
СФО	7 210/47,2	7 564/49,8	7 926/52,3	8 557/56,8	8 721/58,0
ДФО	2 411/48,4	2 352/47,8	2 909/59,3	2 851/58,5	2 432/50,1

20 тыс.), самая низкая заболеваемость была в Уральском и Дальневосточном ФО. Распространенность СП за этот период выросла во всех ФО, особенно значимо в Южном

(47%), Северо-Кавказском (42,7%), Уральском (35,4%) ФО, несколько меньше в Центральном (25,4%), Сибирском (19,5%), Дальневосточном (16,2%) ФО. По субъектам Рос-

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

Таблица 7. Динамика заболеваемости ОА и его распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг.

Регион	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Российская Федерация	4 112 364/3 534,1	4 266 190/3 618,2	4 350 465/3 695,6	4 285 464/3 650,9	4 302 821/3 670,4
ЦФО	1 113 751/3 432,7	1 145 450/3 531,4	1 143 731/3 528,1	1 140 861/3 524,8	1 123 026/3 473,2
СЗФО	524 134/4 578,7	548 922/4 796,9	601 592/5 271,2	575 447/5 060,4	587 817/5 174,2
ЮФО	337 517/2 975,5	351 103/3 096,4	360 904/3 185,7	410 122/3 106,2	424 119/3 213
СКФО	132 183/1 889,4	133 656/1 893,3	133 834/1 891,0	145 128/2 038	150 864/2 112,8
ПФО	944 931/3 915,3	971 978/4 058	972 711/4 074	918 662/3 860,6	910 347/3 846,7
УФО	282 326/2 900,4	289 176/2 983,7	303 194/3 134,6	307 703/3 191,1	322 271/3 345,7
СФО	620 445/4 059,1	627 219/4 129,4	634 021/4 184,9	628 923/4 171,3	621 837/4 133,9
ДФО	139 972/2 811,9	145 643/2 957,5	147 520/3 007,3	143 155/2 939,2	146 985/3 027,5

Таблица 8. Динамика заболеваемости ОП и его распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг.

Регион	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Российская Федерация	152 321/130,9	153 511/130,2	155 107/131,8	155 624/132,6	157 791/134,6
ЦФО	44 328/136,6	45 237/139,5	45 194/139,4	45 731/141,3	45 397/140,4
СЗФО	16 158/141,2	15 771/137,8	16 653/145,9	18 452/162,3	20 406/179,6
ЮФО	5 947/52,4	6 133/54,1	6 638/58,6	7 163/54,3	7 884/59,7
СКФО	4 602/65,8	4 852/68,7	6 027/85,2	7 115/100,0	7 083/99,2
ПФО	22 851/94,7	21 524/89,9	20 727/86,8	19 984/84,2	19 913/84,1
УФО	13 825/142,0	14 427/148,9	14 541/150,3	13 301/137,9	13 945/144,8
СФО	34 686/226,9	34 658/228,2	35 112/231,8	34 344/227,8	33 151/220,4
ДФО	6 391/128,4	6 471/131,4	6 465/131,8	6 123/125,7	6 353/130,9

Таблица 9. Динамика распространенности РЗ среди взрослого населения по ФО Российской Федерации за 2013–2017 гг. (в %)

Регион	РА	РеА	ПсА	СП	СЗСТ	ОА	ОП
Российская Федерация	+4,9	-17,3	+10,3	+23	+1,9	+3,7	+7
ЦФО	+8,4	-15,7	+3,4	+25,4	-8,8	+1,2	+3
СЗФО	+11,7	+15,8	+29,3	+10,8	+24,5	+11,5	+21,3
ЮФО	+14,5	-32,6	+19,2	+47	+4,8	+7,4	+12,3
СКФО	-21,2	+0,6	+0,9	+42,7	-41,9	+10,6	+33,5
ПФО	-0,5	-36,5	+14,2	+3,7	+7,4	-1,8	-11,2
УФО	+9,4	-19,5	+19,3	+35,4	+11,8	+13,4	+2
СФО	+8,1	-25,7	-4,9	+19,5	+18,7	+1,8	-3
ДФО	-2,2	+9,4	+22,8	+16,2	+3,2	+7	-2

сийской Федерации высокая заболеваемость отмечена в Тверской области – 308,3, Республиках Крым – 375,1, Дагестан – 269,7, Марий Эл – 334,6, Саха (Якутия) – 255,8 и Че-

ченской Республике – 541,9, Камчатском крае – 613,1.

Заболеваемость РеА за анализируемый период была нестабильна по регионам Российской Федерации: она значи-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 10. Динамика заболеваемости РЗ в различных возрастных группах в России за 2013–2017 гг.

Нозология	Всего больных	Женщины >55 лет/мужчины >60 лет	%*	Женщины <55 лет/мужчины <60 лет	%*
РА	296005/301221	144356/159 344	48/52,1	151645/141877	51,2/47,6
РеА	49802/41514	1081/12644	21,7/25,4	39001/29470	78,3/70,9
ПсА	17280/19442	5250/6449	30,4/33,2	12030/12993	69,6/66,8
СП	89023/116464	33131/41731	37,2/35,8	55822/74733	62,7/64,1
СЗСТ	55856/57274	19323/22759	34,6/39,7	36543/34515	65,4/60,26
ОА	4112364/4302821	2454563/2586697	59,7/60,1	1657801/1716124	40,3/39,9
ОП	152321/157791	108847/109548	71,4/69,4	43474/48243	28,5/30,6

*Представлен процент от общего числа больных.

тельно повышалась к 2016 г. и снижалась в 2017 г. (табл. 4). Следует отметить, что в отчетной форме №12 Минздрава России в графу РеА включены воспалительные заболевания суставов, развивающиеся после различных инфекций (не только урогенных и кишечных), что отражает заболеваемость как РеА, так и другими нозологиями. Близкие к общероссийским колебаниям заболеваемости РеА показатели отмечены в Центральном, Северо-Западном, Южном, Сибирском ФО. Уменьшение общего числа зарегистрированных больных РеА к 2017 г. имело место в Центральном, Южном, Приволжском, Уральском, Сибирском ФО. Снижение распространенности РеА к 2017 г. было выявлено в Приволжском (36,5%), Южном (32,6%), Сибирском (25,7%), Уральском (19,5%), Центральном (15,7%) ФО, тогда как она сохранялась высокой в отдельных субъектах: Новгородской области (130,9), Чеченской Республике (136), Республике Дагестан (258).

Заболеваемость псориатическим артритом (ПсА) в России относительно невысока по сравнению с таковой РА, СП, РеА (табл. 5). Наибольшие ее показатели отмечены в Центральном (4,8 тыс.) и Северо-Кавказском (4,1 тыс.) ФО, самые низкие — в Дальневосточном (0,6 тыс.) ФО. Ежегодный незначительный прирост заболеваемости ПсА был зарегистрирован по всем ФО, кроме Сибирского ФО, в котором к 2017 г. выявлено незначительное ее снижение. Распространенность болезни была относительно низкой, за исключением Республики Дагестан (111,8) и Кабардино-Балкарии (112,8). Наибольший прирост распространенности ПсА наблюдался в Северо-Западном (29,3%), Дальневосточном (22,8%), Уральском (19,3%) Южном (19,2%) и Приволжском (14,2%) ФО.

В анализируемой отчетной форме все СЗСТ объединены в общую группу, в связи с этим определить вклад каждой болезни в составе СЗСТ в показатели заболеваемости и распространенности невозможно. Следует отметить некоторую неравномерность заболеваемости СЗСТ и их распространенности за пятилетний период в Южном и Приволжском ФО. Относительно равномерное повышение заболеваемости наблюдалось в Северо-Западном, Уральском и Сибирском ФО (табл. 6). Распространенность СЗСТ к 2017 г. существенно снизилась в Северо-Кавказском (41,95), и незначительно — в Центральном (8,8%) ФО. Повышение этого показателя имело место в Северо-Западном (24,5%), Сибирском (18,7%), Уральском (11,8%) ФО, в остальных ФО изменения были незначительными. Существенное повыше-

ние по сравнению со среднероссийскими показателями распространенности СЗСТ отмечено во Владимирской (78), Липецкой (80,1) и Ульяновской (94,6) областях, Республиках Алтай (85,0), Хакасия (81,6), Саха (Якутия) (82,2) и Алтайском крае (94,8).

Среди всех РЗ самой высокой была заболеваемость артрозами (остеоартритом, ОА) — более 4 млн (четверть всех БКМС; табл. 7). Лидирующие позиции по числу больных ОА занимали Центральный (1,1 млн) и Приволжский (0,9 млн) ФО. Наиболее низкая заболеваемость ОА отмечалась в Северо-Кавказском (150,8 тыс.) и Дальневосточном (146,9 тыс.) ФО. Во всех ФО, за исключением Приволжского, зафиксирован прирост числа больных ОА, относительно небольшой за 5 лет. Самая высокая распространенность ОА наблюдалась в Северо-Западном (5 174,2) и Сибирском (4 133,9) ФО, а самая низкая — в Северо-Кавказском (2 112,8) ФО. В процентном отношении распространенность ОА незначительно увеличилась в Уральском (13,4%), Северо-Западном (11,5%), Северо-Кавказском (10,6%) и Южном (7,4%) ФО.

За анализируемый период заболеваемость остеопорозом (ОП) ежегодно незначительно увеличивалась, исключение составляют Приволжский, Сибирский и Дальневосточный ФО (табл. 8). В 2017 г. наибольшее число больных ОП зарегистрировано в Центральном (45,4 тыс.), Сибирском (33 тыс.), Северо-Западном (20,4 тыс.) ФО, а наименьшее — в Южном (7,8 тыс.), Северо-Кавказском (7,0 тыс.) и Дальневосточном (6 тыс.) ФО. Прирост распространенности ОП был высоким в Северо-Кавказском (33,5%), Северо-Западном (21,3%) и несколько меньшим — в Южном (12,3%) ФО, а ее снижение отмечено в Приволжском (11,2%) ФО. В остальных ФО изменения были незначительными.

Анализ динамики распространенности РЗ за 5 лет выявил разнонаправленность статистических показателей, как по нозологиям, так и по регионам РФ (табл. 9). Наиболее стабильная ситуация отмечена при ОА с несколько большим или меньшим приростом показателей во всех регионах. Наибольшие колебания распространенности наблюдались при РеА. Конечно, существенное снижение показателей практически во всех регионах можно отнести к позитивным изменениям, но встает вопрос — эти перемены связаны с РеА или с артритами, возникающими после различных инфекций (стрептококковой, вирусной и др.). Распространенность ПсА, напротив, имела тенденцию к увеличению, что можно объяснить в целом возросшим интересом к проблеме спон-

дилоартритов, в том числе ПсА, а также повышением уровня знаний ревматологов о диагностике и возможностях современной терапии болезни, формированием междисциплинарных взаимодействий с врачами-дерматовенерологами. Еще более выраженный прирост отмечен при СП, что, скорее всего, обусловлено возможностью использовать для их выявления новые методы диагностики, в частности магнитно-резонансную томографию, а также регулярным проведением обучающих школ по этой нозологии как для врачей, так и пациентов. Неоднозначная ситуация сложилась в отношении распространенности СЗСТ. Трудно объяснить существенное снижение этого показателя в Северо-Кавказском ФО, так как невозможно уточнить, за счет какой нозологии происходит уменьшение числа больных. Не исключены и сложности в диагностике, в том числе лабораторной. В то же время в этом регионе резко возросла распространенность ОП, что можно объяснить только улучшением диагностики состояния минеральной плотности костной ткани.

Представлял интерес возрастной состав пациентов с РЗ, что послужило основанием для сравнения числа всех заре-

гистрированных взрослых больных с числом лиц старшего возраста: женщин старше 55 лет, мужчин старше 60 лет (ранее — пенсионного возраста). Проведенный анализ показал, что распределение больных РА было практически равным в обеих возрастных группах, с небольшим преобладанием в старшей возрастной группе (табл. 10). РеА, СП, ПсА, СЗСТ в 2/3 случаев страдали лица молодого возраста. Около 40% больных ОА приходилось на женщин моложе 55 лет и мужчин моложе 60 лет. ОП на 2/3 был представлен лицами пенсионного возраста. Существенного изменения возрастного состава больных к 2017 г. не произошло.

Выводы. Таким образом, анализ статистических показателей заболеваемости РЗ и их распространенности у взрослого населения России свидетельствует о нарастании в целом по стране числа больных с этой патологией. Однако по-прежнему обращают на себя внимание значительные колебания показателей не только по разным ФО, но и в пределах одного ФО. Особенно это касается Северо-Кавказского ФО, что, вероятно, связано с нехваткой квалифицированных врачей-ревматологов в этом регионе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):266–70. [Balabanova RM, Dubinina TV, Erdes ShF. Trends in the incidence of rheumatic diseases in the adult population of Russia over 2010–2014. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):266–70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-266-270
2. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15–21. [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(1):15–21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21
3. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 г. Статистические материалы. Часть IV. Москва; 2018. [Total morbidity of the adult population of Russia in 2017. *Statistical materials*. Part IV. Moscow; 2018].
4. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России. Статистические материалы. Часть VIII. Москва; 2015. [The total morbidity of the population over the working age (55 years in women and 60 years in men) in Russia. *Statistical data*. Part VIII. Moscow; 2015].
5. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России. Статистические материалы. Часть VIII. Москва; 2018. [The total morbidity of the population over the working age (55 years in women and 60 years in men) in Russia. *Statistical data*. Part VIII. Moscow; 2018].

Поступила 10.09.2019

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.

Медико-экономический анализ влияния инвалидизации, ассоциированной с ревматическими заболеваниями, на экономику страны с учетом реализации пенсионной реформы

Лиля А.М.^{1,2}, Древал Р.О.³, Инамова О.В.⁴, Шипицын В.В.⁵, Заботина А.Н.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; ³Некоммерческое партнерство по содействию в продвижении социальных программ в области здравоохранения «Центр социальной экономики», Москва, Россия; ⁴Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия; ⁵ООО «Фарм Си Ай Эс», Москва, Россия; ⁶ООО «Фармэкспириенс», Санкт-Петербург, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³119421, Москва, Ленинский проспект, 111, корп. 1; ⁴190068, Санкт-Петербург, Большая Подъяческая ул., 30; ⁵115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 44; ⁶190000, Санкт-Петербург, пл. Труда, 2А

В статье представлены данные оригинального исследования, посвященного оценке влияния инвалидизации, ассоциированной с рядом ревматических заболеваний — РЗ (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит и псориатический артрит), на экономику страны, а также связанных с ними потерь государства в условиях реализации предстоящей пенсионной реформы (ПР). Рассмотрено социально-экономическое значение инвалидизации, ассоциированной с РЗ, в текущем периоде и после проведения ПР 2019–2028 гг., определена степень ее влияния на валовой внутренний продукт страны, а также рассчитана экономическая эффективность возврата потенциально трудоспособной части инвалидов (лиц, находящихся в трудоспособном возрасте) к социально-экономической активности. При подготовке исследования были учтены мнения экспертов и ведущих специалистов в данной области из различных субъектов Российской Федерации.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; инвалидизация; пенсионная реформа; экономическое бремя; организация медицинской помощи и лекарственного обеспечения; нормативно-правовые акты.

Контакты: Руслан Орестович Древал; dreval.ruslan@gmail.com

Для ссылки: Лиля АМ, Древал РО, Инамова ОВ и др. Медико-экономический анализ влияния инвалидизации, ассоциированной с ревматическими заболеваниями, на экономику страны с учетом реализации пенсионной реформы. Современная ревматология. 2019;13(4):18–25.

Medical and economic analysis of the impact of rheumatoid disease-associated disability on the country's economy in terms of implementation of pension reforms

Lila A.M.^{1,2}, Dreval R.O.³, Inamova O.V.⁴, Shipitsyn V.V.⁵, Zabolina A.N.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; ³Nonprofit Partnership for Social Health Care Programs «Center for Social Economy», Moscow, Russia; ⁴Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg, Russia; ⁵ООО «Farm CIS», Moscow, Russia; ⁶ООО «Pharmexperience», Saint Petersburg, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ³111, Leninsky Prospect., Build. 1, Moscow 119421; ⁴30, Bolshaya Pod'yacheskaya St., Saint Petersburg 190068; ⁵44, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow 115093; ⁶2A, Sq. Truda, Saint Petersburg 190000

The paper presents the data of an original study evaluating the impact of disability associated with a number of rheumatic diseases (RDs) (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis) on the country's economy, as well as their related losses of the state under the conditions of implementation of the upcoming pension reform (PR). The authors consider the socioeconomic importance of disability associated with RDs in the current period and after PR implementation in 2019–2028, determine the degree of its influence on the country's gross domestic product, and also calculate the economic efficiency of return of the potentially able-bodied proportion of disabled people (able-bodied population) to socioeconomic activity.

The opinions of experts and leading experts in this area from different subjects of the Russian Federation were taken into account when preparing the study.

Keywords: rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; ankylosing spondylitis; disability; pension reform; economic burden; organization of medical care and drug provision; normative legal acts.

Contact: Ruslan Orestovich Dreval; dreval.ruslan@gmail.com

For reference: Lila AM, Dreval RO, Inamova OV, et al. Medical and economic analysis of the impact of rheumatoid disease-associated disability on the country's economy in terms of implementation of pension reforms. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):18–25.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-18-25

Актуальность проблемы

Ревматические заболевания (РЗ) занимают важное место в структуре заболеваемости населения во всем мире. Их социально-экономическая значимость обусловлена высокой распространенностью, негативным влиянием на качество жизни больных из-за высокого уровня инвалидизации¹ (особенно трудоспособной части населения) и, как следствие, значительными трудовыми и экономическими потерями. Это определяет важность систематизации и подготовки рекомендаций по совершенствованию организации ревматологической службы Российской Федерации. Особое значение при этом приобретают исследования, направленные на изучение влияния инвалидизации, ассоциированной с РЗ, на экономику страны с учетом реализации пенсионной реформы (ПР)² и перехода части популяции больных с РЗ в трудоспособный статус.

В настоящем исследовании рассмотрены три нозологические формы — ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА), характеризующиеся высокой распространенностью, заболеваемостью и частой инвалидизацией в трудоспособном возрасте³.

В ходе данного исследования принимали во внимание, что цифры официальной статистики могут существенно отличаться от результатов независимых международных исследований и экспертных оценок по всем трем нозологическим формам [3, 4, 6, 8–10]. Такое расхождение во многом объясняется поздним обращением пациентов за медицинской помощью и сложностью установления диагноза на поликлиническом этапе, а также несистемным подходом к формированию статистических данных из-за отсутствия федеральных регистров. При этом именно при РЗ наблюдается высокий уровень инвалидизации пациентов в первые 5 лет болезни [11–13].

Учитывая, что системной статистической информации, альтернативной официальной, не так много, в нашем исследовании данные из разных источников о распространен-

ности РА, АС и ПсА (Минздрав России [5], ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) и инвалидизации (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, региональные подразделения медико-социальной экспертизы Минтруда России, ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России — ФБ МСЭ) распределялись относительно медиан.

Влияние ПР на структуру трудоспособного населения в Российской Федерации

На первом этапе исследования были осуществлены оценка и прогнозирование численности населения пенсионного и трудоспособного возраста в различных группах населения, а также инвалидизации в Российской Федерации.

Ниже представлена методика оценки численности населения пенсионного возраста и пенсионеров в период ПР 2019–2028 гг. Для расчетов из бюллетеня Росстата взяты следующие исходные данные:

- численность и состав населения (численность населения; компоненты изменения численности населения Российской Федерации; численность мужчин и женщин; распределение населения по возрастным группам);
- демографический прогноз до 2035 г. (изменение численности населения по вариантам прогноза; численность мужчин и женщин; численность населения по отдельным возрастным группам; численность населения по однолетним возрастам; коэффициент демографической нагрузки, рожившиеся, умершие и естественный прирост населения);
- комплексные данные Федеральной государственной информационной системы «Федеральный реестр инвалидов», Федеральной службы государственной статистики и Пенсионного фонда России [14, 15];
- данные об инвалидности населения (численность лиц, впервые признанных инвалидами; распределение лиц, впервые признанных инвалидами, по причинам инвалидности; распределение детей, впервые признанных инвалидами в возрасте до 18 лет, по формам болезней; численность

¹Инвалидизация — утрата трудоспособности вследствие болезни, увечья, переход на положение инвалида. Ранняя инвалидизация, вынужденное бездействие человека, находящегося в трудоспособном возрасте, наносит ему серьезную моральную травму [1]. По состоянию на декабрь 2018 г. в Российской Федерации было более 11 млн 277 тыс. инвалидов, из них 85,8% имели инвалидность, ассоциированную с РЗ [2].

²Пенсионная реформа 2019–2028 гг. — этап реформирования пенсионной системы Российской Федерации, предусматривающий постепенный подъем пенсионного возраста с 55 до 60 лет для женщин и с 60 до 65 лет для мужчин. Осуществляется в соответствии с ФЗ №350 от 3.10.2018 г. «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам назначения и выплаты пенсий» (принят Государственной Думой 27.09.2018 г., одобрен Советом Федерации 3.10.2018 г.). Изменения касаются большинства граждан Российской Федерации, однако есть льготы для работников определенных специальностей (медики, педагоги, артисты и др.), жителей Крайнего Севера, женщин с тремя и более детьми. Реформа не предполагает изменений для лиц, занятых на тяжелых работах и вредных производствах, сотрудников силовых структур. Реформа не затронет граждан, уже имеющих статус пенсионеров. В Правительстве Российской Федерации ожидают, что реформа позволит существенно увеличить пенсионные выплаты.

³По некоторым оценкам, в Российской Федерации РА могут страдать от 800 тыс. до 1 млн человек [3, 4]. Согласно официальной статистике, в 2016 г. заболеваемость РА в нашей стране составляла 33 232 больных (22,7 на 100 тыс.); всего зарегистрировано 302 516 больных (206,4 на 100 тыс.) [5]. Распространенность АС в разных странах составляет от 0,01 до 6% населения [6]. Заболевание характеризуется высокой инвалидизацией пациентов молодого трудоспособного возраста. По некоторым данным, в Российской Федерации насчитывается более 150 тыс. больных АС [7]. ПсА диагностируется у 1–3% населения [8], при этом нет корректных данных о частоте возникновения артрита в популяции больных псориазом — этот показатель варьируется от 5–7 до 61% (в среднем 37–48%) [8, 9]. Обычно ПсА развивается у пациентов 25–55 лет. Согласно официальной статистике, заболеваемость ПсА в Российской Федерации за 2016 г. составляла 3540 больных (2,42 на 100 тыс.); всего зарегистрировано 20 022 больных (13,66 на 100 тыс.) [5].

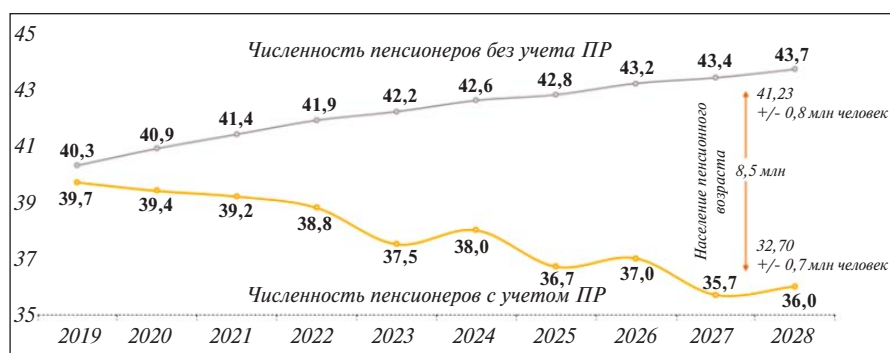


Рис. 1. Прогноз изменения численности пенсионеров Пенсионного фонда Российской Федерации в 2019–2028 гг. (в млн человек)

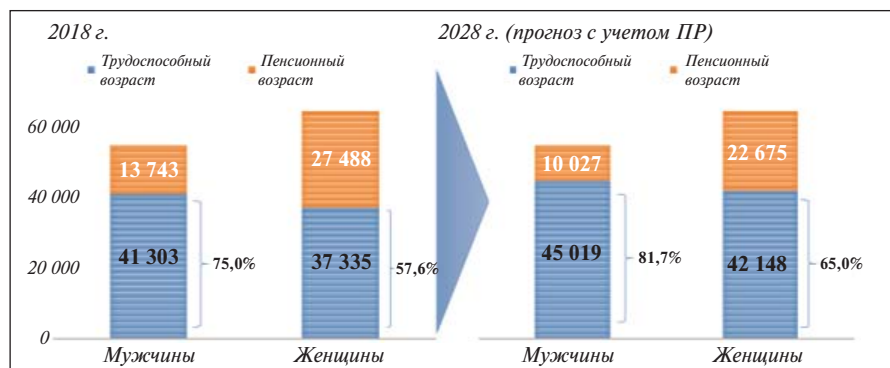


Рис. 2. Структура населения Российской Федерации до и после ПР (в тыс. человек)

детей-инвалидов в возрасте до 18 лет, получающих социальные пенсии; стационарные учреждения социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов; численность инвалидов в Российской Федерации и субъектах Российской Федерации, распределенных по полу, по возрастным группам, по группам инвалидности, по причинам инвалидности).

Основной базой данных для проведения расчетов являлся статистический бюллетень Росстата «Предположительная численность населения Российской Федерации до 2035 г.» с обновлением от 03.10.2018 г. Вместе с тем имеющиеся данные о категориях населения по трудоспособности не учитывают возрастные сдвиги, производимые ПР. Прогнозные данные Росстата были пересчитаны с учетом механизма ввода ПР в соответствии с №350-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам назначения и выплаты пенсий». На основании проведенного анализа и расчетов были получены прогнозные значения численности пенсионеров с/без учета влияния ПР (рис. 1).

Согласно полученным данным, реализация положений ПР к 2028 г. позволит увеличить численность трудоспособного населения на 8,5 млн человек, при этом численность мужчин трудоспособного возраста увеличится на 8,9% и составит 45,019 тыс., численность женщин — на 12,9% и достигнет 42,148 тыс., что приведет к дополнительному валовому внутреннему продукту (ВВП) в размере 6 032 млн руб. в год (из расчета ВВП на душу населения в 2018 г.; рис. 2).

Модель влияния ПР 2019–2028 гг. в Российской Федерации на социально-медицинские и финансово-экономические показатели функционирования системы здравоохранения на примере профиля «Ревматология» (РА, АС, ПсА)

На втором этапе исследования были проанализированы данные об уровне и распространенности инвалидизации на примере трех нозологических форм (РА, АС и ПсА) на основании сведений ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, региональных подразделений медико-социальной экспертизы Минтруда России и ФГБУ ФБМСЭ Минтруда России. Совокупная выборка включала трехлетний (2016–2018 гг.) анализ показателей инвалидизации по группе заболеваний и составила: для РА — 23 686, для АС — 8362 и для ПсА — 1820 человек.

Нами была разработана математическая вариативная «Модель расчета влияния пенсионной реформы 2019–2028 гг. в Российской Федерации на инвалидизацию и экономическое бремя для ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и псориатического артрита». В рамках данной модели были выполнены следующие расчеты:

1. Оценка количества пенсионеров в Российской Федерации по годам (2019–2028): «если бы ПР не было» и с учетом ПР.
2. Оценка количества инвалидов в Российской Федерации по годам (2019–2028): отдельно оценено количество инвалидов трудоспособного возраста в структуре «если бы ПР не было» и с учетом ПР (за основу расчетов принята структура инвалидности в Российской Федерации).
3. Расчет/прогноз количества больных по профилю «Ревматология» в Российской Федерации по годам (2019–2028).
4. Расчет/прогноз количества инвалидов среди больных по профилю «Ревматология» в Российской Федерации по годам (2019–2028): «если бы ПР не было» и с учетом ПР.
5. Расчет количества инвалидов, которые стали бы пенсионерами до ПР, но оказались в трудоспособном возрасте в результате ее проведения.
6. Расчет количества инвалидов среди больных по профилю «Ревматология», которые стали бы пенсионерами до ПР, но оказались в трудоспособном возрасте в результате ее проведения.
7. Оценка прямых и косвенных затрат на 1 инвалида по профилю «Ревматология» для пациентов в трудоспособном возрасте и для пенсионеров.
8. Расчет экономического бремени по профилю «Ревматология» в структуре: «если бы ПР не было» и с учетом ПР.

*Данные получены с использованием программного продукта «Ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит: модель расчета экономического бремени».

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

9. Сравнительный анализ влияния ПР с точки зрения эффективности оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения больных по профилю «Ревматология» с использованием ряда выбранных индикаторов.

Согласно имеющимся данным, в 2018 г. население Российской Федерации составляло 146 880 тыс. человек, среди них было 46,4% мужчин и 53,6% женщин [2]. ВВП страны оценивался в 103 875,8 млрд руб. (707 215 руб. на душу населения). Суммарно трудоспособное население и пенсионеры на 2018 г. составили 122 616 тыс. человек, из них 66,4% были лица трудоспособного возраста и 33,6% — пенсионного возраста.

Численность инвалидов по возрастным группам в Российской Федерации, рассчитанная по состоянию на декабрь 2018 г., достигала 11 277 668, из них 57% (6 476 721) — женщины и 43% (4 800 947) — мужчины [14]. Распределение инвалидов по возрастным группам представлено в табл. 1.

Таблица 2. Уровень инвалидизации пациентов с РА, ПсА и АС в Российской Федерации: прогноз на 2028 г. с учетом ПР, в %

оба пола	РА		оба пола	ПсА		оба пола	АС	
	мужчины	женщины		мужчины	женщины		мужчины	женщины
Население трудоспособного возраста								
22,7	26,1	21,4	17,2	19,6	14,9	13,6	15,7	8,0
Население пенсионного возраста								
18,1	19,0	18,0	17,9	18,3	17,8	22,6	20,1	29,0
Итого								
20,4	23,7	19,6	17,3	19,4	15,7	13,8	15,8	8,5

Для определения уровня затрат государства группы населения были оценены в структуре «Трудоспособный/пенсионный возраст» и «Работающие/неработающие». Как показал анализ, в представленных группах наибольшую финансовую нагрузку создают неработающие инвалиды в трудоспособном возрасте. Так, для РА годовое экономическое бремя, ассоциированное с этой категорией инвалидов, составило 1 651 258 руб. на 1 человека — это в 3,63 раза больше, чем на 1 работающего инвалида в трудоспособном возрасте, в 5,51 раза больше, чем на 1 работающего пенсионного возраста, и в 6,95 раза больше, чем на 1 неработающего пенсионного возраста⁵ (рис. 3).

Исследование, проведенное Центром социальной экономики на основании анализа материалов, представленных региональными органами медико-социальной экспертизы, ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, с последующим математическим моделированием показало, что общая доля инвалидов в исследуемых

Таблица 1. Распределение численности инвалидов в Российской Федерации по возрастным группам

Показатель	Возрастная группа				
	18–30 лет	31–40 лет	41–50 лет	51–60 лет	Старше 60 лет
Численность инвалидов	501 013	783 269	1 031 400	1 954 125	7 007 861

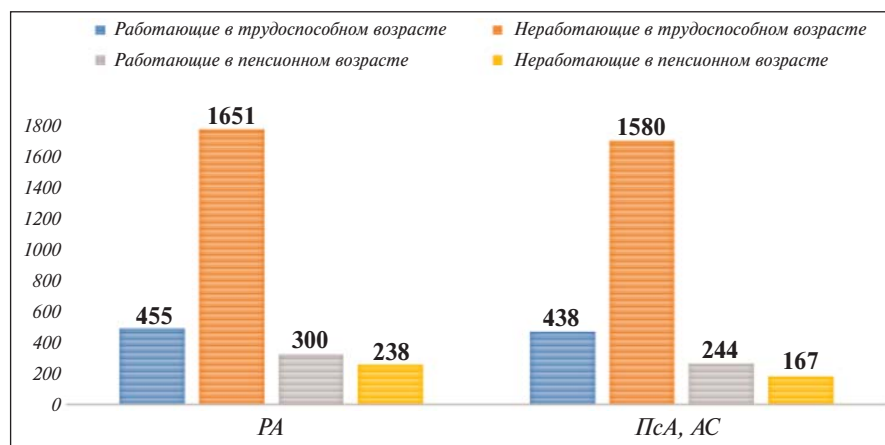


Рис. 3. Экономическое бремя на 1 инвалида с РА, ПсА и АС в 2018 г. (в тыс. руб.)

группах в 2018 г. достигала 19,3%, а по итогам реализации ПР может составить 19,4% (табл. 2)⁶.

Средний возраст пациентов при установлении диагноза РА равнялся 44 годам, средний возраст инвалидизации, ассоциированной с болезнью, — 51 году (7 лет от установления диагноза до инвалидизации, 9 «потерянных» лет трудоспособного возраста для женщин и 14 для мужчин). Средний возраст пациентов при установлении диагноза ПсА составил 29 лет, средний возраст инвалидизации, ассоциированной с болезнью, — 48 лет (19 лет от установления диагноза до инвалидизации, 12 «потерянных» лет трудоспособного возраста для женщин и 17 для мужчин).

При анализе уровня инвалидизации пациентов были выявлены некоторые особенности. Так, несмотря на трехкратное превышение встречаемости РА у женщин, доля инвалидизации у них была несколько ниже, чем у мужчин. По данным экспертов, это связано в большей степени с социальными и гендерными аспектами, чем с медицинскими

⁵Данные получены с использованием программного продукта «Ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит: модель расчета экономического бремени».

⁶Эти результаты являются средневзвешенным показателем уровня инвалидизации в исследуемых группах заболеваний за 3 года и учитывают внутреннюю разнонаправленность динамики (умеренный рост инвалидизации у пациентов с АС и умеренное падение ее уровня у пациентов с РА).

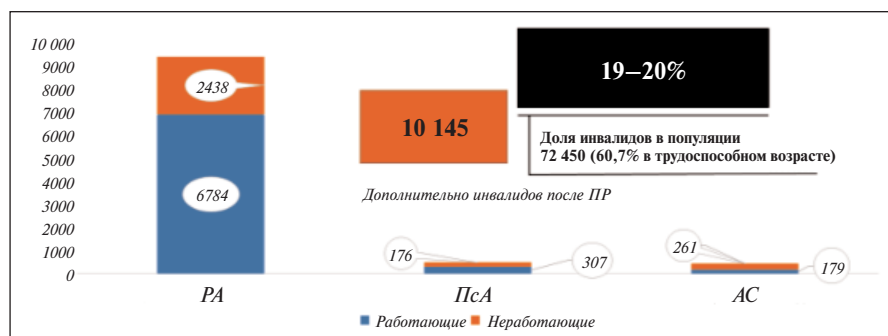


Рис. 4. Структура инвалидизации и дополнительное количество инвалидов по РА, АС и ПсА, перешедших в трудоспособный возраст после ПР (в год): прогноз, базовый сценарий

Таблица 3. Экономическое бремя инвалидности (исключая детей): базовый сценарий с учетом ПР, в тыс. руб./год

Все инвалиды	РА	ПА	АС	Итого
Работающие	17 664 986	869 118	1 192 631	19 726 735
Неработающие	16 868 827	1 621 301	6 180 144	24 670 271
Всего	34 533 812	2 490 418	7 372 775	44 397 005

Таблица 4. Экономическое бремя, ассоциированное со всеми инвалидами трудоспособного возраста: базовый сценарий с учетом ПР, в тыс. руб./год

Все инвалиды трудоспособного возраста	РА	ПА	АС	Итого
Работающие	11 601 212	759 791	1 166 661	13 527 664
Неработающие	15 141 463	1 578 376	6 154 251	22 874 090
Всего	26 742 675	2 338 167	7 320 913	36 401 754

Таблица 5. Численность инвалидов трудоспособного возраста по нозологиям после ПР

Инвалиды трудоспособного возраста	РА	ПА	АС	Итого
Работающие	25 518	1 735	2 664	29 917
Неработающие	9 170	999	3 894	14 063
Всего	34 688	2 734	6 559	43 980

причинами. Согласно данным ряда исследователей, комплаентность у женщин в целом выше, чем у мужчин, соответственно, выше и эффективность проводимой терапии, что, в свою очередь, отражается и на общем уровне инвалидизации [16, 17]. В целом приверженность терапии у пациентов с РА, по данным зарубежных и отечественных авторов, варьируется от 22,8 до 80% [18–20].

Таким образом, в результате ПР за счет пациентов с РА, АС и ПсА дополнительно ежегодно появляется около 50 тыс. человек трудоспособного возраста, из которых около 10 145 будут инвалидами. Всего количество инвалидов в популяции

пациентов по трем нозологическим формам по итогам ПР составит порядка 72,45 тыс., 60,7% из которых будут в трудоспособном возрасте (рис. 4).

Для расчета экономического бремени нами был использован программный продукт «Ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит: модель расчета экономического бремени». Более подробно методология исследования и полученные результаты были изложены в работе «Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации» [21].

По прогнозу, к 2028 г. ежегодное экономическое бремя из-за инвалидности по РА, АС и ПсА составит 44,4 млрд руб., из которых 36,4 млрд (82% от экономического бремени на всех инвалидов) придется на инвалидов трудоспособного возраста, 8 млрд — на инвалидов пенсионного возраста.

Выделение в общем экономическом бремени той части инвалидов, которые дополнительно перейдут в трудоспособный возраст после ПР, составит общую сумму около 8 млрд руб. (23% — доля экономических потерь от инвалидизации пациентов, перешедших по итогам ПР в трудоспособное состояние), при этом 41% экономического бремени будет ассоциирован с работающими инвалидами и 59% — с неработающими. Сумма 8 млрд руб. — это не что иное, как экономические потери от инвалидизации пациентов с РА, АС и ПсА. При расчете дополнительного экономического эффекта от ПР (дополнительный ВВП, генерируемый переходом в трудоспособный возраст части населения из пенсионного возраста) эти потери нужно обязательно учитывать.

В нашем исследовании были проведены расчеты потенциальных значений экономического бремени, численности инвалидов и экономических потерь государства от инвалидизации населения, ассоциированных с РЗ, особенно трудоспособной его части. В рамках моделирования рассматривалось несколько вариантов. Так, «Модель расчета влияния пенсионной реформы 2019–2028 гг. в Российской Федерации на инвалидизацию и экономическое бремя для ревматических заболеваний: ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит» предполагает оценку двух основных сценариев. Базовый сценарий — основан на статистике распространенности РА, ПА, АС, согласно данным Минздрава России; экспертный — на выборе зна-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

чений из набора экспертных оценок/оценок пациентских ассоциаций и данных опубликованных исследований. Результаты математического моделирования представлены в табл. 3–5.

Экономическое бремя, создаваемое всеми инвалидами, перешедших в трудоспособный возраст после ПР, составит примерно 8 млрд руб., из которых 7,1 млрд руб. — это затраты на больных РА, а 414,0 и 490,0 млн руб. — на пациентов с ПсА и АС соответственно.

Таким образом, результаты моделирования свидетельствуют о том, что 60,7% трудоспособных пациентов с РЗ генерируют 82% затрат государства, связанных с инвалидностью. Полученные данные еще раз подтверждают высокую социальную и экономическую значимость этой патологии для общества в целом и необходимость разработки и последующей реализации федеральной программы по сокращению инвалидизации больных с РЗ.

В настоящем исследовании, помимо расчетов базового сценария, в основе которого лежала оценка распространенности РА, АС и ПсА на основании статистики Минздрава России [5], были выполнены расчеты экспертного сценария с учетом экспертной оценки уровня распространенности РА, АС и ПсА в Российской Федерации. Как свидетельствуют результаты проведенного анализа, потенциальное количество больных с анализируемыми заболеваниями составляет примерно 816 тыс., из них 671 тыс. — это больные РА, 35 тыс. — ПсА и 110 тыс. — АС. При такой оценке расчетное число инвалидов среди этих пациентов составит 157 353 по состоянию на 2018 г. и 158 195 — при условии реализации ПР. В целом по трем нозологиям, в соответствии с экспертным сценарием, в результате ПР ежегодно дополнительно будет появляться около 108,9 тыс. инвалидов трудоспособного возраста. Экономическое бремя, связанное со всеми инвалидами исследуемой группы, после ПР по данному сценарию составит более 96,9 млрд руб., из них около 79,3 млрд руб. будет приходиться на инвалидов трудоспособного возраста (табл. 6).

Дополнительное количество инвалидов с РА, ПсА и АС, перешедших в трудоспособный возраст после ПР, к 2028 г. по экспертному сценарию достигнет 22 138. Доля в общем экономическом бремени той части инвалидов, которые дополнительно перейдут в трудоспособный возраст после ПР, будет равняться 17,5 млрд руб., при этом 41% бремени ассоциируется с работающими инвалидами и 59% — с неработающими. При оценке дополнительного экономического эффекта от ПР (дополнительный ВВП, генерируемый переходом в трудоспособный возраст части населения из пенсионного возраста), эти расходы следует принимать во внимание.

Выполненная в нашем исследовании экспертная валидация данных показала, что уровень инвалидизации в Российской Федерации, ассоциированной с РЗ, помимо медицинской составляющей, во многом зависит также от следующих причин:

- правоприменительной практики использования ФЗ №178 от 17.07.1999 г. «О государственной социальной помощи». В частности, правовая коллизия заключается в том, что возможность получения пациентами с РЗ высокоэффективных таргетных препаратов (генно-инженерные биологические препараты — ГИБП, малые молекулы), спо-

Таблица 6.

Экономическое бремя, ассоциированное со всеми инвалидами (исключая инвалидов-детей): экспертный сценарий с учетом ПР, в тыс. руб./год

Все инвалиды	РА	ПА	АС	Итого
Работающие	38 896 892	1 532 990	2 656 216	43 086 098
Неработающие	37 143 813	2 859 725	13 764 351	53 767 889
Всего	76 040 705	4 392 715	16 420 567	96 853 986

собствующих снижению уровня инвалидизации и возвращению к трудоспособному состоянию, напрямую связана с наличием у пациента инвалидности;

- объема финансирования закупок высокотехнологических препаратов (ГИБП, малые молекулы). Во многих субъектах уровень обеспеченности необходимыми препаратами не соответствует фактической потребности, что приводит к сохранению высокого уровня инвалидизации пациентов;

- общего уровня финансово-экономического развития региона/субъекта. В некоторых дотационных субъектах получение инвалидности является в большей степени мерой социальной поддержки населения, при которой инвалидность и соответствующие выплаты фактически являются дополнительным источником средств для существования некоторых малоимущих семей. Такая ситуация вынуждает пациентов с РЗ «сопротивляться» эффективной терапии, чтобы сохранить соответствующий для установления инвалидности уровень активности заболевания;

- низкой социализации пациентов с наличием группы инвалидности (объективные трудности при устройстве на работу при наличии инвалидности, особенно у пациентов предпенсионного возраста), что нередко приводит к сокрытию истинного состояния здоровья;

- особенностей формирования и учета статистических данных в Российской Федерации (текущий учет не позволяет выделять и учитывать «привязку» пациентов к диагнозам с установленной инвалидностью «бессрочно» накопительным итогом).

Заключение

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, инвалидизация пациентов с РЗ, дополнительно перешедших в трудоспособный возраст в результате ПР, генерирует и дополнительные издержки в виде экономического бремени, ассоциированного с пациентами-инвалидами: для базового сценария оно равняется 8,0 млрд руб., для экспертного — около 17,5 млрд руб. Экономические потери в результате инвалидизации пациентов с РА, АС и ПсА, дополнительно перешедших в трудоспособный возраст в результате ПР, составят, таким образом, около 22–23% предполагаемого дополнительного ВВП.

Снижение экономической нагрузки в результате инвалидизации — это комплексная системная задача, ее решение потребует реализации ряда *основных мероприятий*, которые будут дополнять друг друга:

- разработка и утверждение (приказом Минздрава России) нормативно-правового механизма, регламентирующего организацию и эффективное функционирование Федерального регистра пациентов с РЗ, включая систему учета и контроля применения высокотехнологических лекарственных препаратов (ГИБП, малые молекулы);

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- создание и внедрение современного стандарта оказания медицинской помощи при РА в соответствии с клиническими рекомендациями;
- разработка и утверждение на уровне субъектов Российской Федерации документа «О маршрутизации пациентов с ревматическими заболеваниями»;
- увеличение норматива количества ревматологов (из расчета на 100 тыс. населения), оказывающих специализированную медицинскую помощь;
- выделение ревматологических диагнозов в качестве основных для адекватного их отражения в данных Медицинского информационно-аналитического центра;
- повышение охвата пациентов таргетной терапией (ГИБП, малые молекулы) до среднемировых норм (15–20%), что соответствует когорте пациентов с неэффективностью стандартной базисной терапии;
- урегулирование существующих структурных диспропорций между нормативно-правовой базой и финансированием: обоснование расчета тарифа клинико-статистических групп для канала ОМС и разработка механизмов оплаты

оказания медицинской помощи с исключением бесконтрольного контакта пациентов с лекарственными препаратами в амбулаторном звене;

- внедрение индикатора «Предупреждение ранней инвалидизации пациентов с ревматическими заболеваниями» (в том числе за счет своевременного применения высокотехнологичных лекарственных препаратов) как одного из основных показателей эффективности деятельности ревматологической службы региона;
- устранение «привязки» возможности назначения пациентам ГИБП (малые молекулы) в рамках льготного обеспечения (согласно ФЗ №178) к получению группы инвалидности;
- создание рабочей группы с участием представителей здравоохранения федерального и регионального уровней, профильного медицинского сообщества, пациентских организаций, экспертов системы здравоохранения для практической реализации задач по повышению эффективности деятельности ревматологической службы;
- подготовка проекта Федеральной программы по борьбе с РЗ и представление его в Минздрав России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Русский орфографический словарь [Russian spelling dictionary]. <http://lopatin.academic.ru/>
2. Федеральная служба государственной статистики [Federal state statistics service]. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#
3. Фоломеева ОМ, Насонов ЕЛ, Андрианова ИА. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). Научно-практическая ревматология. 2010;48(1):50–60. [Folomeeva OM, Nasonov EL, Andrianova IA. Rheumatoid arthritis in rheumatological care of Russia: the severity of the disease in a russian patient population: a cross-sectional epidemiological study (RAISER). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(1):50–60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1406
4. <http://www.lvrach.ru/news/4952193/>, <http://r-factor.ru/ra.htm>
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы. Москва; 2017. [Ministry of health of Russian Federation, Department of monitoring, analysis and strategic development of health, FSBI «Central research Institute of organization and Informatization of health» of the Ministry of health of the Russian Federation. Morbidity of the entire population of Russia in 2016. *Statistical data*. Moscow; 2017.]
6. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002 Dec;61 Suppl 3:iii8–18.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Анкилозирующий спондилит (KP 252) [Ministry of health of Russian Federation. *Clinical guidelines. Ankylosing spondylitis (CR 252)*].
8. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Oct;53(4):573.
9. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, Cutro MS. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol Suppl*. 2009 Aug;83:28–9. doi: 10.3899/jrheum.090218.
10. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд. Москва: Деловой экспресс; 2016. 768 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. *Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem* [Dermatology 2015: diseases of the skin. Sexually transmitted infections]. 5th ed. Moscow: Delovoi ekspress; 2016. 768 p.]
11. Pincus T, Callahan LF. Reassessment of twelve traditional paradigms concerning the diagnosis, prevalence, morbidity and mortality of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1989;79:67–96.
12. Fex E, Larsen BM, Nived K, Eberhardt K. Effect of rheumatoid arthritis on work status and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. *J Rheumatol*. 1998 Jan; 25(1):44–50.
13. Фоломеева ОМ, Лобарева ЛС, Ушакова МА. Инвалидность, обусловленная ревматическими заболеваниями, среди жителей Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2001;39(1):15–21. [Folomeeva OM, Lobareva LS, Ushakova MA. Disability due to rheumatic diseases among residents of the Russian Federation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;39(1):15–21. (In Russ.)].
14. Федеральная Государственная Информационная система «Федеральный реестр инвалидов» [Federal state Information system «Federal register of disabled persons»]. <https://sfri.ru/analitika/chislennost/chislennost?territory=1>
15. Федеральная Служба Государственной статистики [Federal state statistics service]. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/disabilities/#
16. Raghunath S, Hijawi R, Hoon E, et al. Qualitative assessment of medication adherence in patients with rheumatic diseases on biologic therapy. *Clin Rheumatol*. 2019 Jun 6. doi: 10.1007/s10067-019-04609-y. [Epub ahead of print]
17. Murage MJ, Tongbram V, Feldman SR, et al. Medication adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Patient Prefer Adherence*. 2018 Aug 21;12:1483–1503. doi: 10.2147/PPA.S167508. eCollection 2018.
18. Рябицева ЛФ. Оценка приверженности больных с ревматоидным артритом к медикаментозному лечению. Челябинск; 2009. С. 10–6. [Ryabitseva LF. *Otsenka priverzhennosti bol'nykh s revmatoidnym artritom k medikamentoznomu lecheniyu* [Assessment of adherence of patients with rheumatoid arthritis to medication]. Chelyabinsk; 2009. P. 10–6.]
19. Ахунова РР, Яхин КК, Якупова СП, Салихов ИГ. Приверженность больных

ревматоидным артритом лечению базисными противовоспалительными препаратами. Клиницист. 2012;6(1):42-5.

[Akhunova RR, Yakhin KK, Yakupova SP, Salikhov IG. Adherence of the patients with rheumatoid arthritis to base anti-inflammatory treatment. *Klinitsist*. 2012;6(1):42-5. (In Russ.)].

20. Левитан АИ, Решетько ОВ. Оценка приверженности больных с ревматоидным артритом к медикаментозному лече-

нию. Фармакоэкономика: теория и практика. 2016;9(1):213. [Levitan AI, Reshet'ko OV Assessment of adherence of patients with rheumatoid arthritis to medication.

Farmakoekonomika: teoriya i praktika. 2016; 9(1):213. (In Russ.)].

21. Лиля АМ, Древалъ РО, Шипицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болез-

ней в Российской Федерации. Современная ревматология. 2018;12(3):112-9.

[Lila AM, Dreval' RO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119

Поступила 20.08.2019

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.

Боль в спине и функциональный статус у пациенток с анкилозирующим спондилитом на фоне беременности

Кричевская О.А., Гандалова З.М., Дёмина А.Б., Глухова С.И., Дубинина Т.В.

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

Боль в спине воспалительного ритма и энтезиты — одни из основных клинических проявлений анкилозирующего спондилита (АС), их выраженность увеличивается в течение беременности. Однако присоединение во второй половине гестации боли в спине и, возможно, в энтезисах, связанной с физиологически протекающей беременностью, требует проведения дифференциальной диагностики для уточнения генеза боли и выбора правильной тактики ведения пациенток, что и обуславливает актуальность данного исследования.

Цель исследования — изучить динамику боли в спине, энтезисах и паховой области, а также функционального статуса у пациенток с АС в течение беременности и выявить клинические признаки, наиболее точно отражающие воспалительную активность на фоне гестации.

Пациенты и методы. В основную группу включено 36 беременных с достоверным диагнозом АС по модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984). Средний возраст — $31,6 \pm 4,8$ года, средний возраст на момент начала АС — $21,8 \pm 10,9$ года, продолжительность болезни — $134,9 \pm 89,3$ мес. В контрольную группу вошли 30 здоровых беременных с отсутствием боли в спине и артритов в анамнезе, средний возраст — $28,2 \pm 4,5$ года. Беременные обеих групп были сопоставимы по паритету. Визиты проводились на 10–11-й, 20–21-й и 31–32-й неделях беременности. Интенсивность боли оценивали по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), функциональный статус — по BASFI. Для оценки энтезита использовали счет MASES.

Результаты и обсуждение. В течение беременности боль в спине беспокоила 94% больных АС, ее интенсивность по триместрам составила 3 [2; 4], 4 [3; 5,5], 3 [2; 7] и была выше, чем у здоровых беременных ($p < 0,0001$). В основной группе с увеличением срока гестации отмечалось нарастание интенсивности ночной боли ($n=23-28$): I триместр — 2 [1; 4]; II — 3 [0; 5]; III — 3 [1; 6] ($p < 0,05$ при сравнении I и II, I и III триместров) и продолжительности утренней скованности ($n=28-30$): 10 [5; 20], 15 [10; 55] и 15 [5; 60] мин соответственно. При этом количество женщин, отметивших улучшение после физических упражнений (85–63%) и отсутствие улучшения в покое (88–56%), уменьшилось ($p < 0,05$ при сравнении I и II, III триместров).

В контрольной группе утренняя скованность в спине была у 1, а ночная боль — у 3 пациенток. На уменьшение боли в спине после физических упражнений здоровые беременные чаще указывали в III триместре (66,7% имеющих боль) по сравнению с I (20% имеющих боль; $p < 0,05$).

У больных АС К III триместру наблюдалось изменение характера боли в спине: 43,7% пациенток отметили улучшение в состоянии покоя, 42,4% — усиление боли после физических упражнений, при этом частота элементов механической боли в спине была меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Интенсивность боли в паховой области ($2,4 \pm 1,9$; $3,3 \pm 2,4$; $4,3 \pm 3,0$ соответственно в I и II, III триместрах) не различалась у больных АС с кокситом и энтезитом в области таза и без них. Частота энтезита и счет MASES в основной группе были выше, чем в контрольной ($p < 0,05$), счет MASES увеличивался со сроком беременности, составляя 0 [0; 1] в I триместре и 2 [0; 3] в III триместре ($p < 0,05$).

Функциональные нарушения в ходе гестации нарастали в обеих группах, различие значений BASFI между группами выявлено только в III триместре: $3,5 \pm 2,8$ и $1,7 \pm 1,2$ соответственно ($p < 0,05$).

Выводы. В ходе гестации боль в спине и функциональные нарушения у больных АС усиливаются. Ночная боль в спине, утренняя скованность и энтезит отражают воспалительную активность АС на фоне беременности. В III триместре у 40% женщин с АС присоединяется механическая боль в спине. Критерии воспалительной боли в спине и BASFI требуют адаптации для их использования у беременных.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; беременность; боль в спине; энтезиты, BASFI.

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

Для ссылки: Кричевская ОА, Гандалова ЗМ, Дёмина АБ и др. Боль в спине и функциональный статус у пациенток с анкилозирующим спондилитом на фоне беременности. Современная ревматология. 2019;13(4):26–35.

Back pain and functional status in patients with ankylosing spondylitis during pregnancy

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

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

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Inflammatory rhythm back pain and enthesitis are one of the main clinical manifestations of ankylosing spondylitis (AS), which increase in severity during pregnancy. However, addition of back pain and, possibly, enthesitis in the second half of gestation, which is associated with nor-

mal pregnancy, needs to make a differential diagnosis for clarifying the genesis of pain and choosing the right management tactics, which determines the relevance of this study.

Objective: to investigate the course of pain in the back, enthesitis, and inguinal region, as well as the functional status in AS patients during pregnancy and to reveal clinical signs that most accurately reflect inflammatory activity during gestation.

Patients and methods. A study included 36 pregnant women with a reliable diagnosis of AS according to the modified New York criteria (1984). Their mean age was 31.6 ± 4.8 years, the mean age at the onset of AS was 21.8 ± 10.9 years; the duration of the disease was 134.9 ± 89.3 months. A control group comprised 30 healthy pregnant women with no history of back pain and arthritis; their mean age was 28.2 ± 4.5 years. The pregnant women of both groups were matched for parity. They made visits at 10–11, 20–21, and 31–32 weeks of pregnancy. Pain intensity was estimated using the numerical pain rating scale (NPRS) and the functional status was assessed by the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). The Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) was used to assess enthesitis.

Results and discussion. During pregnancy, 94% of AS patients had back pain; its intensity by trimesters was 3 [2; 4], 4 [3; 5.5], 3 [2; 7] and was higher than in healthy pregnant women ($p < 0.0001$). In the study group, there was a rise in pain intensity at night with increasing gestational age ($n = 23–28$): 2 [1; 4] in the first trimester; 3 [0; 5] II in the second trimester; 3 [1; 6] in the third trimester ($p <$ when comparing the first, second, and third trimesters) and an increase in the duration of morning stiffness ($n =$): 10 [5; 20], 15 [10; 55], and 15 [5; 60] min, respectively. Moreover, the number of women who reported improvements after exercise (85–63%) and no improvement at rest (88–56%) declined ($p < 0.05$ when comparing the first, second, and third trimesters).

In the control group, 1 and 3 patients had morning back stiffness and night pain, respectively. The healthy pregnant women more frequently reported a reduction in back pain after exercise in the third trimester (66.7% of those with pain) than in the first trimester (20% of those with pain) ($p < 0.05$).

By the third trimester, the patients with AS showed a change in the nature of back pain: 43.7% of the patients reported an improvement at rest; 42.4% noted an increase in pain after exercise, while the frequency of elements of mechanical back pain was less than that in the control group ($p < 0.05$).

The intensity of groin pain (2.4 ± 1.9 , 3.3 ± 2.4 , and 4.3 ± 3.0 in the first, second, and third trimesters, respectively) did not differ in AS patients with and without coxitis or pelvic enthesitis. The frequency of enthesitis and MASES scores in the study group were higher than in the control group ($p < 0.05$), the MASES scores increased with gestational age, amounting to 0 [0; 1] in the first trimester and 2 [0; 3] in the third trimester ($p < 0.05$).

Functional disorders during pregnancy increased in both groups; there was a difference in BASFI scores between the groups only in the third trimester: 3.5 ± 2.8 and 1.7 ± 1.2 , respectively ($p < 0.05$).

Conclusion. Back pain and functional disorders increase in AS patients during gestation. Night back pain, morning stiffness, and enthesitis reflect the inflammatory activity of AS during pregnancy. Mechanical back pain joins in 40% of women with AS in the third trimester. The criteria for inflammatory back pain and BASFI require adaptation when used in pregnant women.

Keywords: ankylosing spondylitis; pregnancy; back pain; enthesitis; BASFI.

Contact: Olga Arkadievna Krichevskaya; o.krichevskaya@mail.ru

For reference: Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Demina AB, et al. Back pain and functional status in patients with ankylosing spondylitis during pregnancy. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):26–35.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-26-35

Боль в спине воспалительного ритма — одно из основных клинических проявлений анкилозирующего спондилита (АС), определяющее активность заболевания. У большинства беременных с АС интенсивность боли в спине усиливается во II триместре [1]. Консенсуса в отношении течения АС в III триместре беременности до настоящего времени не достигнуто. Однако все исследователи солидарны в необходимости проведения дифференциальной диагностики характера боли в спине во второй половине гестации в связи с высокой вероятностью присоединения механической боли, связанной с самой беременностью. При этом не уточнено, могут ли элементы воспалительной боли в спине встречаться у здоровых беременных, тем самым теряя свое значение как маркеры активности АС. Во второй половине беременности у пациенток с АС особую трудность представляют случаи смешанной боли в спине, не сочетающейся с другими признаками воспаления, такими как утренняя скованность, ночная боль и повышенный уровень СРБ. Актуальность уточнения генеза боли у беременных с АС определяется и ограничением терапевтических возможностей в III триместре гестации, когда противопоказано назна-

чение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В общей популяции боль в спине во время беременности встречается у 20–90% женщин, причем ее частота увеличивается со сроком гестации [2]. Разброс данных обусловлен главным образом разнообразием терминологических, классификационных и диагностических дефиниций. Отдельно выделяют связанную с беременностью боль в области тазового пояса (pelvic girdle pain), локализирующуюся между гребнем подвздошной кости и ягодичной складкой, включая область крестцово-подвздошных суставов (КПС), и/или в симфизе [3], — типичных местах боли в позвоночнике и энтезисах при АС. Боль в области тазового пояса может распространяться на паховую область, внутреннюю и наружную поверхность бедер, сопровождаться щелчками или скрежетом в области таза. Ее клинические проявления очень разнообразны, что обуславливает сложность дифференциальной диагностики. С одной стороны, боль чаще носит непостоянный характер, уменьшается во время отдыха, усиливается при определенных движениях; с другой — может возникать при длительном сидении, лежании, уменьшаться после разминки [4], имитируя воспалительный

ритм. S. Morino и соавт. [5] выделили 16 видов движений, которые при повседневной активности могут усилить или вызвать боль в нижней части спины во время беременности у здоровых женщин. Затруднение при выполнении части этих движений (вставание со стула/кровати, повороты туловища, подъем по лестнице и др.) отражают функциональные возможности, оцениваемые с помощью BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) у больных АС, что, безусловно, ставит вопрос о корректности использования данного опросника для оценки функционального статуса у беременных с АС.

Часть авторов рассматривает боль в области тазового пояса как особый вариант боли в нижней части спины [3], вместе с тем большинство из них считают, что данный синдром не следует отождествлять с люмбагией [6, 7], и для дифференциальной диагностики предлагают применять различные функциональные тесты и опросники [8]. Однако ни один из этих тестов не был опробован у беременных с АС, поэтому не может использоваться для уточнения генеза боли. В течение беременности не менее 20% здоровых женщин испытывают боль в области тазового пояса изолированно и более половины в сочетании с болью в спине другой локализации [3, 9]. По данным G. Dunn и соавт. [10], из 288 проанкетированных беременных 42% имели боль в верхней части спины, 77% — в нижней и 74% — в тазовом поясе в различных комбинациях.

Причины боли в области тазового пояса во время беременности до конца неясны. Рассматривается сочетание нескольких этиологических факторов, среди которых выделяют гормональные и биомеханические [8]. Господствовавшая ранее точка зрения о влиянии релаксина и прогестерона как главных механизмов боли на расслабление связочного аппарата таза подвергается критике, поскольку минимум у 7% женщин симптомы сохраняются и через 3 мес после родов, когда гормональный статус возвращается к норме. В то же время открытым остается вопрос о нарушении гормонального статуса до беременности, в частности выявлена связь между ранним началом менархе и болью в области тазового пояса при гестации. Предполагается, что боль в I триместре беременности, вероятнее всего, обусловлена именно гормональным влиянием. Начиная со II триместра, отмечается сочетание гормональных и биомеханических факторов. Мышечный дисбаланс (снижение силы мышц брюшного пресса, поясничного отдела позвоночника, тазового дна, спазм ягодичных мышц), а также изменение осанки и смещение центра тяжести приводят к дисфункции и боли в области КПС.

Обсуждаются также метаболические (гипокальциемия, гипергликоземия), генетические (связанные с активностью релаксина) и паритет-зависимые (паритет ≥ 3) причины. Кроме того, факторами риска боли при гестации являются травма таза в анамнезе, боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника во время предыдущих беременностей, наличие аналогичной боли у матери и/или сестры, профессиональные нагрузки [4]. Можно предположить, что в период гестации все указанные факторы могут оказывать дополнительное влияние на появление боли в спине у женщин с АС, поэтому подробный анализ акушерского, гинекологического и семейного анамнеза может помочь в уточнении причин, вызвавших боль.

Цель исследования — изучить динамику боли в спине,

энтезисах и паховой области, а также функционального статуса у больных АС в течение беременности и выявить клинические признаки, наиболее точно отражающие воспалительную активность на фоне гестации.

Пациенты и методы. Были сформированы две группы беременных. В основную группу для проспективного наблюдения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было включено 36 беременных с достоверным диагнозом АС по модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984). Средний возраст пациенток составил $31,6 \pm 4,8$ года, возраст на момент начала заболевания — $21,8 \pm 10,9$ года, продолжительность болезни — $134,9 \pm 89,3$ мес. Преобладали HLAB27-позитивные пациентки ($n=28$; 77,8%). Клиническая стадия АС определялась по последним рентгенограммам, выполненным перед беременностью: развернутая стадия имела у подавляющего большинства пациенток — 34 (94,4%), поздняя — лишь у 2. Двусторонний сакроилиит II стадии определялся у 8 (22,2%) женщин, II–III стадии — у 24 (66,7%), IV стадии — у 4 (11,1%).

В анамнезе воспалительная боль в спине присутствовала у 100% пациенток, коксит — у 16 (44,4%), энтезит — у 18 (50%). В месяц зачатия боль в спине испытывали 23 (63,8%) больных АС, средняя ее интенсивность по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) составляла $3,1 \pm 2,7$; утренняя скованность наблюдалась у 26 (72,2%), средняя продолжительность — $30 \pm 26,3$ мин; энтезит выявлен у 9 (25%).

В месяц зачатия НПВП принимали 5 (13,9%) женщин. Во время беременности препаратом выбора был ибупрофен, в I триместре его принимали 11 (30,6%) больных в дозе 800 [600; 800] мг/сут; во II триместре — 23 (65,7%) также в дозе 800 [400; 1200] мг/сут; в III триместре, до 32-й недели гестации, — 16 (47,1%) в дозе 1200 [800; 1200] мг/сут. В эти же временные промежутки генно-инженерные биологические препараты получали 4 (11,1%), 4 (11,4%) и 1 (2,9%) пациентка, глюкокортикоиды — 6 (16,7%), 6 (17,1%), 8 (23,5%) соответственно.

Первобеременными были 15 (41,6%) больных, повторнобеременными — 21 (58,3%). Первые роды ожидалась у 20 (55,5%) женщин. В 2 случаях имели место неблагоприятные исходы беременности во II триместре: внутриутробная гибель плода на 18-й неделе гестации и оперативный выкидыш в связи с критическим состоянием плода (нарушение фетоплацентарного кровотока 3-й степени) по данным доплерометрии, задержкой роста плода, абсолютным маловодием (плод с массой тела 250 г умер в 1-е сутки) на 23-й неделе. Закончились родами 34 беременности на $38,8 \pm 1,2$ нед гестации: естественные роды были у 18 женщин (52,9%), оперативные — у 16 (47,1%). Одна беременность была двуплодной, остальные — одноплодными. Средняя масса тела 35 новорожденных составила $3384,9 \pm 382,0$ г, рост — $51,5 \pm 2,0$ см, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни — $8,0 \pm 0,4$, на 5-й минуте — $8,4 \pm 0,4$.

В контрольную группу вошли 30 беременных женщин без ревматических заболеваний и заболеланий, которые могут проявляться болью в спине, а также без боли в спине и артритов в анамнезе независимо от их этиологии. Эта группа пациенток обозначена как «здоровые беременные». Набор и осмотр беременных, заполнение ими опросников проходили в женской консультации ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр» в рамках договора о сотрудничестве между данным медицинским учреждением и ФГБНУ

НИИР им. В.А. Насоновой. Средний возраст беременных составил $28,2 \pm 4,5$ года. Первородными были 10 (33,3%), повторнородными — 20 (66,7%), первородящими — 14 (46,7%) женщин. Все беременности закончились родами в среднем на $38,7 \pm 1,4$ нед гестации: у 26 (86,7%) женщин были естественные роды, у 4 (13,3%) — оперативные. Родилось 30 новорожденных, средняя масса тела — $3362,0 \pm 442,6$ г, рост — $51,8 \pm 2,3$ см, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни — $7,8 \pm 0,5$, на 5-й минуте — $8,8 \pm 0,5$.

Беременные обеих групп были сопоставимы по паритету: среднее число беременностей у больных АС составило $2,3 \pm 1,4$, у здоровых беременных — $2,0 \pm 0,9$ ($p > 0,05$).

Осмотр проводился на 10–11-й, 20–21-й и 31–32-й неделях беременности. С целью уточнения наличия у здоровых женщин во время гестации симптомов, характерных для АС, в обеих группах выполняли стандартное клиническое обследование в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по оценке активности болезни и функционального состояния больных АС [11].

Интенсивность боли в спине определяли по ЧРШ. Для оценки энтезита использовали счет MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [11]. Дополнительно изучали болезненность в месте прикрепления подошвенного апоневроза к пяточному бугру и области большого вертела бедренной кости. Функциональный статус оценивали по BASFI [11]. Воспалительный характер боли в спине определяли в соответствии с критериями консенсуса экспертов Международного общества по оценке спондилоартритов (The Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS) [12].

УЗИ тазобедренных суставов (ТБС) выполняли только больным АС: в III триместре — всем беременным, в I и II триместрах — при наличии жалоб на боль в области ТБС. Коэксит определяли по данным УЗИ при шейечно-капсулярном расхождении (ШКР) > 7 мм или асимметрии ШКР $> 1,5$ мм.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Беременные обеих групп перед включением в исследование подписали информированное согласие.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программ Statistica (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2014), версия 12.0, в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) либо медианы и 25-го и 75-го перцентилей ($Me [Q1; Q3]$). Сравнение двух независимых групп по количественным признакам выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента либо U-теста Манна–Уитни. Выявление зависимости между переменными проводилось путем вычисления значимых коэффициентов корреляции. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

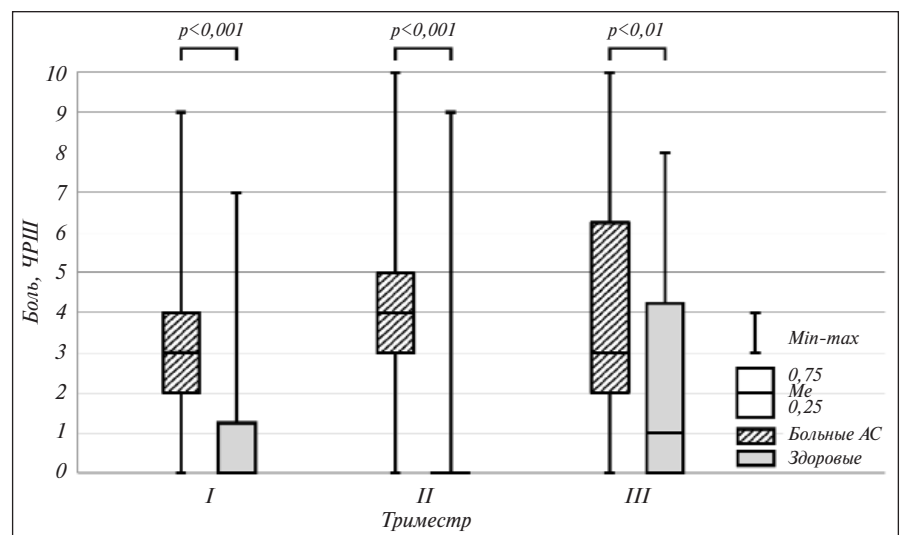


Рис. 1. Выраженность боли в спине во время беременности у больных АС и здоровых женщин

Результаты и обсуждение

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

Интенсивность боли. Во время беременности боль в спине беспокоила практически всех женщин с АС (94% во всех триместрах), при этом наблюдалась тенденция к увеличению ее интенсивности во II триместре (4 [3; 5,5]) по сравнению с I (3 [2; 4]). На 10–11-й неделях беременности боль по ЧРШ > 4 имела у 7 (20,6%) больных, во II триместре — уже у 12 (36,4%) и в III триместре — у 13 (40,1%), однако различия в выраженности боли в спине на протяжении всей гестации были незначимы.

Боль в спине в I триместре отмечалась у трети здоровых беременных ($n=10$, 33,3%), выраженность ее была слабой (0 [0; 1]), лишь 1 женщина жаловалась на сильную боль (7 по ЧРШ) в поясничном отделе позвоночника. Во II триместре боль беспокоила 6 (20%) беременных контрольной группы, интенсивность ее составила 0 [0; 0] (максимум — 9). В III триместре отмечалась тенденция к увеличению как числа женщин с болью в спине ($n=15$, 50%), так и интенсивности боли (1 [0; 4]). Вместе с тем на 30–31-й неделях беременности увеличилось и количество беременных с умеренной и сильной болью ($n=7$, 46,7% имеющих боль). Боль ≥ 7 по ЧРШ в течение всей гестации отмечала лишь 1 женщина; при телефонном контакте через 1 мес после родов она сообщила, что боль купировалась на следующий день после естественного родоразрешения. На всем протяжении беременности интенсивность боли у женщин контрольной группы была ниже, чем у больных АС ($p < 0,0001$; рис. 1).

Вид боли. При анализе параметров боли, отражающих ее воспалительный характер, у женщин с АС были выявлены повышение интенсивности ночной боли во II (3 [0; 5]) и III (3 [1; 6]) триместрах по сравнению с I (2 [1; 4]); $p < 0,05$ в обоих случаях и тенденция к увеличению длительности утренней скованности во второй половине беременности (I триместр — 10 [5; 20] мин, II — 15 [10; 55] мин, III — 15 [5; 60] мин). Ночная боль в позвоночнике в течение беременности присутствовала у 70–88% больных, утренняя скованность — у 81–86%; различия по триместрам незначимы. Вместе с тем число беременных, отмечавших уменьшение

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Встречаемость параметров воспалительной боли в спине у больных АС и здоровых женщин во время беременности, n (%)

Параметр	Триместр I		Триместр II		Триместр III	
	больные АС (n=36)	здоровые (n=30)	больные АС (n=35)	здоровые (n=30)	больные АС (n=34)	здоровые (n=30)
Боль в спине	34 (94,5) ^а	10 (33,3)	33 (94,3) ^а	6 (20)	32 (94,1)	15 (50)
Ночная боль	28 (82,3) ^а	1 (10) [*]	23 (69,7)	3 (50)	28 (87,5) ^а	2 (13,3)
Утренняя скованность	29 (80,6) ^Δ	1 (3,3)	30 (85,7) ^а	1 (3,3)	28 (82,4) ^а	1 (3,3)
Отсутствие улучшения в покое	30 (88,2) ^{*,**Δ}	1 (10)	22 (66,7) ^а	0	18 (56,3) ^а	0
Уменьшение боли после физических упражнений	29 (85,3) ^{*,**Δ}	2 (20) ^{**}	23 (69,7)	3 (50)	20 (62,5)	10 (66,7)

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении со II триместром; ** – $p < 0,05$ при сравнении с III триместром; Δ – $p < 0,001$ при сравнении со здоровыми беременными. Проценты указаны от числа женщин, имеющих боль, за исключением показателей «боль в спине» и «утренняя скованность», для которых проценты рассчитаны от общего количества женщин в группе.

боли в спине после физических упражнений (63–85%) и отсутствие улучшения в покое (56–88%), во II и III триместрах было меньше, чем в начале гестации ($p < 0,05$ во всех случаях; табл. 1).

В группе здоровых беременных только 1 женщина отмечала утреннюю скованность в течение всей беременности с максимальной продолжительностью 10 мин в III триместре. Ночная боль в контрольной группе встречалась реже, чем в

группе беременных с АС ($p < 0,01$ во всех триместрах): в I триместре – у 1 (3,3% всех женщин и 10% имеющих боль), во II – у 3 (10 и 50% соответственно), в III – у 2 (6,7 и 13,3% соответственно), интенсивность ее также была меньше, чем у больных АС ($p < 0,01$ во всех триместрах): в I триместре – 0 [0; 2], во II – 0 [0; 0] (максимум – 5); в III – 0 [0; 0] (максимум – 5). Интересно, что на уменьшение боли в спине после физических упражнений здоровые беременные чаще указывали в III триместре (n=10; 33,3 и 66,7% соответственно) по сравнению с I триместром (n=2; 6,7 и 20% соответственно; $p < 0,05$); при этом на отсутствие улучшения в покое жаловалась лишь 1 беременная в I триместре, во второй половине беременности данный симптом у пациенток контрольной группы отсутствовал (табл. 1).

В то же время доля женщин, отмечавших наличие элементов механической боли в спине, с течением беременности возрастала в обеих группах ($p < 0,05$ при сравнении I и II, I и III триместров; рис.2, а, б). При этом здоровые беременные по сравнению с больными АС в I и III триместрах чаще сообщали как об уменьшении боли в покое, так и об усилении боли к вечеру и/или после физических упражнений ($p < 0,05$ в обоих случаях). Так, на уменьшение боли в покое в I и III триместрах указывали соответственно 11,7% (n=4) и 43,7% (n=14) больных АС и 90% (n=9) и 100% (n=15) здоровых бере-

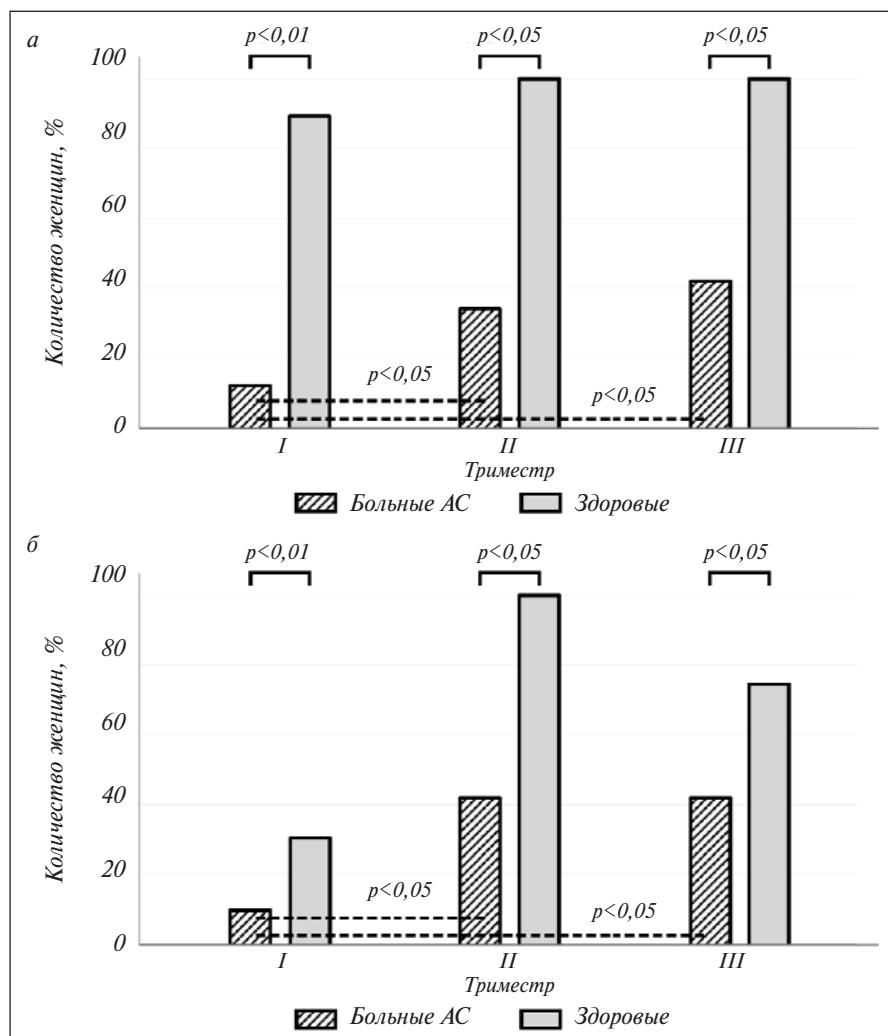


Рис. 2. Встречаемость элементов механической боли во время беременности у больных АС и здоровых беременных с жалобами на боль в спине: а – улучшение во время отдыха; б – усиление боли при физической нагрузке

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

менных. Усиление боли при физической нагрузке в I триместре отмечали 3 (8,8%) больных АС и 3 (30%) здоровых беременных, в III триместре — 14 (42,4%) и 11 (73,3%) соответственно.

Мы уточнили, страдали ли пациентки с АС от боли в спине во время предыдущих беременностей, которые они имели до дебюта АС. Оказалось, что все женщины с механической болью в течение настоящей гестации испытывали боль в спине во второй половине прошлых беременностей. Различий в частоте механической боли у больных АС с ранним и нормальным появлением менархе не выявлено ($p > 0,05$).

Локализация боли. В начале беременности у женщин с АС боль с одинаковой частотой встречалась в грудном (50%) и поясничном (52,9%) отделах позвоночника, несколько реже — в крестцовом (35,2%) и шейном (29,4%) отделах. Во II триместре число больных АС с жалобами на боль в поясничном отделе позвоночника увеличилось до 72,7% и оставалось на этом же уровне в III триместре (рис. 3, а–в). Тенденция к повышению встречаемости боли в области поясничного отдела позвоночника объяснялась нарастанием доли пациенток как с изолированным болевым синдромом в этой области (20,6% в I триместре и 31,2% в конце беременности), так и с сочетанием боли в поясничном отделе с болью других локализаций (32,4 и 43,8% в I и III триместрах соответственно). Частота изолированной боли в грудном отделе позвоночника уменьшилась с 20,6% на 10-й неделе беременности до 9,3% в III триместре. Боль во всех отделах позвоночника отмечали 3 (8,8%) женщины с АС в I триместре и 2 (6,0%) во II и III триместрах.

В I триместре беременности из 10 женщин контрольной группы с жалобами на боль в спине 3 (30%) испытывали боль в шейном отделе позвоночника, 4 (40%) — в поясничном; 1 (10%) — сочетанную боль в поясничном и шейном отделах и по 1 (10%) — в крестцовом и грудном отделах. Однако уже с 21-й недели гестации все женщины без АС, имевшие боль в позвоночнике, отмечали ее только в нижней части спины (см. рис. 3, а–в). Так, в III триместре 9 (60%) беременных жаловались на изолированную боль в поясничном, 1 (6,6%) — в крестцовом и 5 (33,3%) — в крестцовом и поясничном отделах позвоночника.

Таким образом, более 90% женщин с АС во время беременности испытывали боль в спине с тенденцией к нарастанию ее интенсивности во второй половине гестации. Беременные без сопутствующей ревматической патологии отмечали боль в спине в 33–20% случаев в I и II триместрах, к III триместру ее частота увеличивалась до 50%. Имелась также тенденция к усилению выраженности боли в спине у здоровых женщин к 31–32-й неделе гестации. На всем протяжении беременности интенсивность боли у здоровых беременных была ниже, чем у больных АС. Боль, связанная с беременностью, наиболее часто локализовалась в поясничном и крестцовом отделах позвоночника. Признаки, характеризующие воспаление (ночная боль, утренняя скованность), у беременных контрольной группы встречались лишь в единичных случаях, выраженность ночной боли во всех триместрах была меньше, чем у больных АС. Однако в III триместре 67% женщин без АС отметили уменьшение боли после выполнения физических упражнений (один из критериев воспалительной бо-

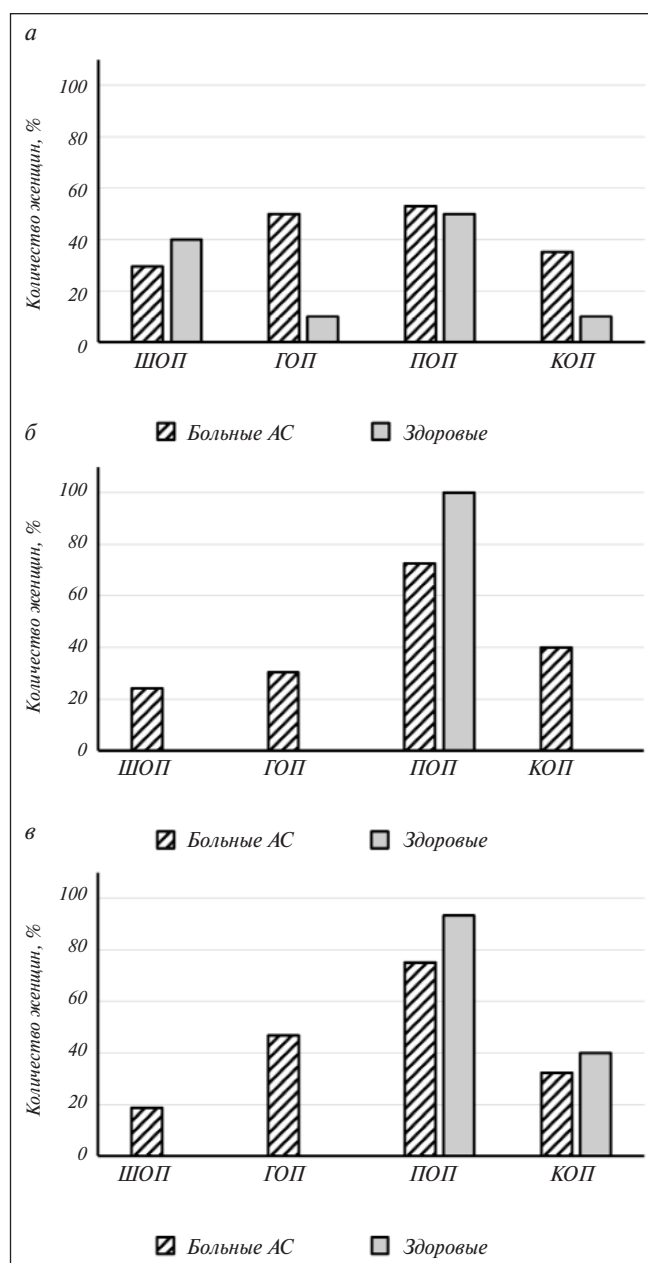


Рис. 3. Локализация боли в спине в I (а), II (б) и III (в) триместрах беременности у больных АС и здоровых беременных. ШОП — шейный, ГОП — грудной, ПОП — поясничный, КОП — крестцовый отделы позвоночника

ли в спине), что требует дальнейшего изучения для уточнения корректности использования данного симптома как показателя воспалительной боли у больных АС в конце беременности. С 20-й недели беременности почти у 50% женщин с АС боль в спине включала компоненты механического характера. У 90% здоровых беременных с болью в спине она была механической на протяжении всей гестации, начиная с I триместра. Изолированное уменьшение у здоровых беременных боли в спине после физических упражнений при отсутствии других критериев воспалительной боли, в частности наблюдавшееся улучшение в покое, не дает оснований рассматривать этот болевой синдром как воспалительный.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Частота боли в области энтезисов у больных АС и здоровых женщин во время беременности, n (%)

Область	Триместр I		Триместр II		Триместр III	
	больные АС (n=36)	здоровые (n=30)	больные АС (n=35)	здоровые (n=30)	больные АС (n=34)	здоровые (n=30)
I грудинореберное сочленение	2 (5,6)**	0	7 (20)	1 (3,3)**	8 (23,5)	4 (13,3)
VII грудинореберное сочленение	5 (13,9)**	0	12 (34,3)	0	10 (29,4)	2 (6,6)
Гребни подвздошных костей	2 (5,5)**	0	2 (5,7)**	1 (3,3)	3 (8,8)	1 (3,3)
Задние верхние ости подвздошных костей	3 (8,3)**	0	10 (28,6)	0	10 (29,4)	0
Передние верхние ости подвздошных костей	0	0	0	0	0	0
Остистый отросток LV	5 (13,9)	0	8 (22,9)	1 (3,3)	9 (26,5)	2 (6,7)
Прикрепление ахиллова сухожилия к пяточной кости	3 (8,3)	0	3 (8,3)	0	3 (8,6)	0
Прикрепление подошвенного апоневроза к пяточной кости	1 (2,8)	0	2 (5,7)	0	2 (5,9)	0
Большой вертел бедренной кости	1 (2,8)**	0	4 (11,4)	0	19 (55,9)	0

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

2. Боль в паховой области

При АС боль в паховой области (ингвинальная боль) наряду с ограничением объема движений в ТБС является характерным клиническим признаком коксита. Кроме того, энтезит в местах прикрепления сухожилий к костям таза и большому и малому вертелам бедренной кости может проявляться болью в паху [13]. Однако во время беременности женщины и без ревматических заболеваний испытывают боль внизу живота и паховой области [3]. Уточнение этиологии боли имеет принципиальное значение для выбора терапевтической тактики при ведении беременных с АС.

Боль в области ТБС испытывали в I триместре 9 (25%) женщин с АС, в конце гестации — 12 (35,3%). Наблюдалась тенденция к увеличению интенсивности боли в ходе беременности, однако различия незначимы ($2,4 \pm 1,9$; $3,3 \pm 2,4$; $4,3 \pm 3,0$ соответственно в I, II и III триместрах; $p > 0,05$). В III триместре при сравнении максимального расстояния между медиальными лодыжками (МРМЛ) у пациенток с болью в паху ($94,9 \pm 14,5$ см) и без нее ($97,2 \pm 14,4$ см) различия не установлены ($p > 0,05$).

Связь между выраженностью боли и наличием коксита по данным УЗИ и УЗИ-признаками энтезопатии также не обнаружена. В III триместре у 5 из 12 беременных с болью в паху выявлен коксит, среднее ШКР составило $8,7 \pm 2,2$ мм (максимально — 12,6 мм), при этом интенсивность ингвинальной боли по ЧРШ ($2,8 \pm 2,2$) и МРМЛ ($103,6 \pm 3,1$ см) не отличались от данных параметров у женщин с болью в паху, но без коксита ($5,4 \pm 3,3$ и $87,3 \pm 14,7$ см соответственно; $p > 0,05$).

В III триместре коксит установлен по данным УЗИ (ШКР $8,4 \pm 1,9$ мм) у 7 больных. Оказалось, что у беременных с кокситом выраженность боли в паху (1 [0; 4]) и МРМЛ ($104,7 \pm 3,5$ см) были сопоставимы с таковыми у больных без коксита (0 [0; 1] и $94,3 \pm 15,3$ см соответственно; $p > 0,05$).

Также не отмечено различий в интенсивности боли в паховой области у женщин с наличием (n=18 (60%); 0 [0; 4]

по ЧРШ) и отсутствием УЗИ-признаков энтезопатии больших вертелов бедренных костей (0 [0; 0]) (максимально — 6 по ЧРШ; $p > 0,05$). Что касается энтезита в области костей таза, определяемого при пальпации, то в нашем исследовании среди беременных с АС не было пациенток с энтезитом в области передних верхних остей подвздошных костей, который мог бы проявляться болью в паху.

Деструктивный коксит в анамнезе имелся у 7 (19,4%) беременных с АС, из них у 2 в течение гестации отмечалась боль в паху, интенсивность которой достигала 2 и 4 по ЧРШ.

Боль в паховой области беспокоила здоровых беременных только в III триместре (n=7; 23,3%), при этом во всех случаях она сочеталась с болью в нижней части спины. Интенсивность боли была ниже ($1,4 \pm 0,5$ и менее по ЧРШ), чем у больных АС ($p < 0,05$). В этой подгруппе здоровых беременных МРМЛ составило $90,4 \pm 4,4$ см, что меньше, чем у женщин контрольной группы без боли в паху ($101,1 \pm 4,7$ см; $p < 0,01$), и сопоставимо с МРМЛ у беременных с АС.

Таким образом, у пациенток с АС во время беременности выраженность боли в паху не зависела от наличия коксита и энтезита в области таза и больших вертелов бедренных костей, деструкции ТБС. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения влияния на боль в паху при гестации как проявлений АС, так и самой беременности. Уменьшение МРМЛ у здоровых беременных с болью в паху может быть обусловлено опасением усиления боли при выполнении данного теста.

3. Энтезит

Энтезит — наиболее частое внеаксиальное проявление АС, которое встречается, по мнению разных авторов, у 40–60% больных [14]. Нередко энтезит сопровождается выраженной болью с возможной иррадиацией по ходу вовлеченных сухожильно-связочных и мышечных волокон, а также локальной болезненностью в области пораженного энтезиса, что требует усиления терапии. По данным, полу-

ченным нами ранее [15], число пораженных энтезисов, определяемых по счету MASES, увеличивается со сроком беременности. При этом большинство зон, оцениваемых с помощью счета MASES, являются местами прикрепления сухожилий и связок к костям таза — области, в которой чаще всего возникают болевые ощущения и у здоровых женщин во второй половине беременности. Учитывая биомеханическую теорию развития боли в тазовом поясе у здоровых беременных вследствие мышечного дисбаланса и перегрузки ряда мышц таза, нельзя исключить развития во время гестации невоспалительной энтезопатии. Кроме того, увеличение частоты появления болезненности в области грудинореберных сочленений у женщин с АС в III триместре [15] требовало исключения влияния изменений молочных желез на неприятные ощущения в исследуемой зоне. Для уточнения возможной связи боли в области энтезисов с нормально протекающей беременностью, а не только с активностью АС мы оценили счет MASES, болезненность в месте прикрепления подошвенного апоневроза к пяточному бугру и области большого вертела бедренной кости у беременных обеих групп.

Количество больных АС с энтезитом увеличивалось в ходе гестации: в I триместре энтезит имелся у 13 (36,1%) беременных, во II триместре — у 20 (57,1%), в III триместре — у 21 (61,8%). Во второй половине беременности возросла частота энтезита в области I и VII грудинореберных сочленений, гребней и задних верхних остей подвздошных костей, а также в области большого вертела бедренных костей ($p < 0,05$ по сравнению с I триместром во всех случаях). Кроме того, отмечалась тенденция к увеличению частоты воспаления энтезисов в области остистого отростка L_v (табл. 2).

Количество воспаленных энтезисов у беременных с АС в I триместре было низким, счет MASES составил 0 [0; 1] (максимально — 7), однако он увеличился во второй половине беременности: на 21-й неделе — 1 [0; 3] (максимально — 5) и на 31-й неделе — 2 [0; 3] (максимально — 9; $p < 0,01$ при сравнении I и II, I и III триместров). Во II триместре гестации выявлена корреляция между индексом MASES и выраженностью ночной боли в спине ($r = 0,5$).

Беременные контрольной группы отмечали болезненность при пальпации в области энтезисов реже, чем пациентки с АС ($p < 0,05$), и только во второй половине гестации: во II триместре — 3 (10%) женщины, в III триместре — 6 (20%). Здоровые беременные в единичных случаях указывали на неприятные ощущения в области I и VII грудинореберных сочленений, гребней подвздошных костей и остистого отростка L_v , частота данных симптомов увеличивалась в III триместре. Интересно, что беременные контрольной группы с болезненностью в области остистого отростка L_v не жаловались на боль в поясничном отделе, а женщины с болезненностью в области грудинореберных сочленений — на боль в грудном отделе.

Индекс MASES у здоровых беременных на всем протяжении гестации (0 [0; 0], максимально — 2 во II и 4 — в III триместрах) был ниже, чем в основной группе ($p < 0,01$). Корреляции счета MASES с показателями, характеризующими воспаление, не выявлено. Выраженность боли по ЧРШ в области энтезисов в контрольной группе также была меньше, чем у больных АС ($p < 0,0001$ во всех триместрах): во II триместре — 0 [0; 0] у здоровых беременных и 2 [0; 4] у пациенток с АС; в III триместре — 0 [0; 0] и 2 [0; 6] соответственно.

Таким образом, учитывая низкую частоту и слабую выраженность боли в области энтезисов у здоровых беременных, отсутствие корреляции с другими проявлениями воспаления, можно предположить, что энтезит отражает активность АС и не связан с изменениями, возникающими в ходе беременности.

4. Функциональный статус

Функциональные нарушения по BASFI у больных АС нарастали со сроком беременности: значения индекса в I, II и III триместрах составляли: $1,9 \pm 2,1$ (1,2 [0,2; 3,1]); $2,3 \pm 2,1$ (1,6 [0,4; 3,9]) и $3,5 \pm 2,8$ (2,4; [1,0; 5,6]); $p < 0,01$ при сравнении I и III, II и III триместров. У здоровых беременных также отмечалось усиление ограничения функциональных способностей в ходе гестации: $0,8 \pm 1,1$ (0,5 [0,2; 1,0]); $1,1 \pm 1,0$ (1,0 [0,5; 1,4]) и $1,7 \pm 1,2$ (1,6; [1,0; 1,8]); $p < 0,05$ при сравнении I и II, I и III, II и III триместров.

Только в III триместре значение BASFI было достоверно выше у больных АС по сравнению со здоровыми беременными ($p < 0,05$). Однако отдельные компоненты индекса имели достоверные отличия в каждом триместре, за исключением вопросов 9 и 10 (способность заниматься активными видами деятельности и сохранять активность в течение дня) на протяжении всей гестации; вопроса 7 (способность подниматься на 12–15 ступеней без вспомогательных средств) во II и III триместрах и вопроса 4 (способность вставать со стула без помощи рук) в I триместре. Таким образом, полученные результаты позволяют усомниться в том, что пункты 9 и 10 и, вероятно, 7 отражают снижение функциональной способности, связанной с АС, а не с физиологически протекающей беременностью.

Для ответа на вопрос, какие компоненты BASFI главным образом определяют значение индекса в каждом триместре, был проведен корреляционный анализ между значением BASFI и его отдельными компонентами в обеих группах беременных (табл. 3). Оказалось, что у беременных с АС имела высокая ($r_s > 0,7$) и очень высокая ($r_s > 0,9$) корреляция всех компонентов BASFI с самим индексом в каждом триместре. У здоровых женщин была выявлена высокая корреляция значения BASFI с вопросами, оценивающими способность в целом справиться с повседневными нагрузками (вопросы 9 и 10), в первых двух триместрах, а также вопросами, характеризующими возможность стоять без дополнительной опоры в течение 10 мин (вопрос 6), во II триместре, а также возможность подняться без опоры вверх по лестнице на 12–15 ступеней (вопрос 7) в III триместре.

Увеличение значения BASFI во II триместре беременности по сравнению с I у больных АС значимо коррелировало со снижением способности вставать с пола из положения лежа (вопрос 5; $r_s = 0,41$), подниматься по лестнице без опоры (вопрос 7; $r_s = 0,38$), заниматься активными видами деятельности (вопрос 9; $r_s = 0,55$) и сохранять активность в течение дня (вопрос 10; $r_s = 0,45$). Увеличение BASFI во II триместре у здоровых женщин коррелировало с большими трудностями при стоянии без опоры (вопрос 6, $r_s = 0,39$) и сохранения активности в течение дня (вопрос 10; $r_s = 0,38$). Увеличение значения BASFI в III триместре по сравнению со II триместром в основной группе коррелировало со всеми компонентами индекса ($r_s = 0,46–0,66$), а в контрольной группе — только со способностью подниматься по лестнице без опоры (вопрос 7; $r_s = 0,40$), заниматься активными вида-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Значимые корреляции между значением BASFI и его компонентами у больных АС и здоровых беременных

№ вопроса	Компоненты BASFI	Триместр I		Триместр II		Триместр III	
		больные АС (n=36)	здоровые (n=30)	больные АС (n=35)	здоровые (n=30)	больные АС (n=34)	здоровые (n=30)
1.	Надевать носки/колготки	0,87		0,76		0,91	
2.	Нагнуться вперед, чтобы поднять предмет с пола	0,81		0,77		0,92	0,69
3.	Дотянуться рукой до высоко расположенной полки	0,88	0,40	0,81	0,43	0,87	
4.	Встать со стула без помощи рук	0,83		0,83	0,40	0,91	0,53
5.	Встать с пола из положения лежа на спине	0,82		0,90	0,68	0,86	0,52
6.	Стоять без дополнительной опоры в течение 10 мин	0,89	0,42	0,87	0,77	0,84	0,61
7.	Подняться вверх на 12–15 ступеней без опоры	0,87	0,47	0,85	0,63	0,85	0,77
8.	Повернуть голову и посмотреть за спину	0,74	0,45	0,71	0,41	0,87	0,52
9.	Заниматься активными видами деятельности	0,88	0,87	0,84	0,76	0,88	0,68
10.	Поддерживать активность в течение дня	0,86	0,84	0,78	0,84	0,84	0,59

ми деятельности (вопрос 9; $r_s=0,50$) и сохранять активность в течение дня (вопрос 10; $r_s=0,37$).

Таким образом, компоненты BASFI, глобально оценивающие способность больных АС справляться с повседневными нагрузками (вопросы 9 и 10), во время беременности неспецифично отражают функциональные нарушения. Учитывая высокую корреляцию этих компонентов со значением BASFI, возможны неправильная интерпретация показателей самого BASFI и гипердиагностика функциональных нарушений вследствие АС на фоне гестации. Надежность вопросов 6 (стояние без опоры) и 7 (подъем вверх по лестнице без опоры) у беременных с АС требует дальнейшего уточнения.

Выводы. В заключение еще раз отметим, что, по данным нашего исследования, ночная боль в спине, утренняя скованность и энтезит отражают воспалительную активность АС на фоне беременности. В ходе гестации боль в спине и энтезисах, а также функциональные нарушения у беременных с АС усиливаются. При этом характер боли в спине во второй половине беременности меняется: с одной стороны, увеличивается интенсивность некоторых компо-

нентов воспалительной боли (ночная боль, утренняя скованность), с другой — присоединяется механическая боль и уменьшается частота других компонентов воспалительной боли (отсутствие улучшения в покое и уменьшение боли после физических упражнений). Тщательный анализ анамнеза и жалоб необходим для уточнения генеза боли и выбора правильной тактики терапии. Наличие у здоровых беременных одного из критериев воспалительной боли, в частности уменьшения боли после физических упражнений, требует уточнения на больших контрольных группах и, возможно, пересмотра критериев воспалительной боли для беременных с АС. BASFI также требует адаптации при использовании его во время беременности у женщин с АС.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кричевская ОА, Гандалоева ЗМ, Дубинина ТВ. Анкилозирующий спондилит и беременность: современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2018;12(3):19–28. [Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Dubinina TV. Ankylosing spondylitis and pregnancy: a current view on the problem. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):19–28. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-19-28
2. Casagrande D, Gugala Z, Clark SM, et al. Low back pain and pelvic girdle pain in pregnancy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015 Sep; 23(9):539–49. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00248. Epub 2015 Aug 13.
3. Wu WH, Meijer OG, Uegaki K, et al. Pregnancy-related pelvic girdle pain: terminology, clinical presentation, and prevalence. *Eur Spine J*. 2004 Nov;13(7):575–89. Epub 2004 Aug 27. doi: 10.1007/s00586-003-0615-y
4. Malmqvist S, Kjaermand I, Andersen K, et al. The association between pelvic girdle

- pain and sick leave during pregnancy; a retrospective study of a Norwegian population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; Oct 5; 15:237. doi: 10.1186/s12884-015-0667-0.
5. Morino S, Ishihara M, Umezaki F, et al. Low back pain and causative movements in pregnancy: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017; Oct 16; 18(1): 416. doi: 10.1186/s12891-017-1776-x.
6. Vleeming A, Albert HB, Ostgaard HC, et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of pelvic girdle pain. *Eur Spine J*. 2008 Jun;17(6):794-819. doi: 10.1007/s00586-008-0602-4
7. Bhardwaj A, Nagandla K. Musculoskeletal symptoms and orthopaedic complications in pregnancy: pathophysiology, diagnostic approaches and modern management. *Postgrad Med J*. 2014 Aug;90(1066):450-60. doi: 10.1136/postgradmedj-2013-132377. Epub 2014 Jun 5.
8. Verstraete EH, Vanderstraeten G, Parewicz W. Pelvic Girdle Pain during or after Pregnancy: a review of recent evidence and a clinical care path proposal. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013;5(1):33-43.
9. Mahovic D, Laktasic-Zerjavic N, Tudor KI, et al. Pregnancy-related severe pelvic girdle pain caused by unilateral noninfectious sacroiliitis. A case report and literature review. *Z Rheumatol*. 2014 Sep; 73(7):665-8. doi: 10.1007/s00393-013-1323-6
10. Dunn G, Egger MJ, Shaw JM, et al. Trajectories of lower back, upper back, and pelvic girdle pain during pregnancy and early postpartum in primiparous women. *Women's Health (Lond)*. 2019 Jan-Dec; 15:1745506519842757. doi: 10.1177/1745506519842757.
11. Дубинина ТВ, Гайдук ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4): 344-50. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
12. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
13. Дубинина ТВ, Дёмина АБ, Смирнов АВ и др. Диагностика коксита при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):624-31. [Dubinina TV, Demina AB, Smirnov AV, et al. Diagnosis of coxitis in ankylosing spondylosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):624-31. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-624-631
14. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645. Epub 2010 Nov 24.
15. Кричевская ОА, Гандалоева ЗМ, Демина АБ и др. Течение анкилозирующего спондилита на фоне беременности: промежуточные данные проспективного наблюдения. Современная ревматология. 2019;13(2):61-72. [Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Demina AB, et al. The course of ankylosing spondylitis during pregnancy: intermediate data of a prospective follow-up. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2): 61-72. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-61-72

Поступила 23.08.2019

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.

Качество жизни пациентов со спондилоартритами, получающих генно-инженерную биологическую терапию

Акулова А.И.¹, Дорогойкина К.Д.¹, Гайдукова И.З.², Ребров А.П.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Спондилоартриты (СпА) — группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующихся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями. Согласно международным рекомендациям, одной из основных целей лечения СпА является максимально долгое сохранение качества жизни (КЖ) пациента. Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволяет обеспечить быстрое клиническое улучшение и положительно влияет на КЖ пациентов.

Цель исследования — оценить влияние ГИБП на КЖ пациентов со СпА в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Обследовано 280 пациентов со СпА. Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, соответствие клинической картины заболевания критериям ASAS для аксиального (2009) или периферического (2011) СпА, подписание формы информированного согласия. Для оценки активности заболевания использовали индексы BASDAI и ASDAS, функционального статуса — BASFI, подвижности позвоночника — метрولوجический индекс BASMI, для комплексной оценки влияния СпА на здоровье пациента — ASAS HI. Для определения КЖ больных применяли европейский опросник оценки КЖ EQ-5D-5L и опросник SF-36.

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациентов составил $40,19 \pm 11,9$ года, преобладали лица мужского пола (64%), позитивными по HLA-B27 были 78% больных. Медиана BASDAI — 5,40 [3,12; 6,80], ASDAS — 3,37 [2,58; 4,15], BASFI — 5,30 [2,60; 7,50], BASMI — 4,00 [2,60; 6,15], ASAS HI — 9,00 [7,00; 12,00]. Различные ГИБП получали 44 больных. Пациенты, получавшие и не получавшие ГИБП, были сопоставимы по возрасту и полу, однако пациенты, находившиеся на генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), имели большую длительность и меньшую активность заболевания по данным индекса ASDAS. Активность заболевания по BASDAI, функциональные нарушения по BASFI у пациентов двух групп статистически значимо не различались, но наблюдалась тенденция к более низким показателям у больных, которым проводилась ГИБТ. При сравнении КЖ у пациентов двух групп выявлены статистически значимые различия в значениях шкалы «Боль» SF-36 ($p=0,02$) и показателях EQ-5D-5L ($p<0,01$).

Выводы. ГИБТ позволяет успешно достигать одной из основных целей лечения пациентов со СпА — сохранения КЖ. Пациенты, получавшие ГИБП, имели большую длительность заболевания, при этом по степени функциональных нарушений они были сопоставимы с больными, которым такого лечения не проводили.

Ключевые слова: спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; качество жизни; генно-инженерная биологическая терапия.

Контакты: Анна Игоревна Акулова; ann-nov@yandex.ru

Для ссылки: Акулова АИ, Дорогойкина КД, Гайдукова ИЗ, Ребров АП. Качество жизни пациентов со спондилоартритами, получающих генно-инженерную биологическую терапию. Современная ревматология. 2019;13(4):36–40.

Quality of life in spondyloarthritis patients receiving biological therapy

Akulova A.I.¹, Dorogoiikina K.D.¹, Gaydukova I.Z.², Rebrov A.P.¹

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹112, Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012;

²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

Spondyloarthritis (SpAs) is a group of chronic inflammatory diseases of the spine, joints, and entheses characterized by common clinical, radiological, and genetic features. According to international guidelines, one of the main goals of SpA treatment is to ensure the longest possible preservation of the patient's quality of life (QOL). The use of biological agents (BAs) allows rapid clinical improvement and positively affects QOL in patients.

Objective: to evaluate the efficacy of BAs on QOL in patients with SpA in real clinical practice.

Patients and methods. A total of 280 patients with SpA were examined. The inclusion criteria were ≥ 18 years of age; compliance of the clinical picture of the disease with the ASAS criteria for axial SpA (2009) or peripheral SpA (2011); and signing the informed consent form. Disease activity was assessed using the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS); the functional status of the patients was estimated by the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), and their spinal mobility was evaluated by the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI); ASAS HI was used to comprehensively evaluate the impact of SpA on the patient's health. The European QL EQ-5D-5L and the SF-36 questionnaire were applied to determine quality of life in the patients.

Results and discussion. The patients' mean age was 40.19 ± 11.9 years; there was a male preponderance (64%); the HLA-B7-positive patients were 78%. The median scores were 5.40 [3.12; 6.80] for BASDAI, 3.37 [2.58; 4.15] for ASDAS, 5.30 [2.60; 7.50] for BASFI, 4.00 [2.60; 6.15] for BASMI, and 9.00 [7.00; 12.00] for ASAS HI. Forty-four patients received a variety of BAs. Patients receiving and not receiving BAs were matched for age and gender; however, the patients on biological therapy (BT) had longer disease duration and lower disease activity according to the ASDAS. There were no statistically significant difference between the two groups in disease activity according to the BASDAI and in functional disorders according to the BASFI; but there was a tendency towards lower values in the patients on BT. Comparison of QOL in the patients of the two groups revealed statistically significant differences in SF-36 pain scale scores ($p=0.02$) and EQ-5D-5L indicators ($p<0.01$). **Conclusion.** BT makes it possible to successfully achieve one of the main goals of treating patients with SpA, namely to preserve QOL. The patients receiving BAs had longer disease duration, while they were comparable to those not receiving this treatment in terms of the degree of functional disorders.

Keywords: spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; quality of life; biological therapy.

Contact: Anna Igorevna Akulova; ann-nov@yandex.ru

For reference: Akulova AI, Dorogoikina KD, Gaydukova IZ, Rebrov AP. Quality of life in spondyloarthritis patients receiving biological therapy. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):36–40.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-36-40

Спондилоартриты (СПА) — группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующихся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями [1]. СПА развивается в молодом трудоспособном возрасте, характеризуется прогрессирующим течением с нарастающим поражением опорно-двигательного аппарата и ряда других систем (сердечно-сосудистой и мочевыделительной, органа зрения). Ограничение подвижности и передвижения, деформации суставов и изменения осанки, возможное развитие функциональной недостаточности жизненно важных органов, хронический болевой синдром значительно ухудшают качество жизни (КЖ) больных.

Согласно международным и национальным рекомендациям, главными целями лечения СПА являются максимально долгое сохранение КЖ путем достижения контроля над основными симптомами заболевания и воспалением, предотвращения развития и прогрессирования структурных изменений опорно-двигательного аппарата, а также поддержания или нормализация функциональной активности и социальной адаптации [2, 3]. КЖ — это интегральная характеристика физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента, оцениваемая исходя из его субъективного восприятия [4].

Внедрение в начале XXI в. генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) стало значительным событием, поскольку позволило увеличить число пациентов, достигающих ремиссии или низкой активности ревматических заболеваний [5]. Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при СПА приводит к выраженному снижению клинико-лабораторной активности заболевания, быстрому клиническому улучшению, повышению КЖ пациентов [6].

Цель исследования — оценить влияние ГИБТ на КЖ пациентов со СПА в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Обследовано 280 пациентов со СПА, находившихся на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова в 2013–2018 гг.

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет; соответствие клинической картины заболевания критериям ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) для аксиального (2009) [7] или периферического (2011) [8] СПА; подписанная форма информированного согласия.

У 175 (62,5%) из 280 пациентов диагностирован анкилозирующий спондилит (АС), соответствовавший модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [9], у 51 (18,2%) — псориатический артрит, отвечающий критериям CASPAR (Classification criteria for psoriatic Arthritis) 2006 г. [10], у 36 (12,9%) — нерентгенологический аксиальный спондилоартрит (нр-аксСПА), установленный по критериям ASAS для нр-аксСПА 2009 г. [7], у 9 (3,2%) — периферический СПА, соответствовавший критериям ASAS 2011 г. [8], и у 9 (3,2%) — реактивный артрит.

Для оценки активности заболевания использовали BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [11] и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [12], для оценки функционального статуса — BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [13], подвижность позвоночника оценивали с помощью метрологического индекса BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Methrology Index) [14]. Для комплексной оценки влияния СПА на здоровье пациента применяли индекс здоровья ASAS (ASAS Health Index, ASAS HI) [15]. КЖ оценивали с помощью Европейского опросника оценки качества жизни EQ-5D-5L (European Quality of Life Questionnaire) [16] и опросника для оценки качества жизни SF-36 (the Short Form-36) [17].

Статистическую обработку данных осуществляли с применением ППП Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США), SPSS17. Характер распределения признака определяли методом подсчета критерия Шапиро–Уилка. Для описания признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение (при нормальном распределении), медиану и квартили (при распределении, отличном от нормального). Для оценки различия показателей в независимых группах применяли t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении признака) и критерий Манна–Уитни (при распределении признака, отличном от нормального).

Результаты. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Только 44 (15,7%) пациента получали различные ГИБП: инфликсимаб — 21, голимумаб — 11, этанерцепт — 9, тофацитиниб, устекинумаб и цертолизумаб пэгол — по 1 больному. Клиническая характеристика пациентов, получавших и не получавших ($n=236$) ГИБТ, приведена в табл. 2.

Пациенты двух групп были сопоставимы по возрасту и полу, однако получавшие ГИБТ, имели большую длитель-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=280)

Параметр	Значение
Средний возраст, годы (M±SD)	40,19±11,9
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	120,00 [26,00; 228,00]
Мужчины, %	64
HLA-B27-позитивные пациенты (n=87), %	78
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,40 [3,12; 6,80]
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили] (n=169)	5,30 [2,60; 7,50]
ASDAS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,37 [2,58; 4,15]
BASMI, Ме [25-й; 75-й перцентили] (n=144)	4,00 [2,60; 6,15]
ASAS HI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,00 [7,00; 12,00]

значения во времени и многомерность оценки. Наряду с основными клинико-лабораторными показателями это позволяет осуществлять мониторинг активности заболевания, получать наиболее полное представление о состоянии пациента и в случае необходимости своевременно корректировать терапию [18].

В проведенных ранее исследованиях показано, что существенное отрицательное влияние на КЖ при СПА оказывают клинические проявления активности заболевания, оцениваемые по BASDAI (боль, скованность и т. д.), и выраженность функциональных нарушений (BASFI и Dougados Functional Index, DFI) [19]. Таким образом, на определенных этапах забо-

левание, меньшую активность заболевания по ASDAS. Активность заболевания по BASDAI, функциональные нарушения по BASFI у пациентов двух групп значимо не различались, но была отмечена тенденция к более низким показателям у больных, находившихся на ГИБТ.

Характеристика КЖ по опроснику EQ-5D-5L и шкалам опросника SF-36 у больных двух групп представлена в табл. 3.

При сравнении полученных данных выявлены статистически значимые различия в значениях шкалы «Боль» опросника SF-36 (p=0,02) и индекса EQ-5D-5L (p<0,01) между пациентами обеих групп. Не выявлено существенных различий по остальным шкалам опросника SF-36, но обнаружена тенденция к повышению показателей шкал «Физическое функционирование», «Общее здоровье», «Социальное функционирование», «Психологическое здоровье» у больных, получавших ГИБТ.

Обсуждение. Особенности исследования КЖ являются участие самого пациента в его оценке, изменимость

левание КЖ может быть связано с разными параметрами: на ранних стадиях — это активное воспаление, а при длительном течении болезни — присоединение функциональных нарушений. Несомненно, КЖ пациентов со СПА зависит и от проводимой терапии. Доказано, что лечение НПВП и инфликсимабом у больных АС позволяет сохранить практически такое же КЖ, как и у здоровых людей [20]. В других работах продемонстрировано, что комбинированная терапия НПВП с инфликсимабом лучше, чем монотерапия НПВП, воздействует на КЖ у больных СПА [21, 22]. Аналогичные данные получены при использовании этанерцепта у пациентов с ювенильными формами артрита [23].

В настоящем исследовании было подтверждено положительное влияние ГИБТ на некоторые показатели КЖ у больных со СПА. Наилучшие результаты получены по шкале «Боль» опросника SF-36 и по опроснику EQ-5D. Эти результаты представляются закономерными, учитывая выраженное положительное влияние ГИБТ на активность СПА.

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных, получавших и не получавших ГИБТ

Параметр	Пациенты, получавшие ГИБТ (n=44)	Пациенты, не получавшие ГИБТ (n=236)
Средний возраст, годы (M±SD)	42,28±10,64	40,01±12,15
Средняя длительность заболевания, мес (M±SD)*	234,00±115,11	133,72±125,46
Мужчины, %	63,63	65,84
Проводившаяся терапия, % больных:		
МТ	42,3	24
СУЛЬФ	11,5	20,1
ГК	57,7	41,4
НПВП	88,5	96,6
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,7 [2,32; 7,20]	5,5 [3,70; 6,80]
ASADAS-CPB, Ме [25-й; 75-й перцентили]*	2,70 [1,90; 3,62]	3,44 [4,19; 2,16]
BASMI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,00 [2,60; 7,10]	4,00 [2,60; 6,00]
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,70 [2,25; 7,27]	5,70 [2,50; 7,50]
ASAS HI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,00 [6,00; 12,00]	9,00 [7,00; 12,00]

Примечание. МТ — метотрексат; СУЛЬФ — сульфасалазин; ГК — глюкокортикоиды; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты. Здесь и в табл. 3: * — значимые различия показателей у пациентов двух групп (p<0,05).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. КЖ у больных двух групп

Шкала	Пациенты, получавшие ГИБТ (n=44)	Пациенты, не получавшие ГИБТ (n=236)
SF-36		
Физическое функционирование	50,00 [30,00; 65,00]	42,50 [30,00; 70,00]
Роль физическое функционирование	0,00 [0,00; 75,00]	0,00 [18,00; 75,00]
Боль*	51,00 [32,00; 51,00]	41,00 [22,00; 44,25]
Общее здоровье	45,00 [30,00; 60,00]	35,00 [25,00; 48,00]
Жизнеспособность	55,00 [35,00; 70,00]	50,00 [33,75; 56,25]
Социальное функционирование	62,50 [50,00; 87,00]	50,00 [37,50; 75,00]
Роль эмоциональное функционирование	33,33 [0,00; 100,00]	33,33 [0,00; 100,00]
Психологическое здоровье	64,00 [48,00; 72,00]	56,00 [40,00; 72,00]
EQ-5D-5L*	0,633 [0,527; 0,751]	0,536 [0,316; 0,691]

Известно, что ГИБП наиболее эффективны при раннем начале терапии [24]. Однако в реальной клинической практике к моменту назначения ГИБП у большинства пациентов уже имеются выраженные изменения костных структур, проявляющиеся значительным ограничением подвижности в различных отделах позвоночника. В нашем исследовании наименьшие различия между пациентами двух групп были выявлены в показателях, отражающих функциональные нарушения и психологические аспекты КЖ, что можно объяс-

нить более длительным и более тяжелым течением СпА у больных, которые имеют возможность получать ГИБП при несомненном наличии показаний к их применению.

Выводы. ГИБТ позволяет более успешно достигать одной из основных целей лечения СпА – сохранения КЖ. В нашем исследовании пациенты, получавшие ГИБП, при большей длительности заболевания имели сопоставимые функциональные нарушения с больными, которым такую терапию не проводили.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ, Бадоккин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–60. [Erdes ShF, Badokkin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657–60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734. Epub 2017 Jul 6.
3. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun; 76(6):978–991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
4. Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ. Методология оценки качества жизни в практике ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2003;41(2):72–6. [Amirdzhanova VN, Koilubaeva 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.
5. Jani M, Dixon WG, Chinoy H. Drug safety and immunogenicity of tumour necrosis factor inhibitors: the story so far. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Nov 1;57(11):1896–1907. doi: 10.1093/rheumatology/kex434.
6. Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадоккин ВВ и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1S):75–9. [Lapshina SA, Dubinina TV, Badokkin VV, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1S):75–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-75-79.
7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (Part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
8. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645. Epub 2010 Nov 24.
9. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361–8.
10. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665–73.
11. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286–91.
12. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patient with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan; 68(1):18–24. doi: 10.1136/ard.2008.094870. Epub 2008 Jul 14.
13. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2281–5.
14. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994 Sep;21(9):1694–8.

15. Гайдукова ИЗ, Акулова АИ, Ребров АП и др. Перевод и адаптация русскоязычной версии индекса здоровья ASAS (ASAS HEALTH INDEX). Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):294–8. [Gaidukova IZ, Akulova AI, Rebrov AP, et al. Validation of the Russian-language version of the ASAS Health Index. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):294–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-294-298
16. Акулова АИ, Гайдукова ИЗ, Ребров АП. Валидация версии 5L опросника EQ-5D в России. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):351–5. [Akulova AI, Gaidukova IZ, Rebrov AP. Validation of the EQ-5D-5L version in Russia. *Nauchno Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(3):351–5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-351-355
17. Kwan YH, Fong WW, Lui NL, et al. Validity and reliability of the Short Form 36 Health Surveys (SF-36) among patients with spondyloarthritis in Singapore. *Rheumatol Int*. 2016 Dec;36(12):1759–1765. Epub 2016 Sep 23.
18. Мазуров ВИ, Авлохова СР. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб. Клиническая медицина. 2014;(12):42–8. [Mazurov VI, Avlokhova SR. Quality of life of rheumatoid arthritis patients receiving rituximab. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;(12):42–8. (In Russ.)].
19. Поддубный ДА, Ребров АП. Оценка качества жизни больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2006;44(2):105. [Poddubnyi DA, Rebrov AP. Assessment of quality of life of patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(2):105. (In Russ.)].
20. Кузнецова НА, Колотова ГБ. Влияние особенностей течения заболевания и проводимой терапии на качество жизни пациентов с анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):32–7. [Kuznetsova NA, Kolotova GB. Impact of the specific features of disease course and therapy on quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):32–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-32-37
21. Раскина ТА, Пирогова ОА, Пивоварова ЖА. Влияние инфликсимаба на качество жизни пациентов с анкилозирующим спондилитом по данным опросника SF-36. Современная ревматология. 2013; 7(3):47–50. [Raskina TA, Pirogova OA, Pivovarova ZhA. Effect of infliximab on quality of life in patients with ankylosing spondylitis according to sf-36 questionnaire data. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):47–50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-13
22. Раскина ТА, Пирогова ОА, Пивоварова ЖА. Влияние инфликсимаба на качество жизни больных анкилозирующим спондилоартритом по данным опросника EQ-5D. Медицина в Кузбассе. 2013;(1): 17–22. [Raskina TA, Pirogova OA, Pivovarova ZhA. Infliximab effect on quality of life of patients with ankylosing spondyloarthritis according to EQ-5D questionnaire. *Meditsina v Kuzbasse*. 2013;(1):17–22. (In Russ.)].
23. Алексеева ЕИ, Бзарова ТМ, Фетисова АН и др. Эффективность терапии этанерцептом в качестве второго ингибитора ФНО- α у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом при первичной, вторичной неэффективности или непереносимости инфликсимаба. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(6):32–41. [Alekseeva EI, Bzarova TM, Fetisova AN, et al. Efficacy of etanercept therapy as a second TNF- α inhibitor in patients with juvenile idiopathic arthritis with primary, secondary inefficiency or intolerance of infliximab. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2012;11(6): 32–41. (In Russ.)].
24. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009 Apr; 36(4):801–8. doi: 10.3899/jrheum.081048. Epub 2009 Feb 27.

Поступила 27.08.2019

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.

Коксит при раннем аксиальном спондилоартрите

Агафонова Е.М., Дубинина Т.В., Румянцева Д.Г., Дёмина А.Б., Смирнов А.В., Эрдес Ш.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В России одним из наиболее частых внеаксиальных проявлений анкилозирующего спондилита (АС) является коксит. Однако остается много нерешенных вопросов, касающихся его ранней диагностики.

Цель исследования — сравнение клинических проявлений коксита с данными инструментального обследования у пациентов когорты КоРСАР (Когорта Раннего аксиального Спондилоартрита).

Пациенты и методы. Обследовано 175 больных (средний возраст $28,2 \pm 5,7$ года) с диагнозом «аксиальный спондилоартрит» (аксСпА) с длительностью воспалительной боли в спине до 5 лет, возникшей в возрасте ≤ 45 лет. Нерентгенологический аксСпА (nr-аксСпА) имелся у 69 больных, АС — у 106. HLA-B27-позитивными были 87% пациентов. Медиана длительности заболевания — 23,8 [1–60] мес, BASDAI — $3,3 \pm 1,94$. Всем больным независимо от жалоб проводили рентгенологическое исследование и УЗИ тазобедренных суставов (ТБС), дополнительно 54 пациентам выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ).

Результаты и обсуждение. Клинические признаки коксита имелись у 95 (54%) пациентов, из них у 60% диагностирован АС, а у 40% — nr-аксСпА. Медиана боли (по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ) в ТБС составила 4 [3; 7]. Ограничение движений в суставе наблюдалось у 6 (3,4%) пациентов. Уровень боли в ТБС коррелировал с BASDAI ($r=0,53$) и ASDAS ($r=0,30$). УЗИ-признаки коксита выявлены у 42 (24%) пациентов, из них у 26 (62%) обнаружены клинические проявления поражения ТБС, а у 16 таких изменений не установлено. У пациентов с УЗИ-признаками коксита отмечалась более высокая активность заболевания, чаще встречались периферические артриты и энтезит. По данным МРТ коксит диагностирован у 39 (72%) из 54 обследованных, при этом у 10% он протекал бессимптомно.

Выводы. При использовании разных методов диагностики у больных ранним аксСпА коксит выявлен в 33% наблюдений. Пациенты с кокситом характеризуются более высокой лабораторной активностью болезни, чем пациенты без поражения ТБС. Необходимо включать МРТ и УЗИ в обязательное обследование пациентов с аксСпА.

Ключевые слова: ранний аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; коксит; ультразвуковое исследование; магнитно-резонансная томография.

Контакты: Екатерина Михайловна Агафонова; busy89@mail.ru

Для ссылки: Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Румянцева ДГ и др. Коксит при раннем аксиальном спондилоартрите. Современная ревматология. 2019;13(4):41–47.

Coxitis in early axial spondyloarthritis

Agafonova E.M., Dubinina T.V., Rumyantseva D.G., Demina A.B., Smirnov A.V., Erdes Sh.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

In Russia, coxitis is one of the most common extra-axial manifestations of ankylosing spondylitis (AS). However, many issues regarding its early diagnosis remain unresolved.

Objective: to compare the clinical manifestations of coxitis with the data from an instrumental examination of CoRSAR cohort (Cohort of Early Axial Spondyloarthritis) patients.

Patients and methods. Examinations were made in 175 patients (mean age, 28.2 ± 5.7 years) diagnosed as having axial spondyloarthritis (axSpA) with inflammatory back pain lasting up to 5 years, which occurred at the age of ≤ 45 years. There was non-radiographic axSpA (nr-axSpA) in 69 patients and AS in 106 patients. 87% of patients were HLA-B27-positive. The median disease duration was 23.8 [1–60] months; BASDAI was 3.3 ± 1.94 . Regardless of complaints, all the patients underwent hip X-ray and ultrasound studies and 54 more patients had magnetic resonance imaging (MRI).

Results and discussion. The clinical signs of coxitis were present in 95 (54%) patients, of them 60% were diagnosed with AS and 40% had nr-axSpA. According to the numerical pain rating scale (NPRS), the median hip joint pain was 4 [3; 7]. Limited joint movement was observed in 6 (3.4%) patients. The level of hip joint pain correlated with BASDAI ($r=0.53$) and ASDAS ($r=0.30$). The ultrasound signs of coxitis were detected in 42 (24%) patients; of them 26 (62%) had the clinical manifestations of hip joint injury, and such changes were absent in 16 patients. The patients with ultrasound signs of coxitis were noted to have a higher disease activity; peripheral arthritis and enthesitis were more common. According to MRI, coxitis was diagnosed in 39 (72%) of the 54 examinees, while the disease was asymptomatic in 10%.

Conclusion. Different diagnostic methods used in patients with early axSpA could reveal coxitis in 33% of cases. The patients with coxitis show higher laboratory disease activity than those without hip joint injury. It is necessary to include MRI and ultrasound in the mandatory examination of patients with axSpA.

Keywords: early axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; non-radiographic axial spondyloarthritis; coxitis; ultrasonography; magnetic resonance imaging.

Contact: Ekaterina Mikhailovna Agafonova; busy89@mail.ru

For reference: Agafonova EM, Dubinina TV, Rumyantseva DG, et al. Coxitis in early axial spondyloarthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(4):41–47.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-41-47

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) — группа спондилоартритов (СпА), имеющих общие клинические, генетические и рентгенологические особенности [1], которую подразделяют на нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) и анкилозирующий спондилит (АС). В ранее проведенном нами исследовании было показано, что основное различие между ними — наличие или отсутствие рентгенологически выявляемого сакроилиита (СИ) [2]. Учитывая мультифакторную природу аксСпА, его характерной чертой считается клинический полиморфизм, который, в свою очередь, подразумевает не только многообразие клинических проявлений болезни, но и различную степень тяжести и скорости развития структурных и органических поражений. Соответственно, клиническая картина аксСпА может быть представлена широким спектром проявлений — от малосимптомных, практически не беспокоящих пациента, до крайне тяжелых, приводящих к инвалидизации в течение нескольких лет.

Как известно, коксит является одним из проявлений АС, который может быстро инвалидизировать пациента. По данным отечественных исследований, поражение тазобедренных суставов (ТБС) встречается у половины больных АС [3]. За исключением нашего двухлетнего наблюдения [4], работ, посвященных изучению коксита у пациентов с ранним аксСпА, практически не проводилось. До сих пор неизвестно, какие факторы вызывают развитие коксита при аксСпА, отсутствует общепринятый алгоритм диагностики данного состояния, особенно на ранней стадии. В выполненных ранее исследованиях показано, что коксит у пациентов с АС развивается в среднем через 5–10 лет после начала заболевания, у части больных на момент установления диагноза уже имеются необратимые изменения в ТБС, а у некоторых коксит так и не развивается [5].

Основной метод диагностики структурных изменений ТБС — рентгенологический, с помощью которого выявляют уже необратимые изменения в суставе. В последнее время при наличии клинических симптомов для подтверждения коксита все чаще используют ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Несмотря на признание важности проблемы коксита, остается много нерешенных вопросов, касающихся дефиниций, классификации, клинической и прогностической значимости поражения ТБС при аксСпА.

Цель исследования — сравнение клинических проявлений коксита с данными инструментального обследования у пациентов когорты КоРСАр (Когорта Раннего аксиального СпондилоАртритита).

Пациенты и методы. В анализ включено 175 больных аксСпА из когорты КоРСАр с давностью воспалительной боли в спине (ВБС) до 5 лет, возникшей у больных в возрасте ≤45 лет. Критериям нр-аксСпА (The Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS, 2009) соответствовали 69 (39%) пациентов, АС (модифицированные Нью-Йоркские критерии, 1984) — 106 (61%).

На каждого больного заполняли специальную тематическую карту (демографические данные, анамнез заболевания, оценка клинических проявлений СпА, включая поражения аксиального скелета, периферических суставов, энтезисов, глаз, кожи и кишечника). У всех пациентов определяли уровни СРБ (высокочувствительным методом) и СОЭ (методом Вестергрена), а также 1 раз в 6 мес выполняли УЗИ

ТБС по общепринятой методике [6]. Оценку активности заболевания и функционального статуса проводили согласно международным и отечественным рекомендациям [7, 8].

Диагноз коксита устанавливали на основании следующих клинических признаков: боль в области ТБС в покое, при активных и пассивных движениях и/или ограничение движений в ТБС. Для оценки выраженности боли в каждом ТБС использовали числовую рейтинговую шкалу (ЧРШ, 0–10), при этом учитывалась любая интенсивность боли, в том числе минимальная (ЧРШ ≥1). Всех пациентов осматривали с целью исключения энтезита в области ТБС (большие вертелы, седалищные бугры, передневерхние и передненижние ости подвздошных костей).

УЗИ ТБС проводили на аппарате MyLabTwice (ESAOTE, Италия, датчик с частотой 13МГц). Наличие выпота в полости сустава считали соответствующим кокситу при расстоянии между сигналами от капсулы сустава до внутренней части шейки бедренной кости (шеечно-капсулярное расстояние, ШКР) >7 мм [9].

Рентгенографию костей таза проводили в соответствии с ранее опубликованными рекомендациями [10]. Все рентгенограммы ТБС оценивали независимо друг от друга два эксперта — ревматолог и рентгенолог. Для определения рентгенологической тяжести поражения ТБС использовали индекс BASRI-hip (Bath Ankylosing Spondylitis Roentgenologic Index-hip; Батский рентгенологический индекс АС для ТБС) [11]. При анализе рентгенограмм учитывали ширину суставной щели, наличие костных разрастаний по краям суставных поверхностей, состояние суставных поверхностей, форму головки бедренной кости. Рентгенопрозрачность костной ткани в области ТБС (остеопороз, остеосклероз) не регистрировали в связи с трудностями объективизации и отсутствием алгоритма описания этих изменений при рентгенографии.

МРТ ТБС в коронарных и аксиальных проекциях в режимах T1 и STIR проведена 54 больным. Исследование выполняли при наличии у пациента УЗИ-, рентгенологических и/или клинических признаков коксита. Учитывая отсутствие общепринятых методов оценки данных МРТ ТБС, в настоящей работе за активные воспалительные изменения в ТБС принимали остеит головки бедренной кости и/или вертлужной впадины и синовит. Все томограммы также анализировались двумя независимыми экспертами — рентгенологом и ревматологом. При несовпадении оценки в окончательный анализ включали их консолидированное мнение.

Таким образом, **за коксит принимали:** при физикальном осмотре: боль при движении в ТБС и/или ограничение движений в суставе (внутренней и/или наружной ротации); при УЗИ: увеличение ШКР >7 мм или наличие асимметрии >1,5 мм между суставами; при рентгенологическом исследовании: BASRI-hip >1; при МРТ: синовит; остеит головки бедренной кости и/или вертлужной впадины.

Клиническая характеристика больных аксСпА представлена в табл. 1. Средний возраст больных составил 28,2±5,7 года, медиана длительности заболевания к моменту обследования — 23,8 [1–60] мес. HLA-B27-антиген имелся у подавляющего большинства пациентов. В среднем активность заболевания по BASDAI (Bath Ankylosing Disease Activity Index) была умеренной, а по индексу ASDAS (СРБ; Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) — высокой.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы Statistica 12,0 (StatSoft, США). Для описания данных и их вариабельности при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение, а при ненормальном распределении признака или малой выборке — медиану (Me) и минимальное и максимальное значения, межквартильный диапазон [25-й; 75-й перцентили]. Для оценки значимости различий между группами применяли U-критерий Манна–Уитни. Проверку гипотезы о различии частот признаков в анализируемых группах осуществляли с помощью критерия χ^2 (если частота признака составляла ≤ 5 , использовали двусторонний точный тест Фишера).

Результаты. Клинические признаки коксита имелись у 95 (51%) из 175 пациентов, в том числе у 57 (54%) с АС и у 38 (55%) с нр-аксСпА. Боль в ТБС встречалась у 55 (55%) мужчин и 40 (52%) женщин. Ограничение движений в ТБС выявлено у 6 (3%) пациентов. Медиана боли (по ЧРШ) в ТБС составила 4 [3; 7]: сильная боль ($>4,0$ по ЧРШ) отмечалась в 36% случаев, а умеренная — в 64% (от 2 до 4 по ЧРШ). Установлена связь между уровнем боли в ТБС и клиническими индексами активности аксСпА, такими как BASDAI ($r=0,5$) и ASDAS (СРБ); $r=0,3$, и функциональным статусом пациента; $r=0,53$. В то же время взаимосвязи уровня боли с ШКР не обнаружено ($r=0,01$).

У большинства пациентов боль в ТБС возникла в первый год заболевания (43%): в дебюте — у 30%, а через 2–4 года после появления первых симптомов — у 27%. В 47% случаев ингибиальная боль явилась причиной первичного обращения к врачу.

Для оценки влияния боли в ТБС на активность, функциональный статус и другие клинические проявления аксСпА все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия данного клинического признака (табл. 2). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания.

Таблица 2. Характеристика больных аксСпА с наличием или отсутствием клинических признаков коксита

Параметр	Наличие боли (n=95)	Отсутствие боли (n=80)	p
Мужчины/женщины, n	55/40	43/37	$>0,05$
HLA-B27, n (%)	74 (82)	78 (92)	$>0,05$
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [2,3; 5,0]	2,6 [1,5; 4,2]	$>0,05$
BASFI, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,4 [0,6; 2,7]	0,7 [0,2; 2,1]	$<0,05$
ASDAS (СРБ), Me [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1,6; 3,2]	1,9 [1,3; 2,7]	$>0,05$
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [4; 23]	8 [5; 24]	$>0,05$
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [1,0; 22,6]	3,6 [0,9; 16]	$>0,05$
Увеит, n (%)	5 (6)	7 (8)	$>0,05$
Артрит периферических суставов, n (%)	52 (56)	0 (0)	$<0,05$
Энтезит, n (%)	42 (47)	26 (31)	$<0,05$
Пациенты с АС, n (%)	57 (60)	49 (62)	$>0,05$
Пациенты с нр-аксСпА, n (%)	38 (40)	31 (38)	$>0,05$

Таблица 1. Клиническая характеристика больных аксСпА (n=175)

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n	98/77
Средний возраст, годы, $M \pm \delta$	$28,2 \pm 5,7$
Длительность СпА, месяцы, Me [min–max]	23,8 [1–60]
HLA-B27, n (%)	152 (87)
BASDAI, $M \pm \delta$	$3,3 \pm 1,94$
BASFI, $M \pm \delta$	$1,75 \pm 1,9$
ASDAS (СРБ), $M \pm \delta$	$2,26 \pm 1,1$
СОЭ, мм/ч, Me [min–max]	16,1 [1–80]
СРБ, мг/л, Me [min–max]	16,8 [0,2–160]
Увеит, n (%)	12 (7)
Артрит периферических суставов, n (%)	52 (30)
Энтезит, n (%)	70 (40)

Примечание. BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

Пациенты с жалобами на ингибиальную боль имели более высокую активность заболевания по BASDAI и ASDAS (СРБ) и большее снижение функциональных возможностей по BASFI по сравнению с теми, у кого ее не было. Также периферический артрит выявлен только у пациентов с клиническими признаками коксита, а энтезит встречался у них в 2 раза чаще, чем у больных без клинических признаков поражения ТБС. Уровни СОЭ и СРБ достоверно не различались.

Анализ рентгенологических изменений

У подавляющего большинства пациентов (n=168, 96%) рентгенологические изменения в ТБС отсутствовали (BASRI-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Характеристика больных с наличием или отсутствием УЗИ-признаков коксита

Параметр	Наличие УЗИ-признаков коксита (n = 42)	Отсутствие УЗИ-признаков коксита (n=133)	p
Мужчины/женщины, n	27/15	73/60	>0,05
Средний возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30 [24; 34]	27,5 [25; 31]	>0,05
Длительность ВБС, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18 [7; 25]	22 [10; 36]	>0,05
HLA-B27, n (%)	37 (88)	111 (83)	>0,05
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,7 [2,0; 5,3]	2,8 [1,6; 4,2]	>0,05
ASDAS (СРБ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1,9; 3,6]	2,0 [1,3; 2,7]	>0,05
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14 [5; 35]	8 [5; 19]	<0,05
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [2; 36,4]	3,6 [0,9; 14,5]	<0,05
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,2 [0,4;3,6]	1,0 [0,3; 2,2]	>0,05
Артрит периферических суставов, n (%)	21 (50)	31 (23)	<0,05
Энтезит, n (%)	19 (45)	51 (38)	<0,05
Пациенты с АС, n (%)	28 (67)	78 (58)	>0,05
Пациенты с нр-аксСпА, n (%)	14 (33)	55 (42)	>0,05

Таблица 4. Характеристика больных в зависимости от наличия или отсутствия периферического артрита и УЗИ-признаков коксита

Параметр	Наличие артрита и УЗИ-признаков коксита (n=21) ¹	Наличие артрита и отсутствие УЗИ-признаков коксита (n=31) ²	Отсутствие артрита и наличие УЗИ-признаков коксита (n=21) ³	p
Мужчины/женщины, n	10/11	21/10	11/10	>0,05
Средний возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30 [24; 34]	26,0 [25; 31]	29,0 [25; 32]	>0,05
Длительность СпА, месяцы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18 [7; 25]	22 [10; 36]	18 [8; 36]	>0,05
HLA-B27, n (%)	18 (88)	27 (90)	19 (90)	>0,05
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,9 [1,9; 5,8]	5,2[3,8;6,35]	3,2[2,0; 5,1]	>0,05
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [0,8; 4,1]	2,2 [0,7; 5,2]	1,7 [0,1; 3,5]	>0,05
ASDAS (СРБ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,8 [2,0; 4,2]	3,2 [1,6; 3,8]	2,5 [1,6; 2,7]	<0,05*
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35 [15; 55]	25 [10; 35]	13 [5; 27]	<0,05*
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	36,4 [4,6; 90,6]	30,3 [9,3; 50,3]	6,8 [1,2; 23,4]	<0,05*

*Различия между подгруппами 1 и 2; 1 и 3.

hip соответствовал 0 или I стадии). Только у 7 больных, в основном мужского пола (n=6, 86%), отмечены выраженные структурные нарушения в ТБС, соответствовавшие BASRI-hip II–III. Все пациенты с рентгенологическим кокситом имели двусторонний СИ III–IV стадии. У 2 из 7 пациентов отсутствовали как клинические, так и УЗИ-признаки коксита.

Результаты УЗИ ТБС. При УЗИ ТБС у 42 (24%) пациентов выявлено увеличение ШКР >7, у 21 (50%) из них коксит

носил двусторонний характер. У мужчин УЗИ-признаки коксита встречались чаще, чем у женщин: 28 и 18% соответственно (p=0,001). Учитывая количественные различия между пациентами с клиническими признаками коксита и пациентами с УЗИ-признаками синовита ТБС, был проведен дополнительный анализ с целью уточнения причин данного несоответствия. Оказалось, что выпот в ТБС обнаружен у 26 (27%) из 95 пациентов с клиническими проявлениями кок-

сита. Следует отметить, что у 16 больных в 56% случаев ШКР составляло >8 мм, при этом у них отсутствовали как клинические, так и рентгенологические признаки коксита.

Данные сравнительного анализа пациентов с наличием УЗИ-признаков коксита и без таковых представлены в табл. 3. Медианы возраста на момент включения в исследование в этих группах не различались.

Пациенты с УЗИ-признаками коксита имели более высокую лабораторную активность болезни, и у них чаще наблюдались периферические артриты и энтезит. Мы предположили, что более высокая активность заболевания может быть связана не с кокситом, а с наличием периферических артритов.

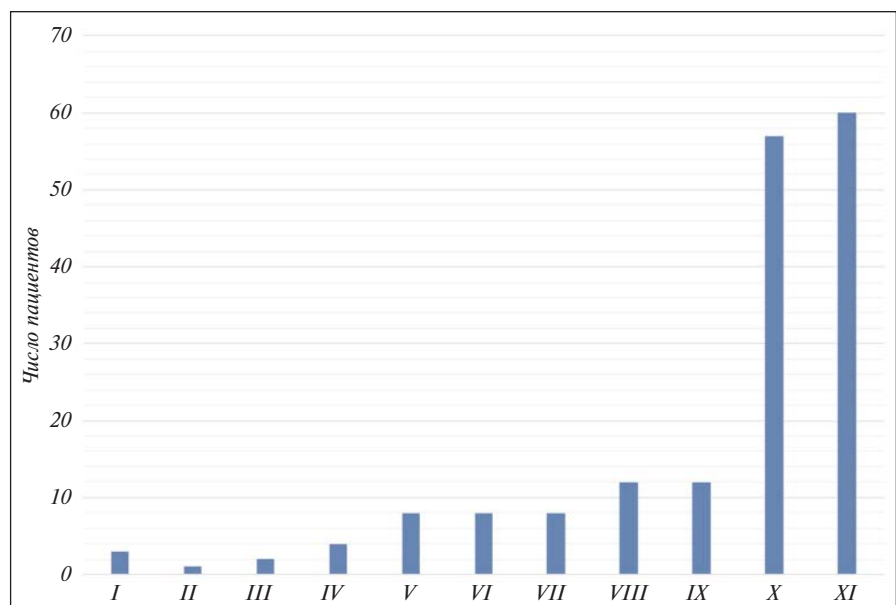
Для уточнения причины высокой активности заболевания и факторов, влияющих на нее, из общей когорты пациентов были сформированы три подгруппы в зависимости от сочетания УЗИ-признаков коксита и наличия периферического артрита (табл. 4). Как видно из данных табл. 4, подгруппы были сопоставимы по возрасту, длительности аксСпА и соотношению мужчин и женщин. У больных с сочетанием УЗИ-признаков коксита и периферического артрита отмечалась наибольшая активность заболевания по сравнению с пациентами, которые имели только УЗИ-признаки коксита или только артрит периферических суставов.

Результаты МРТ ТБС. Из 175 пациентов МРТ ТБС была проведена 54 (31%), у 39 (72%) из которых выявлены признаки коксита. У большинства 35 (87%) больных имелся синовит, у 1 (3%) — остеит, а у 4 (10%) — сочетание остеита и синовита.

Признаки поражения ТБС по данным МРТ обнаружены у 27 (26%) мужчин и 12 (16%) женщин. Большинство пациентов (72%) предъявляли жалобы на боль в ТБС, в остальных случаях течение коксита было бессимптомным. Пациенты с наличием или отсутствием коксита по данным МРТ не различались по параметрам, представленным в табл. 3.

Таким образом, в когорте КоРСАр клинические проявления коксита выявлены у 54% больных, а УЗИ-признаки — у 24%. Из 54 пациентов, которым проведена МРТ ТБС, проявления коксита обнаружены в 72% случаев. В целом полученные данные свидетельствовали о том, что у 57 пациентов диагноз коксита был установлен только клинически и не подтверждался другими методами визуализации, а у остальных 58 (33%) больных коксит был подтвержден хотя бы одним из методов визуализации. Отметим, что в большинстве случаев коксит установлен несколькими методами и практически всегда сопровождался клинической картиной, характерной для повреждения ТБС (см. рисунок).

Обсуждение. Особенностью нашей работы является то, что она выполнена на когорте пациентов с небольшой длительностью заболевания. Установлено, что на ранней ста-



Распределение пациентов в зависимости от метода выявления коксита. I — МРТ; II — рентгенологическое исследование; III — клинические данные + УЗИ + рентгенологическое исследование; IV — клинические данные + УЗИ + рентгенологическое исследование + МРТ; V — клинические данные + УЗИ; VI — УЗИ + МРТ; VII — УЗИ; VIII — клинические данные + МРТ; IX — клинические данные + УЗИ + МРТ; X — клинические данные; XI — патология отсутствует

дии аксСпА отмечается высокая частота клинически выявляемого коксита, что объясняется рядом причин. Во-первых, особенностями сбора материала, так как нами регистрировалась любая интенсивность ингибиальной боли. Во-вторых, хотя при клиническом осмотре мы старались исключить другие причины боли в области ТБС, вероятно, полностью этого сделать не удалось, вследствие чего у части больных с жалобами на боль в области ТБС коксит инструментальными методами не был подтвержден. Частота клинически выявляемого коксита у наших пациентов совпадает с данными других авторов, полученными ранее у больных АС [12].

У 38% больных выявленный при УЗИ синовит ТБС не сопровождался клинической симптоматикой, что можно объяснить либо снижением порога болевой чувствительности на фоне противовоспалительной терапии, либо тем, что увеличение ШКР >7 мм является у них физиологической нормой. В то же время в ряде случаев, при отсутствии клинических проявлений, коксит был подтвержден данными как УЗИ, так и МРТ. Это дает основание предполагать, что на ранних стадиях аксСпА коксит может протекать бессимптомно. Полученные результаты нуждаются в дальнейшем изучении. Не исключено, что избыточное количество жидкости в полости ТБС не всегда является достоверным подтверждением воспаления.

Интересно, что обнаруженные у части пациентов рентгенологические изменения в ТБС не сопровождалось другими признаками воспаления (клиническими, УЗИ-, МРТ-проявлениями), что также требует дальнейшего изучения.

Результаты сонографического и рентгенологического обследования показали, что признаки коксита чаще выявляются у мужчин. Эти данные согласуются с результатами ранее проведенных работ [12]. Кроме того, в настоящем ис-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

следовании обнаружено, что коксит часто сочетается с воспалением периферических суставов, а также с высокой лабораторной и клинической активностью заболевания. Вероятно, коксит и периферические артриты утяжеляют течение болезни и увеличивают активность аксСпА. В предыдущих исследованиях [12–15] различий в активности (по BASDAI) между пациентами с кокситом и без такового не выявлено, что также было подтверждено в нашем исследовании. Однако мы не наблюдали различий и по BASFI, что, по-видимому, связано с небольшой давностью заболевания в анализируемой когорте пациентов.

УЗИ давно признано лучшим скрининговым методом у пациентов с выпотом в полость сустава. Отсутствие корреляции между результатами УЗИ и МРТ может быть объяснено их разными возможностями в регистрации жидкости в полости ТБС. По-видимому, при УЗИ-диагностике коксита у пациентов с АС норму ШКР необходимо увеличить.

Выводы. Таким образом, результаты нашей работы подтверждают мнение зарубежных и отечественных исследова-

телей, что коксит является одним из значимых факторов, влияющих на прогноз заболевания даже на ранней стадии. Полученные данные позволяют рекомендовать УЗИ и МРТ для ранней диагностики коксита у больных аксСпА. Однако требуются дальнейшие исследования, направленные на сопоставление УЗИ- и МРТ-признаков у таких пациентов с целью определения значимости каждого метода в ранней диагностике коксита, а также его мониторинга.

Раннее выявление коксита у больных аксСпА может способствовать своевременной коррекции противовоспалительной терапии, даже при отсутствии высокой активности заболевания, что позволит предупредить структурные изменения в ТБС.

Исследование выполнено в рамках научной темы №398 «Патогенетические особенности и персонафицированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–60. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657–60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
2. Румянцев ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? Терапевтический архив. 2017;89(5):33–7. [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, et al. Ankylosing spondylitis and non-radiological axial spondylitis: two stages of one disease? *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(5):33–7. (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789533-37.
3. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44–9. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
4. Rumiantseva D, Dubinina T, Rumyantseva O, et al. The impairment of hip joints in patients with early axial spondyloarthritis (corsar cohort) based on the results of the two-year observation. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):920. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3985
5. Бочкова АГ, Румянцев ОА, Северинова МВ и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинко-рентгенологические сопоставления. Научно-практическая ревматология. 2005;43(4):8–13. [Bochkova AG, Rumyantseva OA, Severinova MV, et al. Coxitis in patients with ankylosing spondylitis: clinico-radiologic comparisons. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):8–13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-610
6. Дубинина ТВ, Демина АБ, Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Диагностика коксита при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):624–31. [Dubinina TV, Demina AB, Smirnov AV, Erdes ShF. Diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):624–31. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-624-631
7. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1–44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
8. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):344–50. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344–50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
10. Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике — значимость обзорного снимка таза. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):175–81. [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of x-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: importance of a plain x-ray film of the pelvis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):175–81. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181
11. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286–91.
12. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417–22. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Coxitis in ankylosing spondylitis: comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417–22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-422
13. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):73–81. doi: 10.1093/rheumatology/kep174. Epub 2009 Jul 14.
14. Бочкова АГ, Левшакова АВ,

Тюхова ЕЮ и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике коксита у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2012;54(5):56-63. [Bochkova AG, Levshakova AV, Tyukhova EYu, et al. Magnetic-resonance imaging for early diagnosis of coxitis in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revma-*

tologiya = Rheumatology Science and Practice. 2012;50(5):56-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1183.

15. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Дёмина АБ и др. Особенности инструментальной диагностики коксита при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):716-21.

[Agafonova EM, Dubinina TV, Demina AB, et al. Instrumental diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):716-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-716-721.

Поступила 27.09.2019

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.

Выявляемость периферических и аксиальных проявлений псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической практике

Чамурлиева М.Н., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В.

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

Псориатический артрит (ПсА) — гетерогенное заболевание, проявляющееся периферическим артритом, дактилитом, спондилитом и энтезитом. Часто ПсА не диагностируется дерматовенерологами из-за трудности определения разнообразных клинических признаков. Ранняя диагностика ПсА и правильная оценка всех его симптомов необходимы для своевременного выбора оптимальной терапии.

Цель исследования — оценить выявляемость клинических признаков ПсА у больных псориазом в дерматологической практике.

Пациенты и методы. В исследование включено 103 пациента (47 мужчин и 56 женщины) с псориазом, средний возраст — $44,0 \pm 13,7$ года, средняя длительность псориаза $10,7 \pm 10,2$ года, среднее значение распространенности и тяжести BSA и PASI — $9,3 \pm 13,6\%$ и $15,4 \pm 12,5$ балла соответственно. Все пациенты заполняли скринирующий опросник mPEST и были осмотрены дерматовенерологом и ревматологом. Диагноз ПсА устанавливали на основании критериев CASPAR. Артрит, дактилит, энтезит, воспалительную боль в спине (ВБС) оценивали по ревматологическим стандартам: ВБС — по критериям ASAS, энтезит — по индексу LEI.

Результаты и обсуждение. У 61 (59,2%) из 103 пациентов с псориазом был выявлен ПсА на основании критериев CASPAR и осмотра ревматологом. Дерматовенеролог диагностировал артрит в значительно меньшем числе случаев по сравнению с ревматологом: соответственно у 15 (24,6%) и 35 (57,4%) из 61 пациента ($p < 0,001$). В клинической оценке дактилита дерматовенерологом и ревматологом значимых различий не отмечено — он выявлен соответственно у 37 (60,7%) и 40 (65,6%) из 61 пациента ($p = 0,32$). Дерматовенеролог на основании жалоб пациента и по данным mPEST зафиксировал боль в пяточной области у 32 (52,5%) больных. Энтезит локтевых, коленных суставов и пяточной кости обнаружен ревматологом у 11 (18%), 8 (13,1%) и 25 (41%) больных соответственно. Дерматовенеролог на основании жалоб и опросника mPEST выявил боль в спине у 30 (49,2%) из 61 пациента. Ревматолог диагностировал ВБС у 21 (70%) из этих 30 больных, а механическую боль в спине — у 9 (30%). Таким образом, ВБС отмечена у 34,4% больных ПсА. Тендинит не был диагностирован дерматовенерологом, ревматолог определил тендинит кисти у 13 (21,3%) из 61 пациента с ПсА.

Выводы. Поражение позвоночника и энтезисов у больных псориазом часто недооценивается дерматовенерологами. Внедрение критериев ASAS для ВБС и методов оценки энтезита в дерматологическую практику может улучшить раннюю диагностику аксиального поражения при ПсА у больных псориазом.

Ключевые слова: псориатический артрит; псориаз; артрит; дактилит; спондилит; энтезит; недостаточная диагностика.

Контакты: Мария Нугзаревна Чамурлиева; mchamurlieva@mail.ru

Для ссылки: Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Выявляемость периферических и аксиальных проявлений псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической практике. Современная ревматология. 2019;13(4):48–54.

Detectability of the peripheral and axial manifestations of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in dermatological practice

Chamurlieva M.N., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V.

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

Psoriatic arthritis (PsA) is a heterogeneous disease manifested by peripheral arthritis, dactylitis, spondylitis, and enthesitis. PsA is often undiagnosed by dermatovenerologists because of the difficulty in identifying a variety of clinical signs. The early diagnosis of PsA and the accurate assessment of all its symptoms are necessary for the timely choice of optimal therapy.

Objective: to assess the detectability of clinical signs of PsA in patients with psoriasis in dermatological practice.

Patients and methods. The investigation enrolled 103 patients (47 men and 56 women) (mean age, 44.0 ± 13.7 years) with psoriasis (its mean duration, 10.7 ± 10.2 years), the average prevalence and severity according to the Body Surface Area (BSA) and the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) were $9.3 \pm 13.6\%$ and 15.4 ± 12.5 scores, respectively. All the patients completed the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (mPEST) and were examined by a dermatovenerologist and a rheumatologist. The diagnosis of PsA was based on the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR). The investigators evaluated arthritis, dactylitis, enthesitis, and inflammatory back pain (IBP) according to the rheumatological standards: IBP by the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) criteria, and enthesitis by the Leeds Enthesitis Index (LEI).

Results and discussion. Sixty-one (59.2%) of the 103 patients with psoriasis were found to have PsA on the basis of the CASPAR criteria and the rheumatologist's examination. The dermatovenerologist diagnosed arthritis in a significantly smaller number of cases than did the rheumatologist: in 15 (24.6%) and 35 (57.4%) of the 61 patients ($p < 0.001$), respectively. The dermatovenerologist and the rheumatologist demonstrated no significant differences in their clinical evaluation of dactylitis: it was detected in 37 (60.7%) and 40 (65.6%) of the 61 patients, respectively ($p = 0.32$). Based on patient complaints and mPEST findings, the dermatovenerologist recorded pain in the calcaneal region in 32 (52.5%) patients. The rheumatologist identified ulnar, knee, and calcaneus enthesitis in 11 (18%), 8 (13.1%), and 25 (41%) patients, respectively. Based on complaints and mPEST findings, the dermatovenerologist detected back pain in 30 (49.2%) of the 61 patients. The rheumatologist diagnosed IBP in 21 (70%) of these 30 patients and mechanical back pain in 9 (30%). Thus, IBP was noted in 34.4% of PsA patients. Tendonitis was undiagnosed by the dermatovenerologist; the rheumatologist identified wrist tendonitis in 13 (21.3%) of the 61 patients with PsA. **Conclusion.** Dermatovenerologists frequently underestimate damage to the spine and entheses in patients with psoriasis. The introduction of the ASAS criteria for IBP and methods for assessing enthesitis in dermatological practice can improve the early diagnosis of axial lesion in PsA in patients with psoriasis.

Keywords: psoriatic arthritis; psoriasis; arthritis; dactylitis; spondylitis; enthesitis; insufficient diagnosis.

Contact: Maria Nugzarevna Chamurlieva; mchamurlieva@mail.ru

For reference: Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV. Detectability of the peripheral and axial manifestations of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in dermatological practice. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):48–54.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2019-4-48-54>

Псориатический артрит (ПсА) относят к группе периферических спондилоартритов (СпА), в клинической картине которых преобладает воспаление периферических суставов (артрит), энтезисов (энтезит), пальцев кистей и стоп (дактилит), сухожилий (теносиновит), а также аксиальных структур — тел позвонков (спондилит) и крестцово-подвздошных суставов — КПС (сакроилиит, СИ) [1].

По данным метаанализа F. Alinaghi и соавт. [2], частота выявления ПсА по критериям CASPAR (Classification criteria for psoriatic Arthritis) [3] у больных псориазом составляет 23,8%. В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости ПсА, увеличение числа случаев его тяжелого течения, что приводит к выраженному ухудшению качества жизни, трудоспособности и ранней инвалидизации больных [4].

Одним из факторов, отрицательно влияющих на функциональные способности больных ПсА, является поздняя диагностика заболевания, в том числе в дерматологической практике. Действительно, в большинстве случаев ПсА развивается в среднем через 5–7 лет после начала псориаза, в связи с этим возрастает роль дерматовенеролога в раннем выявлении больных как с потенциальным риском развития заболевания, так и с его клиническими проявлениями [5, 6].

Несмотря на наличие предикторов развития ПсА у больных псориазом (инверсный псориаз, поражение волосистой части головы, псориаз ногтей, ожирение, табакокурение и др.) [7] и активное внедрение в дерматологическую практику скринирующих опросников, в 26,2% случаев ПсА остается нераспознанным [8].

Цель исследования — проанализировать выявляемость основных клинических признаков ПсА (артрита, дактилита, энтезита и спондилита) у больных псориазом в дерматологической практике.

Пациенты и методы. В исследование включено 103 пациента (47 мужчин и 56 женщин) с различными формами кожного псориаза. Средний возраст больных составил $44,0 \pm 13,7$ года, средняя продолжительность псориаза — $10,7 \pm 10,2$ года. Клиническую форму псориаза устанавливали в соответствии с общепринятой классификацией по кодам МКБ-10. У всех больных определяли наличие псориаза ногтевых пластин. Площадь псориатического поражения кожи оценивали по BSA (Body Surface Area, от 0 до 100%)

[9], тяжесть псориаза — по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index, от 0 до 72 баллов) [10]. В дерматологической клинике все пациенты заполняли модифицированный скрининговый опросник PEST (modified Psoriasis Epidemiology Screening Tool, mPEST) [11], после чего их осматривал дерматовенеролог для выявления основных клинических симптомов ПсА. При mPEST ≥ 3 балла дерматовенеролог предполагал наличие ПсА, при mPEST < 3 баллов — отсутствие ПсА.

Все пациенты, независимо от присутствия жалоб на суставы и результатов скринингового опросника mPEST, были осмотрены ревматологом с целью оценки соответствия критериям CASPAR и проведения стандартного ревматологического обследования, в том числе с прицельным выявлением симптомов ПсА (артрит, дактилит, энтезит и спондилит).

Дерматовенеролог оценивал наличие энтезита на основании жалоб пациента на момент осмотра и его ответа на вопрос опросника mPEST: «Были ли у Вас когда-либо боли в пяточных областях?». Ревматолог проводил клинический осмотр энтезисов по индексу LEI (Leeds Enthesitis Index) в трех парных точках (справа и слева): латеральный надмышелок плечевой кости, медиальный мышелок бедренной кости, места прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости. При пальпации указанных областей определялось наличие или отсутствие болезненности по градации: «да» — 1 балл или «нет» — 0 баллов. Максимальный счет для индекса LEI — 6 баллов [12]. Тендинит оценивался на основании пальпаторной болезненности по ходу сухожилий сгибателей пальцев во время осмотра.

Клинические признаки спондилита определял как дерматовенеролог, так и ревматолог: в первом случае — на основании жалоб и ответов на вопросы mPEST, касающиеся боли в спине, а во втором — по критериям воспалительной боли в спине (ВБС) ASAS (2009) [13].

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программ Statistica (Data analysis software system, StatSoft 10, Inc. 2011) в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Для оценки качественных признаков в группах осуществляли анализ таблиц сопряженности с использованием метода χ^2 Пирсона. Выявление зависимостей между переменными проводили путем вычисления значимых

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка клинических проявлений ПсА (n=61)
дерматовенерологом и ревматологом, n (%)

Клинические проявления ПсА	Дерматовенеролог	Ревматолог
Артрит*	15 (24,6)	35 (57,4)
Дактилит	37 (60,7)	40 (65,6)
Энтезит латерального надмыщелка плечевой кости*	Не выявлено	11 (18)
Энтезит медиального мыщелка бедренной кости*	Не выявлено	8 (13,1)
Энтезит ахиллова сухожилия*	Не выявлено	25 (41)
ВБС (как признак спондилита)*	Не выявлено	21 (34,4)
Тендинит*	Не выявлено	13 (21,3)

*p<0,001 при выявлении признаков ПсА дерматовенерологом и ревматологом.



Рис. 1. Кожные проявления псориаза и псориаз ногтей (BSA – 36%, PASI – 16,2)

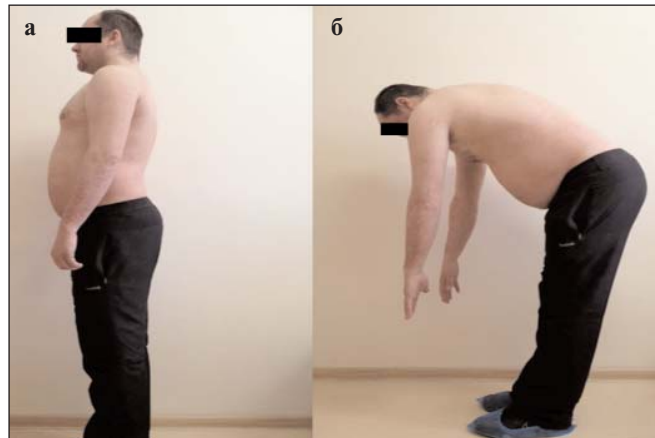


Рис. 2. Ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника (а, б)

коэффициентов корреляции по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Данные представлены в виде среднего (М) $\pm$ стандартное отклонение либо медианы (Ме) [25-й; 75-й перцентили].

Результаты. У всех пациентов был выявлен псориаз умеренной распространенности и тяжести: средние значения индексов BSA и PASI составили $9,3 \pm 13,6\%$ и $15,4 \pm 12,5$ баллов соответственно. Из 103 пациентов у 39 (37,9%) был диагностирован вульгарный (обыкновенный, бляшечный) псориаз (L 40.0), у 24 (23,3%) – псориаз волосистой части головы (другой псориаз: себорейный; L 40.8), у 16 (15,5%) – ладонно-подошвенный псориаз (L 40.3), у 15 (14,6%) – псориаз сгибательных поверхностей

(другой псориаз: сгибательный инверсный; L 40.8), у 4 (3,9%) – патологический процесс по типу эритродермии (L 40.8), у 3 (2,9%) – каплевидный псориаз (L 40.4), у 2 (1,9%) – пустилезный псориаз (L 40.2).

Диагноз ПсА в соответствии с критериями CASPAR был установлен у 61 (59,2%) пациента. Во время клинического осмотра и по данным опросника mPEST дерматовенеролог отметил признаки артрита у 15 (24,6%) больных, что было значительно меньше, чем выявлено ревматологом, – 57,4% случаев ($p<0,05$). Различия были обнаружены и при диагностике энтезита: дерматовенеролог диагностировал его

признаки у 52,5% больных, тогда как ревматолог – у 72,1%. При этом энтезит в области локтевых, коленных суставов и пяточной кости был выявлен у 11 (18%), 8 (13,1%) и 25 (41%) больных соответственно.

В то же время дактилит определен ревматологом и дерматовенерологом с одинаковой частотой: у 40 (65,6%) и 37 (60,7%) пациентов соответственно ($p=0,32$).

Дерматовенеролог отметил наличие боли в спине у 30 (49,2%) больных ПсА, при этом не уточнялся характер боли (воспалительный или механический) и не применялись критерии ВБС. Из 30 пациентов с болью в спине у 21 (70%) ревматолог диагностировал ВБС, а у остальных 9 (30%) она носила механический характер. Таким образом, в общей группе больных ПсА частота выявления ВБС составила 34,4%.

На основании клинической оценки дерматовенерологом тендинит не был выявлен, хотя ревматологом он диагностирован у 13 (21,3%) пациентов (см. таблицу).

Представляем описание клинического случая, демонстрирующего позднюю диагностику в дерматологической практике поражения позвоночника у пациента с ПсА.

Пациент А., 28 лет, наблюдался у дерматовенеролога в течение 6 лет с диагнозом: распространенный бляшечный псориаз, псориагическая ониходистрофия, BSA – 36%, PASI – 16,2 (рис. 1). Лечение проводилось наружными средствами с временным положительным эффектом. За 6 мес до обращения к ревматологу появились жалобы на боль и припухлость суставов стоп, скованность и боль в спине. Ревматолог при осмотре больного установил, что боль в спине имеет хронический воспалительный характер. При этом ее первые эпизоды появились за несколько лет до консультации, в дебюте боль носила периодический характер, а в последние полгода стала постоянной с постепенным формированием ограничений в подвижности позвоночника (рис. 2). Ревматологом также были выявлены дактилит пальцев стоп, энтезит пяточных областей (LEI – 2 балла), артриты суставов нижних конечностей (голеностопных, мелких суставов стоп). Число болезненных суставов – 15, число припухших суставов – 13. Экскурсия грудной клетки – 2 см, модифицированный тест Шобера – 4 см, ротация в шейном отделе позвоночника – 200 с двух сторон.

Данные лабораторного обследования: HLA-B27 – положительный, ревматоидный фактор (РФ) – отрицательный, СОЭ – 35 мм/ч; СРБ – 90 мг/л. Отмечалась высокая активность заболевания (DAS 5,4, BASDAI 6,8).

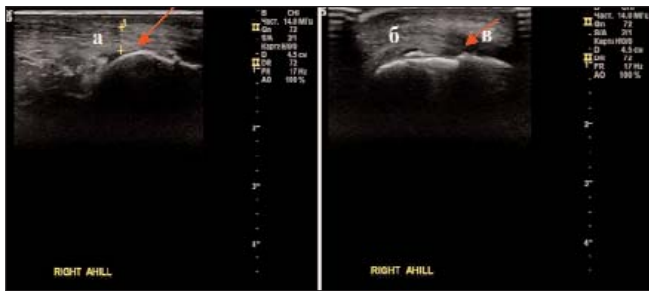


Рис. 3. УЗИ пяточных областей: поражение ахиллова сухожилия: утолщение (а, стрелка), кальцификаты (б), бурсит преахилловой сумки (в, стрелка)



Рис. 5. МРТ КПС в режиме STIR. Активный СИ слева (остеит, стрелка)



Рис. 7. Рентгенограмма дистальных отделов стоп: эрозивный полиартрит, костные пролиферации (стрелки)

При УЗИ пяточных областей выявлено утолщение ахиллова сухожилия до 10 мм (а) с наличием кальцификатов (б) и бурсита преахилловой сумки (в) (рис. 3).

При обзорной рентгенографии костей таза определялся двусторонний асимметричный СИ II стадии справа, III стадии слева (рис. 4), а при магнитно-резонансной томографии (МРТ) КПС в режиме подавления жира — активный СИ слева (остеит; рис. 5).



Рис. 4. Рентгенограмма таза. Асимметричный СИ II стадии справа, III стадии слева

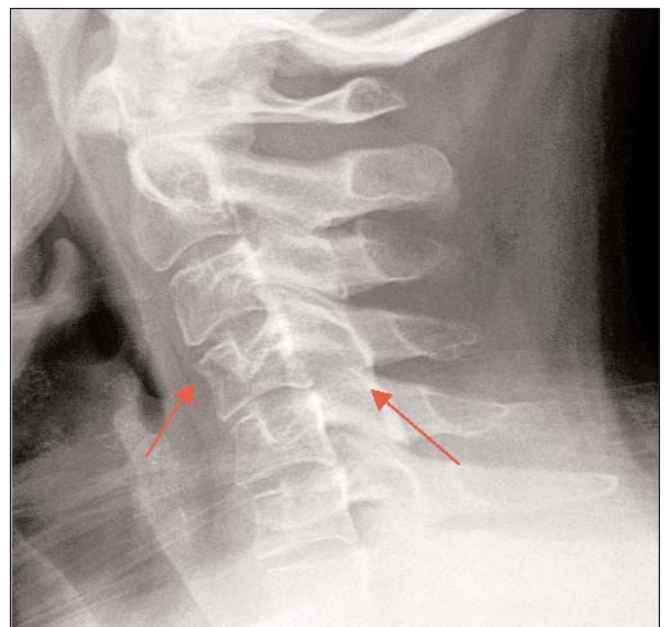


Рис. 6. Сужение межпозвоночных промежутков C_{IV-v} , C_{V-vi} и дугоотростчатых суставов с анкилозом на уровне C_{IV-v} (стрелки)

На рентгенограммах шейного отдела позвоночника визуализировалось сужение межпозвоночных промежутков C_{IV-v} , C_{V-vi} и дугоотростчатых суставов с анкилозом на уровне C_{IV-v} (рис. 6). По данным МРТ и рентгенографии поясничного отдела позвоночника изменений не выявлено. На рентгенограммах дистальных отделов стоп определялись множественные эрозии, кистовидные просветления, костные пролиферации, периостит (рис. 7). Структурных изменений в кистях не обнаружено.

Таким образом, несмотря на небольшую длительность боли в суставах и позвоночнике, у пациента имелись деструктивные изменения в суставах стоп, анкилоз дугоотростчатых суставов шейного отдела позвоночника с формированием выраженных ограничений его подвижности, а также ограничение функции грудного и поясничного отделов.

На основании жалоб, объективного осмотра, данных инструментального обследования был установлен диагноз: ПсА —

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

эрозивный полиартрит III стадии, спондилит, HLA-B27-положительный, двусторонний асимметричный СИ II–III стадии (МРТ-активный), поражение всех отделов позвоночника (боль и ограничение движений, анкилоз CIV–V, подозрение на синдесмофит CIV), энтезопатии пяточных областей, высокая активность, функциональный класс 2-й степени. Псориаз бляшечный, распространенная форма, стационарная стадия. Псориатическая ониходистрофия. Диагноз соответствовал критериям CASPAR, пациент набирал 5 баллов из 5 возможных категорий: псориаз — 2 балла, псориатическая ониходистрофия — 1 балл, отрицательный РФ — 1 балл, признаки костной пролиферации по результатам рентгенографии — 1 балл.

Обсуждение. Как показали результаты исследования, выявление ряда специфических для ПсА клинических признаков вызывает у дерматовенеролога трудности. Лучше диагностируется дактилит и реже — артрит, т. е. клинические проявления, которые позволяют с высокой степенью вероятности заподозрить наличие ПсА у больного псориазом. Однако распознавание таких симптомов ПсА, как энтезит, спондилит и тендинит, требует дополнительной специальной подготовки дерматовенеролога и его тесной кооперации с ревматологом. Важность выявления этих симптомов определяется не только их ролью в развитии ПсА, но и влиянием на прогноз заболевания. Так, энтезит и дактилит тесно связаны с деструктивными изменениями суставов и, соответственно, с тяжестью заболевания. Клинический осмотр позволяет выявить болезненность в области энтезиса, а УЗИ и МРТ особенно информативны у пациентов с субклиническим течением ПсА. Несвоевременность обнаружения данных признаков приводит к более позднему назначению лечения, что может способствовать необратимому повреждению суставов и ухудшению качества жизни больных. В связи с этим зарубежные авторы рекомендуют дерматовенерологам более тщательно наблюдать пациентов с псориазом и на этапе первых проявлений ПсА обязательно направлять их к ревматологу [14].

Поражение осевого скелета при раннем ПсА часто протекает клинически малосимптомно. ВБС нередко носит преходящий, эпизодический характер, что является причиной ее недостаточной диагностики. В то же время при МРТ КПС у половины этих пациентов уже определяются активные воспалительные изменения (остеит), а у трети при рентгенографии — достоверный СИ [15].

В настоящее время частота спондилита при ПсА широко варьируется, что связывают как с недостаточной диагностикой, так и с отсутствием общепринятых критериев аксиального ПсА. Так, при раннем ПсА (средняя длительность 6,5 мес) аксиальные поражения встречаются в 17% случаев [16]. K. De Vlam и соавт. [17], обследовав когорту больных ПсА (n=461), включенных в регистр BEPAS (Belgian Epidemiological Psoriatic Arthritis Study), отметили, что изолированное аксиальное поражение (так называемый чистый спондилит) выявлялось редко — только в 0,7% случаев, при этом у большинства пациентов (73,7%) спондилит сочетался с признаками воспалительного процесса в периферических суставах, ВБС, установленная в соответствии с Берлинскими критериями [18], имела у 34,1% и была более распространена среди женщин, чем среди мужчин (40,5% против 28,9%; p=0,007) [19].

В нашем исследовании боль в позвоночнике, согласно опросу и результатам анкетирования, выявлена у 49,2% па-

циентов, при этом ее характер был уточнен только в ходе ревматологического осмотра. Так, из 103 пациентов у 34,4% выявлена ВБС, а у 14,8% — невоспалительная или механическая боль в спине. С нашей точки зрения, это свидетельствует о необходимости внедрения критериев ASAS в практику дерматовенерологов, а также разработки новых скрининговых опросников, в которых учитывался бы не только сам факт наличия боли в спине, но и ее характер. Кроме того, результаты нашей работы подчеркивают важность проведения дифференциальной диагностики боли в спине у больных псориазом с целью предотвращения возможных диагностических ошибок и назначения неадекватной терапии, включая применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [20]. U. Kiltz и соавт. [21] отмечают ряд причин, которые могут вызвать сходный симптомокомплекс, сопровождающийся болью в спине: новообразования, анкилоз, гиперкифоз, переломы позвонков, субархноидальные кисты, грыжи дисков, стеноз позвоночного канала, фибромиалгия и др. Так как поражение осевого скелета у больных псориазом может длительно протекать с минимальными клиническими проявлениями, более широкое внедрение в клиническую практику стандартных инструментальных методов обследования, таких как рентгенография и МРТ, будет способствовать раннему выявлению аксиальных проявлений ПсА. Как показали Е.Е. Губарь и соавт. [22], у 23,8% пациентов с данным заболеванием структурные изменения КПС сформировались без предшествующей клинической картины ВБС. По нашему мнению, проведение МРТ КПС и позвоночника с использованием режима подавления жира, с целью поиска активных воспалительных изменений, особенно актуально у больных псориазом, имеющих ВБС. Необходимость такого обследования подтверждает представленный нами клинический случай.

Как было указано выше, основной причиной обращения пациента к врачу стал артрит суставов нижних конечностей, а не спондилит, который, очевидно, протекал субклинически в течение нескольких лет. Между тем своевременная диагностика спондилита крайне важна, поскольку поражение позвоночника рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза ПсА, который существенно влияет на выбор лечения, в том числе ГИБП. По данным ряда крупных наблюдательных исследований, спондилит чаще выявляется у носителей HLA-B27-антигена и ассоциируется с развитием эрозивного артрита, энтезита и более тяжелого псориаза ногтей по индексу NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index [23, 24]. Однако авторы этих работ отмечают, что позитивность по HLA-B27-антигену не может быть облигатным признаком развития спондилита при ПсА, так как частота его при этом заболевании составляет 40–50%. Таким образом, сочетание тяжелого псориаза ногтей с энтезитом и эрозивным артритом должно настораживать как ревматолога, так и дерматовенеролога в отношении высокого риска развития спондилита у пациента с ПсА, особенно при выявлении у него HLA-B27-антигена.

Особого внимания заслуживают данные о диагностике энтезита у пациентов с псориазом. В нашем исследовании поражение энтезисов различной локализации, преимущественно пяточных областей, выявлено более чем в 70% случаев, причем только ревматологом. Полученные результаты согласуются с материалами ранее проведенных исследований, в которых была обнаружена высокая частота энтезита

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

у больных псориазом даже при отсутствии у них признаков артрита [25]. Необходимо указать, что в соответствии с концепцией, разработанной D. McGonagle и соавт. [26], первичное воспаление при СПА, в том числе при ПсА, возникает в области так называемого синовиально-энтезиального органа, являющегося уникальной гистологической структурой, представленной постепенным переходом сухожилия в кость посредством хрящевой зоны, препятствующей разрыву сухожилия в области сухожильно-костного перехода. По мнению авторов, возникшее в области энтезиального органа воспаление далее распространяется на суставы. Поэтому в настоящее время псориазическое поражение ногтей считают проявлением энтезита прилежащих к ногтевой пластине сухожильных структур и рассматривают в качестве специфического маркера развития ПсА, который может обнаруживаться задолго до появления его первых клинических признаков. В недавнем исследовании A. Marchesoni и соавт. [27] показано, что раннее выявление энтезита существенно меняет прогноз и тактику лечения ПсА.

Таким образом, полученные нами данные показали недостаточную осведомленность дерматовенерологов о таких клинических признаках ПсА, как артрит, энтезит и ВБС. Учитывая отсутствие сегодня специфических лабораторных маркеров, которые могли бы упростить диагностику ПсА, в перспективе необходимо проводить междисциплинарные обучающие программы для широкого круга специалистов, вовлеченных в курацию этих больных. Актуальность таких программ подтверждается созданием междисциплинарных консенсусов, основной целью которых является разработка приемлемых алгоритмов ведения данной категории пациентов [28, 29]. Так, одним из междисциплинарных консенсусов [30] было единогласно одобрено активное использование дерматовенерологами следующих методов: скринирующих опросников, позволяющих выявлять артрит, дактилит, спондилит и энтезит, дифференцировать воспалительные и невоспалительные признаки поражения опорно-двигательного аппарата; визуальной аналоговой шкалы для оценки боли; числа болезненных и припухших суставов и пальцев с

дактилитом для оценки активности ПсА; критериев CAS-PAR; стандартной рентгенографии кистей и стоп, УЗИ, МРТ; определения уровня СОЭ, СРБ, РФ, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, мочевой кислоты, HLA-B27-антигена. Однако в данных рекомендациях акцент сделан главным образом на диагностике периферических проявлений ПсА, в то время как результаты нашего исследования показывают, что необходимо активно выявлять и аксиальные симптомы у больных псориазом, внедрять в клиническую практику стандартные ревматологические методы диагностики спондилита. Создание описанных междисциплинарных групп способствует повышению уровня ранней диагностики ПсА у больных псориазом и улучшает прогноз заболевания в целом [31]. В последнее время активно обсуждается вопрос о наличии у больных псориазом, имеющих факторы риска, так называемой преклинической стадии ПсА, а также о возможности задержки прогрессирования костных пролифераций, исчезновения синовиита и энтезита по данным УЗИ даже при отсутствии клинических признаков артрита на фоне терапии ГИБП [32].

Другим аспектом решения проблемы гиподиагностики ПсА у больных псориазом может стать разработка маршрутизации пациентов, которая будет способствовать своевременному направлению их к ревматологу. Так, по данным M. Naqoon и соавт. [33], несвоевременное обращение к ревматологу (даже через 6 мес после появления первых симптомов заболевания) является фактором риска развития эрозий, мутилирующего артрита, СИ и функциональных нарушений у больных ПсА.

Выводы. Таким образом, в нашем исследовании установлена недостаточная диагностика дерматовенерологами клинических проявлений ПсА (спондилит, энтезит, артрит) у больных псориазом. С целью раннего обнаружения аксиальных проявлений ПсА у больных псориазом целесообразно использовать критерии ВБС (консенсус экспертов ASAS, 2009). Создание междисциплинарных групп может способствовать раннему выявлению ПсА в дерматологической и ревматологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
2. Alinaghi F, Calov M, Kristensen L, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1): 251-265.e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027. Epub 2018 Jun 19.
3. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.
4. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ и др. Псориазический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018;12(2):22-35. [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22-35. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35
5. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Dec 1;56(12):2109-2113. doi: 10.1093/rheumatology/kex323.
6. Christophers E, Barker J, Griffiths C, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2010 May;24(5):548-54. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03463.x. Epub 2009 Oct 23.
7. Wilson F, Icen M, Crowson C, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb 15;61(2):233-9. doi: 10.1002/art.24172.
8. Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Выявляемость псориазического артрита у больных псориазом в дерматологической и ревматологической клинике. Современная ревматология. 2016;10(4): 47-50. [Chamurliева MN, Loginova EYu, Korotaeva TV. Detection rates of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in a dermatology and rheumatology clinic. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):47-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-47-50
9. Thomas C, Finlay A. The 'handprint' approximates to 1% of the total body surface area whereas the 'palm minus the fingers' does not. *Br J Dermatol*. 2007 Nov;157(5): 1080-1. Epub 2007 Sep 13.

10. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
11. Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):636-42. [Chamurliева MN, Loginova EYu, Korotaeva TV. Osteoarticular injury in psoriatic patients according to the data of PEST (psoriasis epidemiology screening tool) questionnaire and rheumatological clinicoinstrumental examination. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):636-42. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2014-636-642
12. Ibrahim G, Groves C, Chandramohan M, et al. Clinical and ultrasound examination of the leeds enthesitis index in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *ISRN Rheumatol*. 2011;2011:731917. doi: 10.5402/2011/731917. Epub 2011 May 4.
13. Sieper J, Van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
14. Bagel J, Schwartzman S. Enthesitis and Dactylitis in Psoriatic Disease: A Guide for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Dec;19(6):839-852. doi: 10.1007/s40257-018-0377-2.
15. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ. Особенности поражения осевого скелета при раннем ПсА (исследовании РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил.1):15-9. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV. Specific features of axial skeleton involvement in early psoriatic arthritis (the REMARCA trial). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl.1):15-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-15-19
16. Niccoli L, Nannini C, Cassara E, et al. Frequency of iridocyclitis in patients with early psoriatic arthritis: a prospective, follow up study. *Int J Rheum Dis*. 2012 Aug;15(4):414-8. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01736.x. Epub 2012 Apr 29.
17. De Vlam K, Lories R, Steinfeld S, et al. Is Axial Involvement Underestimated in Patients with Psoriatic Arthritis? Data from the Bepas Cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(suppl 10):704.
18. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb;54(2):569-78.
19. De Vlam K, Lories R, Steinfeld S, et al. Gender Differences in The Disease Expression and Articular Manifestations among Patients with Psoriatic Arthritis. Data from The Bepas Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2):604
20. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
21. Kiltz U, Baraliakos X, Regel A, et al. Causes of pain in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct;35 Suppl 107(5):102-107. Epub 2017 Sep 29.
22. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ и др. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориазическом артрите. (Данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):34-40. [Gubar' EE, Loginova EYu, Smirnov AV, et al. Clinical and instrumental characteristics of axial lesion in early peripheral psoriatic arthritis (data of a REMARCA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):34-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-34-40
23. Mease P, Palmer J, Liu M. Influence of Axial Involvement on Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2018 Oct;45(10):1389-1396. doi: 10.3899/jrheum.171094. Epub 2018 Jul 1.
24. Jadon D, Sengupta R, Nightingale A, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):701-707. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853. Epub 2016 Dec 2.
25. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, et al. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):26-30. Epub 2007 Aug 24. doi: 10.1136/ard.2007.075101.
26. McGonagle D, Lories R, Tan A, et al. The concept of a «synovio-entheseal complex» and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug;56(8):2482-91. doi: 10.1002/art.22758.
27. Marchesoni A, De Marco G, Merashli M. The problem in differentiation between psoriatic-related polyarthralgia and fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1;57(1):32-40. doi: 10.1093/rheumatology/kex079.
28. Koolae R, Takeshita J, Ogdie A. Epidemiology and Natural History of Psoriatic Arthritis: an Update What Dermatologists Need to Know. *Curr Derm Rep*. 2013;(2):66-76. doi: 10.1007/s13671-012-0032-8.
29. Villani A, Rouzard M, Sevrain M. Symptoms dermatologists should look for in daily practice to improve detection of psoriatic arthritis in psoriasis patients: an expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Aug;28 Suppl 5:27-32. doi: 10.1111/jdv.12563.
30. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, et al. Consensus on the management of patients with psoriatic arthritis in a dermatology setting. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Apr;32(4):515-528. doi: 10.1111/jdv.14741. Epub 2018 Jan 11.
31. Raychaudhuri S, Wilken R, Sukhov A, et al. Management of psoriatic arthritis: early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun*. 2017 Jan;76:21-37. doi: 10.1016/j.jaut.2016.10.009. Epub 2016 Nov 9.
32. Kampylafka E, Oliveira I, Linz C, et al. Disease interception in psoriasis patients with subclinical joint inflammation by interleukin 17 inhibition with secukinumab — data from a prospective open label study. *Ann Rheum Dis*. 2018. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3904.
33. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1045-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858. Epub 2014 Feb 13.

Поступила 15.09.2019

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.

Полиморфизмы *STAT4* rs7574865 G/T и *IRF5* rs2004640 G/T как маркеры предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту. Что может дать генетика для понимания его гетерогенности?

Фёдоров Е.С., Крылов М.Ю., Салугина С.О., Самаркина Е.Ю., Латыпова А.Н.

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

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — мультифакторное иммуновоспалительное заболевание детского возраста, самый частый вариант ревматической патологии у детей. Для него характерен полигенный тип наследственной предрасположенности. Целью исследования явилось изучение связи полиморфизмов *STAT4* rs7574865 G/T и *IRF5* rs2004640 G/T с предрасположенностью к определенным субтипам ЮИА в российской педиатрической популяции.

Пациенты и методы. В исследование включено 177 пациентов, в том числе 66 с диагнозом ЮИА, и 111 здоровых неродственных волонтеров (контрольная группа). Из 66 пациентов с ЮИА у 30 (45%) имелся олигоартрит: у 20 (67%) — позитивный по HLA-B27-антигену (ЮИА, ассоциированный с энтезитом, HLA-B27-позитивный — ЮИА-B27) и у 10 (33%) — передний увеит в сочетании с позитивностью по антинуклеарному фактору (ЮИА-увеит); у 20 (30%) пациентов выявлен полиартикулярный ЮИА (ЮИА-поли), серонегативный по ревматоидному фактору; у 16 (24%) — системный ЮИА (ЮИА-сис). В качестве контроля для генотипирования *STAT4* rs7574865 G/T- и *IRF5* rs2004640 G/T-полиморфизмов были исследованы соответственно 103 и 111 образцов ДНК здоровых взрослых волонтеров. Полиморфизмы rs7574865 G/T гена *STAT4* и rs2004640 G/T гена *IRF5* были изучены с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ).

Результаты и обсуждение. В группе пациентов с олигоартикулярным вариантом заболевания частота аллеля T *STAT4* была достоверно выше, чем в контроле (38,3 и 20,4% соответственно; $p=0,004$). Встречаемость этого аллеля была также достоверно более высокой в группах ЮИА-B27 (35,0 и 20,4% соответственно; $p=0,044$) и ЮИА-увеит (45,0 и 20,4% соответственно; $p=0,021$) по сравнению с контролем. Не обнаружено достоверных различий в частоте мутантного аллеля T *STAT4* между контрольной группой и группами ЮИА-сис и ЮИА-поли. Регрессионный анализ показал, что выявление аллеля T гена *STAT4* связано с высоким риском формирования предрасположенности к варианту ЮИА-олигоартрит в целом (отношение шансов, ОШ 2,43; 95% доверительный интервал, ДИ 1,23—4,70; $p=0,007$), а также к АНФ-позитивному олигоартикулярному ЮИА с увеитом (ЮИА-увеит): у носителей аллеля T риск был в 3,2 раза выше по сравнению с контролем (ОШ 3,19; 95% ДИ 1,09—9,06; $p=0,021$). В подгруппе ЮИА-B27 также был обнаружен высокий риск предрасположенности по сравнению с контролем (ОШ 2,10; 95% ДИ 0,38—4,60; $p=0,070$). Не выявлено статистических различий в частоте генотипов и аллелей полиморфизма rs2004640 G/T гена *IRF5* между группой ЮИА в целом и его отдельными клиническими вариантами, а также контрольной группой.

Выводы. В настоящем пилотном исследовании подтверждена ассоциация полиморфизма *STAT4* rs7574865 G/T с риском развития ЮИА с олигоартикулярным поражением, главным образом для варианта ЮИА-увеит, а также ЮИА-B27.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; увеит; генетика; предрасположенность; генотипирование; *STAT4*.

Контакты: Евгений Станиславович Фёдоров; evg2103@mail.ru

Для ссылки: Фёдоров ЕС, Крылов МЮ, Салугина СО и др. Полиморфизмы *STAT4* rs7574865 G/T и *IRF5* rs2004640 G/T как маркеры предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту. Что может дать генетика для понимания его гетерогенности? Современная ревматология. 2019;13(4):55—60.

STAT4 rs7574865 G/T and *IRF5* rs2004640 G/T polymorphisms as markers of predisposition to juvenile idiopathic arthritis. What can genetics give to understand its heterogeneity?

Fedorov E.S., Krylov M.Yu., Salugina S.O., Samarkina E.Yu., Latypova A.N.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a multifactorial immune-mediated inflammatory disease in childhood, the most common type of rheumatic disease in children. It is characterized by the polygenic type of hereditary predisposition.

Objective: to study the association of *STAT4* rs7574865 G/T and *IRF5* rs2004640 G/T polymorphisms with the predisposition to certain JIA subtypes in the Russian pediatric population.

Patients and methods. The investigation enrolled 177 patients, including 66 patients diagnosed with JIA and 111 healthy unrelated volunteers (a control group). Of the 66 patients with JIA there were 30 (45%) with oligoarthritis: 20 (67%) with human leukocyte antigen B27

(HLA-B27)-positive JIA (that was associated with enthesitis, HLA-B27 positive JIA (JIA-B27), 10 (33%) with anterior uveitis concurrent with antinuclear antibody-positive JIA (JIA-uveitis); 20 (30%) with polyarticular JIA (JIA-poly), seronegative for rheumatoid factor; and 16 (24%) with systemic JIA (JIA-sys). As a control for genotyping STAT4 rs7574865 G/T and IRF5 rs2004640 G/T polymorphisms, the investigators studied 103 and 111 DNA samples from healthy adult volunteers, respectively. STAT4 rs7574865 G/T and IRF5 rs2004640 G/T polymorphisms were investigated using allele-specific real-time polymerase chain reaction (RT-PCR).

Results and discussion. In the oligoarticular JIA group, the frequency of the STAT4 T allele was significantly higher than that in the control group (38.3 and 20.4%, respectively; $p=0.004$). This allele was also significantly more common in the JIA-B27 (35.0 and 20.4%, respectively; $p=0.044$) and JIA-uveitis (45.0 and 20.4%, respectively; $p=0.021$) groups compared with the control one. No significant differences were found in the frequency of the mutant STAT4 T allele between the control group and the JIA-sys and JIA-poly groups. Regression analysis showed that the identification of the STAT4 T allele was associated with the high risk of a predisposition to oligoarticular JIA as a whole (odds ratio, OR 2.43; 95% confidence interval (CI) 1.23–4.70; $p=0.007$), as well as to the antinuclear antibody-positive oligoarticular JIA with uveitis (JIA-uveitis): the risk in T allele carriers was 3.2 times higher than that in the control (OR 3.19; 95% CI 1.09–9.06; $p=$). A high risk for predisposition was also found in the JIA-B27 subgroup compared with the control (OR 2.10; 95% CI 0.38–4.60; $p=0.070$). There were no statistical differences in the frequency of genotypes and alleles of the IRF5 rs2004640 G/T polymorphism between the entire group of JIA as a whole and its individual clinical types, as well as the control group.

Conclusion. This pilot study confirmed that the STAT4 rs7574865 G/T polymorphism was associated with the risk of oligoarticular JIA, mainly that of JIA-uveitis and JIA-B27.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; uveitis; genetics; predisposition; genotyping; STAT4.

Contact: Evgeny Stanislavovich Fedorov; evg2103@mail.ru

For reference: Fedorov ES, Krylov MYu, Salugina SO, et al. STAT4 rs7574865 G/T and IRF5 rs2004640 G/T polymorphisms as markers of predisposition to juvenile idiopathic arthritis. What can genetics give to understand its heterogeneity? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):55–60.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-55-60

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — артрит неустановленной причины, длительностью более 6 нед, развивающийся в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [1]. ЮИА является одним из наиболее частых ревматических заболеваний, связанных с высоким риском инвалидизации пациента. В Российской Федерации распространенность ЮИА у детей до 18 лет достигает 62,3 на 100 тыс., а первичная заболеваемость — 16,2 на 100 тыс. детского населения [1]. В Европе и США заболеваемость ЮИА составляет от 16 до 160 на 100 тыс. детского населения [2]. ЮИА рассматривается как мультифакторное заболевание, развивающееся под воздействием как генетических факторов (полигенный характер наследования), так и факторов окружающей среды и образа жизни [2, 3]. Современная классификация предусматривает выделение следующих семи клинических вариантов ЮИА: системный; полиартикулярный позитивный или негативный по ревматоидному фактору (РФ); олигоартикулярный, который, в свою очередь, подразделяется на подгруппы: персистирующий и распространившийся олигоартикулярный; ассоциированный с энтезитом; ювенильный псориатический артрит и недифференцированный артрит [1, 4]. В настоящее время появляется все больше подтверждений того, что под термином «ювенильный идиопатический артрит» в реальности скрывается ряд клинко-иммунологических синдромов, характеризующихся различными механизмами развития, прогнозом, терапевтическими подходами и имеющих черты нозологической самостоятельности [5].

Накоплено множество фактов, указывающих на важную роль наследственности в развитии ЮИА. В исследованиях на близнецах продемонстрировано, что конкордантность по возникновению ЮИА в парах варьируется от 25 до 40% и риск развития заболевания у близнеца пациента с ЮИА значительно превышает ожидаемый популяционный риск [6–8]. Семейные исследования с использованием популяционных регистров, позволяющих установить родст-

венные связи субъектов, в частности популяционный регистр штата Юта (Utah Population Database), выявили ряд семей, члены которых в разных поколениях страдали ЮИА. Причем удалось обнаружить «эффект основателя», большинство потомков которого страдают ЮИА [6, 9, 10]. С помощью этого регистра также было продемонстрировано, что у братьев и сестер пациентов с ЮИА риск развития данного заболевания возрастает в 11,6 раза по сравнению с таковым в общей популяции (ДИ 4,9–27,5; $p 2,6 \times 10^{-8}$).

Для поиска генов предрасположенности к заболеваниям с полигенным характером наследования используются разные подходы: это может быть изучение генов-кандидатов, для которых показана ассоциация определенных мононуклеотидных полиморфных маркеров (single nucleotide polymorphisms, SNP) с повышенным риском развития какого-либо сходного заболевания, например ревматоидного артрита (РА) взрослых для ЮИА. В последнее время все большее значение приобретают полногеномные ассоциативные исследования (GWAS), которые дали мощный толчок к изучению перекрывающихся факторов риска предрасположенности к аутоиммунным комплексным заболеваниям [2, 6].

Первоначально внимание исследователей было обращено на гены главного комплекса гистосовместимости — Major Histocompatibility Complex (МНС), расположенные на 6-й хромосоме и кодирующие человеческие лейкоцитарные антигены — Human Leukocyte Antigen (HLA). Гены, кодирующие HLA, исключительно полиморфны, показана их ассоциация со многими аутоиммунными заболеваниями. Это неудивительно, учитывая роль молекул HLA в иммунных реакциях. Считается, что гены HLA объясняют примерно 17% случаев семейной кластеризации (λ_s) ЮИА [2]. Так, ярким примером может служить ассоциация HLA-B27 с энтезит-ассоциированным ЮИА.

В последующем, с учетом того, что гены HLA определяют только 17% наследственности, расширился поиск ге-

нов вне МНС. Число подобных работ постоянно растет. В различных исследованиях оценивается ассоциация как тех или иных полиморфизмов определенных генов с ЮИА в целом, так и с его определенными субтипами. Кроме того, большое значение придается этнической группе, на выборке из которой проводится исследование [11]. Наиболее достоверные ассоциации не-HLA-вариантов были показаны для генов *PTPN22*, *MIF*, *STAT4* [12, 13]. S. Prahalad и соавт. [12] выявили ассоциацию между ЮИА и некоторыми генетическими вариантами *STAT4*, *TNFAIP3*, *C12orf30*, для которых ранее была продемонстрирована связь с другими аутоиммунными заболеваниями, включая РА и системную красную волчанку (СКВ). Для гена *STAT4* показана ассоциация с тремя маркерами: rs10181656, rs8179673 и rs7574865, расположенными в длинном 3-м интроне (некодирующая область) указанного гена [2].

Ген, кодирующий сигнальный переключатель и активатор транскрипции фактор 4 (*STAT4*), хорошо изучен при ЮИА и других аутоиммунных заболеваниях, включая РА, СКВ, сахарный диабет 1-го типа, синдром Шёгрена и воспалительные заболевания кишечника [13]. В исследовании A. Hinks и соавт. [14] подтверждена роль полиморфизма *STAT4* rs7574865 в предрасположенности к ЮИА. В недавней работе, в которой было изучено 15 полиморфных вариантов генов с использованием методики GWAS на большой когорте европейских пациентов с ЮИА, была показана их патогенетическая роль в качестве факторов риска этого заболевания [3].

Интерферон типа 1 (IFN1) является центральным регулятором естественного иммунитета. Он стимулирует созревание моноцитов из дендритных клеток, плазматических клеток и переключение синтеза иммуноглобулинов, активность цитотоксических Т-клеток и естественных клеток-киллеров, секрецию хемокинов [15, 16]. Система *IFN1*, как было показано, связана с патогенезом аутоиммунных заболеваний. *IRF5* является членом семейства IFN-регуляторных факторов (IFR119) и играет критическую роль в сигнальном пути Toll-подобного рецептора. Поэтому он является основным транскрипционным фактором активации воспалительных цитокиновых генов. В работах с применением микрочипов отмечено важное значение IFN1 в патофизиологии СКВ и синдрома Шёгрена [17, 18].

Цель исследования — изучение связи полиморфизмов *STAT4* rs7574865 G/T и *IRF5* rs2004640 G/T с предрасположенностью к определенным субтипам ЮИА в российской педиатрической популяции.

Пациенты и методы. Проведено исследование случай-контроль, включавшее 177 пациентов, 66 из которых страдали ЮИА, и 111 здоровых неродственных волонтеров, составивших контрольную группу. В исследование вошли пациенты с ЮИА (44 женского пола и 22 мужского, средний возраст 11,7±4,2 года [мин. — 3; макс. — 17], средняя длительность заболевания 4,8±3,8 года). Все пациенты проходили лечение в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2016–2017 гг. В качестве контроля для генотипирования изучаемых *STAT4* rs7574865 G/T- и *IRF5* rs2004640 G/T-полиморфизмов были исследованы соответственно 103 и 111 образцов ДНК взрослых волонтеров, не имевших каких-либо аутоиммунных заболеваний. Диагноз ЮИА устанавливался в соответствии с общепринятой классифика-

цией Всемирной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) второго пересмотра (Эдмонтон, 2001) [4]. Пациенты были стратифицированы по клиническим вариантам ЮИА: к группе олигоартрита отнесены 30 (45%) больных, в том числе позитивного по HLA-B27-антигену (ЮИА энтезит-ассоциированный, HLA-B27-позитивный — ЮИА-B27) — 20 (67%) и переднего увеита (ЮИА-увеит) — 10 (33%); к группе полиартрита (ЮИА-поли), серонегативного по ревматоидному фактору (РФ), — 20 (30%); к группе системного ЮИА (ЮИА-сис) — 16 (24%). Среди пациентов было 44 девочки и 22 мальчика, длительность заболевания ≤4 года была у 34 (51%) детей и >4 лет — у 32 (49%), <4 пораженных суставов имелось у 29 (44,0%) и >4 — у 37 (56,0%) больных, положительными по антинуклеарному фактору (АНФ+) оказались 26 (39%) пациентов, нормальные титры (АНФн) выявлены у 40 (61%). Позитивным результатом считали титр АНФ ≥1/160 ед/мл.

Генотипирование. У всех участников были взяты образцы венозной крови. ДНК выделяли из свежих или замороженных образцов крови с помощью набора «ГС-генетика» (производства «ДНК-Технология», Россия). Полиморфизмы rs7574865 G/T гена *STAT4* и rs2004640 G/T гена *IRF5* были изучены с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Меченые праймеры и зонды, условия амплификации были разработаны в компании ЗАО «СИНТОЛ» (Россия). Исследование проведено с использованием амплификатора ДТ-96 (НПО «ДНК-Технология»).

Статистический анализ. Различия в распределении частот генотипов у пациентов с ЮИА и в контроле были оценены с помощью таблицы сопряженности 2×2 с использованием точного критерия Фишера. Референсным генотипом служил наиболее частый GG-генотип. Клинические фенотипы представлены как дихотомические вариabельности; возраст пациентов и длительность заболевания — как среднее ± стандартное отклонение (M±δ). Дисперсионный анализ связи между дихотомическими вариabельностями и изученным полиморфизмом гена *IRF5* был проведен с помощью ANOVA post-hoc-теста. Рассчитаны отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Распределение частот относительно закона Харди–Вайнберга в контрольной группе было проверено с помощью критерия χ^2 с одной степенью свободы. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$. При малых значениях вариabельностей был использован двусторонний критерий Фишера. Анализ данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, Tulsa, USA).

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. От всех родителей пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. Демографическая и клиническая характеристики больных ЮИА приведена в табл. 1.

Распределение частот генотипов и аллелей изученных полиморфизмов у пациентов с разными клиническими вариантами ЮИА представлено в табл. 2. Распределение частот генотипов в группе контроля в нашем исследовании находилось в согласии с законом Харди–Вайнберга при использовании χ^2 -теста и было сходным с распределением, наблюдаемым в европейских популяциях.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Демографические и клинические данные пациентов с ЮИА

Параметр	Значение
Число пациентов, n	66
Возраст, годы: M±δ Me	11,6±4,1 12 (9–16)
Пол (мужской/женский), n	22/44
Возраст начала ЮИА, годы, M±δ	6,8±4,6
Длительность ЮИА, годы, M±δ	4,8±3,8
Подтип ЮИА, n (%): ЮИА-олигоартрит ЮИА-поли ЮИА-сист	30 (45,0) 20 (30,0) 16 (24,0)
Число пораженных суставов, n (%): >4 <4	37 (56,0) 29 (44,0)
АНА+, n (%)	26 (39,0)
АНАн, n (%)	40 (61,0)

Примечание. Me – медиана.

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма гена *STAT4*. В группе пациентов с клиническим диагнозом ЮИА-олигоартрит частота аллеля Т *STAT4* была достоверно выше по сравнению с контролем (38,3 и 20,4% соответственно; $p=0,004$). Частота этого аллеля была также достоверно более высокой в группах пациентов ЮИА-B27 (35,0 и 20,4% соответственно; $p=0,044$) и ЮИА-увеит (45,0

и 20,4% соответственно; $p=0,021$) по сравнению с контролем. Не обнаружено достоверных различий в частоте мутантного аллеля Т *STAT4* между контрольной группой и группами ЮИА-сис и ЮИА-поли.

Для клинического варианта ЮИА-олигоартрит и его двух клинических подтипов у носителей аллеля Т гена *STAT4* был вычислен риск предрасположенности к ЮИА (табл. 3).

Регрессионный анализ распределения частот аллелей гена *STAT4* показал, что у носителей аллеля Т имеется высокий риск формирования предрасположенности к варианту ЮИА-олигоартрит в целом (ОШ 2,43; 95% ДИ 1,23–4,70; $p=0,007$). В подгруппе ЮИА-увеит у носителей аллеля Т риск возникновения предрасположенности был в 3,2 раза выше по сравнению с контролем (ОШ 3,19; 95% ДИ 1,09–9,06; $p=0,021$). В подгруппе ЮИА-B27 этот риск также был высоким по сравнению с контролем (ОШ 2,10; 95% ДИ 0,38–4,60; $p=0,070$).

Не выявлено статистических различий в частоте генотипов и аллелей полиморфизма rs2004640 G/T гена *IRF5* между пациентами с ЮИА в целом и пациентами с его клиническими вариантами, а также контрольной группой.

Обсуждение. Полученные нами результаты согласуются с данными ранее проведенного исследования S. Prahallad и соавт. [12] (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,02–1,51; $p=0,029$). Ассоциация полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с ЮИА также выявлена в исследованиях, включавших пациентов белой расы в США (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,06–1,87; $p=0,02$) [19] и Австралии (ОШ 1,29; 95% ДИ 1,03–1,61; $p=0,025$) [20], а также в работе А. Hinks и соавт. [3]. При изучении влияния полиморфизмов генов *STAT4* и *PTPN22* на риск развития заболевания у китайских пациентов с ЮИА было показано, что *STAT4* rs7574865 G/T- и *PTPN22* rs2488457 G/C-полимор-

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей *STAT4* rs7574865 G/T- и *IRF5* rs2004640 G/T-полиморфизмов в группах пациентов с разными клиническими вариантами ЮИА и в контрольной группе, n (%)

Показатель	Контроль (n=103)	I (n=66)	Группа обследованных II (n=30)	III (n=20)	IV(n=10)	V(n=20)	VI (n=16)
<i>STAT4</i>							
GG	65 (63,1)	35 (53,0)	11 (36,7)	8 (40,0)	3 (30,0)	11 (55,0)	13(81,2)
GT	34 (33,0)	26 (39,4)	15 (50,0)	10 (50,0)	5 (50,0)	8 (40,0)	3 (18,8)
TT	4 (3,9)	5 (7,6)	4 (13,3)	2 (10,0)	2 (20,0)	1 (5,0)	0
G	164 (79,6)	96 (72,7)	37 (61,7)	26 (65,0)	11(55,0)	30 (75,0)	29 (90,6)
T	42 (20,4)	36 (27,3)	23 (38,3)*	14 (35,0)*	9 (45,0)*	10 (25,0)	3 (9,4)
<i>IRF5</i>							
GG	39 (35,1)	20 (30,3)	7 (23,3)	6 (30,0)	1 (10,0)	9 (45,0)	4 (25,1)
GT	63 (56,7)	36 (54,5)	18 (60,0)	10 (50,0)	8 (80,0)	9 (45,0)	9 (56,2)
TT	29 (22,1)	10 (15,1)	5 (16,7)	4 (20,0)	1(10,0)	2 (10,0)	3 (18,7)
G	141 (53,8)	76 (57,6)	32 (53,3)	22 (55,0)	10 (50,0)	27 (67,5)	17 (53,1)
T	121 (46,2)	56 (42,4)	28 (46,7)	18 (45,0)	10 (50,0)	13 (32,5)	15 (46,9)

Примечание. I – все пациенты с ЮИА; II – ЮИА-олигоартрит; III – ЮИА-B27; IV – ЮИА-увеит; V – ЮИА-поли; VI – ЮИА-сис;

* – $p<0,050$ по сравнению с контролем.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Ассоциация между полиморфизмом rs7574865 G/T гена *STAT4* и риском предрасположенности к ЮИА в подгруппах ЮИА-олигоартрит, ЮИА-B27 и ЮИА-увеит

Группа пациентов	генотип <i>STAT4</i> G/T				аллель	
	GG	GT	TT	GT+TT	G	T
Контроль, n (%)	65 (63,1)	34 (33,0)	4 (3,9)	38 (55,9)	164 (79,6)	42 (20,4)
ЮИА-олигоартрит: n (%)	11 (36,7)	15 (50,0)	4 (13,3)	19 (63,3)	37 (61,7)	23 (38,3)
ОШ 95% ДИ		2,03 (0,82–5,02)	3,81 (0,65–21,65)	2,95 (1,18–7,61)		2,43 (1,23–4,70)
p		0,138	0,076	0,018		0,007
ЮИА-B27: n (%)	8 (40,0)	10 (50,0)	2 (10,0)	12 (60,0)	26 (65,0)	14 (35,0)
ОШ 95% ДИ		2,03 (0,68–5,99)	2,75 (0,23–20,66)	2,57 (0,87–7,88)		2,10 (0,38–4,60)
p		0,232	0,251	0,094		0,70
ЮИА-увеит: n (%)	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)	7 (70,0)	11 (55,0)	9 (45,0)
ОШ 95% ДИ		2,03 (0,43–9,41)	6,19 (0,48–50,20)	3,99 (0,84–25,01)		3,19 (1,09–9,06)
p		0,310	0,087	0,087		0,021

физмы являются факторами предрасположенности к ЮИА [21]. Несмотря на накопленные данные, роль *STAT4* в развитии предрасположенности к ЮИА остается неоднозначной из-за противоречивости полученных в разных этнических популяциях результатов. D.G. Dimoroulou и соавт. [22] показали отсутствие ассоциации rs7574865 G/T гена *STAT4* и rs2476601 гена *PNP22* с предрасположенностью к ЮИА в греческой детской популяции. В исследовании, проведенном у пациентов с ЮИА в Иране, также не найдено ассоциации полиморфизма rs7574865 G/T гена *STAT4* с ЮИА. Более того, у больных ЮИА этот аллель встречался несколько реже, чем в контроле, хотя различия были незначимыми ($p=0,19$; ОШ 0,72; 95% ДИ 0,44–1,17). Напротив, аллель G у пациентов с ЮИА обнаруживался несколько чаще, хотя и также незначимо [23]. Е. Gu и соавт. [24] при стратификации пациентов с РА в зависимости от этнической принадлежности отметили значимую ассоциацию TT-, GT+TT-генотипов и T- аллеля rs7574865 гена *STAT4* у европейцев, азиатов, африканцев и латиноамериканцев. Анализ подгрупп с наличием или отсутствием РФ и антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) показал независимую ассоциацию этого полиморфизма от наличия РФ и АЦЦП. Приведенные данные демонстрируют важность учета этнического фактора при оценке ассоциации полиморфизмов того или иного гена с заболеванием, так как хорошо известно, что в разных этносах предрасположенность может быть связана с разными аллельными вариантами генов.

В работе белорусских авторов, проведенной на наиболее этнически близкой нам славянской популяции, была изучена связь полиморфизмов генов *STAT4* rs2004640 и *CTLA4* rs5742909 с предрасположенностью к ЮИА у детей [25]. Выявлена повышенная частота аллеля T rs2004640 полиморфизма гена *STAT4* у 15 пациентов с ЮИА-поли по сравнению с контрольной группой ($p=0,04$). Авторам не удалось найти различий в распространенности аллелей изученных полиморфизмов в других подгруппах ЮИА по сравнению с контролем.

В нашем пилотном исследовании представляется интересным обнаружение ассоциации rs7574865 гена *STAT4* с двумя субтипами ЮИА: ЮИА-B27 (ОШ 2,10; 95% ДИ 0,38–4,60; $p=0,070$) и ЮИА-увеит (ОШ 3,19; 95% ДИ 1,09–9,06). В оп-

ределенной степени эти два субтипа являются антиподами по патогенетическим механизмам: для ЮИА-B27 характерно отсутствие аутоантител и преобладание механизмов аутовоспаления в патогенезе, тогда как АНФ-позитивный олигоартрит с поражением глаз является аутоиммунным заболеванием. Объединяет эти группы, во-первых, олигоартикулярный характер дебюта и, во-вторых, развитие переднего увеита, хотя и с различными клиническими чертами у разных субтипов. Говорить о специфичном для данных вариантов ЮИА характере выявленных ассоциаций представляется преждевременным, так как ассоциации rs7574865 полиморфизма гена *STAT4* были обнаружены и у пациентов с полиартикулярным серопозитивным вариантом ЮИА (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,06–1,87) [6]. Также отмечена ассоциация этого полиморфизма с РА у взрослых [3] и рядом других аутоиммунных состояний, таких как СКВ, системная склеродермия, синдром Шёгрена, воспалительные заболевания кишечника и сахарный диабет 1-го типа, о чем упоминалось выше [2]. Однако выявленные ассоциации полиморфных вариантов гена *STAT4* ставят вопрос об общих патогенетических процессах и сигнальных путях, вовлеченных в патогенез различных иммуновоспалительных заболеваний. Все это делает актуальным дальнейшее изучение обнаруженных взаимосвязей, в том числе в больших когортах пациентов с ЮИА различных этносов, проживающих в России, а также установление характера связи ассоциированных с заболеванием аллелей с конкретным механизмом, к нарушению которого приводит носительство данного аллеля. С появлением таргетной терапии, избирательно воздействующей на определенные сигнальные пути, знание таких механизмов становится особенно важным, поскольку позволяет более точно подобрать эффективное лечение у конкретного пациента, в частности с определенным клиническим субтипом ЮИА.

Выводы. Таким образом, наше пилотное исследование подтвердило ассоциацию полиморфизма *STAT4* rs7574865 G/T с риском развития ЮИА с олигоартикулярным поражением, главным образом для варианта с вовлечением глаз и позитивностью по АНФ, а также энтезит-ассоциированного ЮИА с позитивностью по HLA-B27-антигену. Для полиморфизма *IRF5* rs2004640G/T ассоциация с ЮИА в российской педиатрической популяции не обнаружена.

1. Баранов АА, Алексеева ЕИ, редакторы. Ювенильный артрит. Детская ревматология. Клинические рекомендации для педиатров. Москва: ПедиатрЪ; 2013. [Baranov AA, Alekseeva EI, editors. Yuvenil'nyi artrit. *Detskaya revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov* [Juvenile arthritis. Pediatric rheumatology. Clinical guidelines for pediatricians]. Moscow: Pediatr; 2013.]
2. Савостьянов КВ, Алексеева ЕИ, Чистяков ДА. Ассоциация генов, не кодирующих компоненты главного комплекса гистосовместимости, с ювенильным идиопатическим артритом. Вестник РАМН. 2014;(9–10):83–94. [Savost'yanov KV, Alekseeva EI, Chistyakov DA. Association of genes that do not encode components of the main histocompatibility complex with juvenile idiopathic arthritis. *Vestnik RAMN*. 2014;(9–10):83–94. (In Russ.)].
3. Hinks A, Eyre S, Ke X, et al; Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS); UKRAG Consortium; BSPAR Study Group. Overlap of disease susceptibility loci for rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1049–53. doi: 10.1136/ard.2009.110650
4. 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.
5. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):190–197. doi: 10.3899/jrheum.180168. Epub 2018 Oct 1.
6. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov;64:113–24. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.002. Epub 2015 Aug 21.
7. Baum J, Fink C. Juvenile rheumatoid arthritis in monozygotic twins: a case report and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 1968 Feb;11(1):33–6.
8. Savolainen A, Salla H, Kotaniemi K, et al. Magnitude of the genetic component in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Dec;59(12):1001.
9. Prahalad S, O'Brien E, Fraser AM, et al. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):4022–7.
10. Prahalad S, Zeff AS, Pimentel R, et al. Quantification of the familial contribution to juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Aug;62(8):2525–9. doi: 10.1002/art.27516.
11. Oen KG, Cheang M: Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin Arthritis Rheum*. 1996 Dec;26(3):575–91.
12. Prahalad S, Hansen S, Whiting A, et al. Variants in TNFAIP3, STAT4 and c12orf30 loci associated with multiple auto-immune diseases are also associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):2124–30. doi: 10.1002/art.24618.
13. Liang YL, Wu H, Shen X, et al. Association of STAT4 rs7574865 polymorphism with autoimmune diseases: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012 Sep;39(9):8873–82. doi: 10.1007/s11033-012-1754-1. Epub 2012 Jun 20.
14. Hinks A, Cobb J, Marion MC, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet*. 2013 Jun;45(6):664–9. doi:10.1038/ng.2614.
15. Lafyatis R, Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors and innate immune responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):222.
16. Honda K, Sakaguchi S, Nakajima C, et al. Selective contribution of IFN- signaling to the maturation of dendritic cells induced by double-stranded RNA or viral infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 16;100(19):10872–7. Epub 2003 Sep 5.
17. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Mar 4;100(5):2610–5. Epub 2003 Feb 25.
18. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Feb 21;103(8):2770–5. Epub 2006 Feb 13.
19. Prahalad S, Conneely KN, Jiang Y, et al. Susceptibility to childhood onset rheumatoid arthritis: Investigation of a weighted genetic risk score that integrates cumulative effects of variants at five genetic loci. *Arthritis Rheum*. 2013 Jun;65(6):1663–7. doi: 10.1002/art.37913.
20. Ellis JA, Chavez RA, Pezic A, et al. Independent replication analysis of genetic loci with previous evidence of association with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013 Mar 18;11(1):12. doi: 10.1186/1546-0096-11-12.
21. Fan ZD, Wang FF, Huang H, et al. STAT4 rs7574865 G/T and PTPN22 rs2488457 G/C Polymorphisms Influence the Risk of Developing Juvenile Idiopathic Arthritis in Han Chinese Patients. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0117389. doi: 10.1371/journal.pone.0117389. eCollection 2015.
22. Dimopoulou DG, Zervou MI, Trachana M, et al. Investigation of juvenile idiopathic arthritis susceptibility loci: results from a Greek population. *Hum Immunol*. 2013 Sep;74(9):1194–8. doi: 10.1016/j.humimm.2013.06.018. Epub 2013 Jun 15.
23. Aslani S, Mahmoudi M, Salmaninejad A, et al. Lack of Association between STAT4 Single Nucleotide Polymorphisms and Iranian Juvenile Rheumatoid Arthritis Patients. *Fetal Pediatr Pathol*. 2017 Jun;36(3):177–183. doi: 10.1080/15513815.2016.1253809. Epub 2017 Mar 2.
24. Gu E, Lu J, Xing D, et al. Rs7574865 polymorphism in signal transducers and activators of transcription 4 gene and rheumatoid arthritis: an updated meta-analysis of 28 case-control comparisons. *Int J Rheum Dis*. 2015 Jan;18(1):3–16. doi: 10.1111/1756-185X.12363. Epub 2014 Apr 19.
25. Яцкив АА, Никитченко НВ, Чичко АМ и др. Полиморфизм генов STAT4 и CTLA4 у населения Беларуси в связи с предрасположенностью к заболеванию ювенильным идиопатическим артритом. Медицинская генетика. 2016;(8):46–8. [Yatskiv AA, Nikitchenko NV, Chichko AM, et al. Polymorphism of STAT4 and CTLA4 genes in the population of Belarus due to predisposition to juvenile idiopathic arthritis. *Meditsinskaya genetika*. 2016;(8):46–8. (In Russ.)].

Поступила 24.06.2018

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.

Эффективность локальных инъекций обогащенной тромбоцитами плазмы крови при синдроме сдавления ротаторов плеча

Нестеренко В.А., Каратеев А.Е., Бялик Е.И., Макаров М.А., Макаров С.А., Бялик В.Е.,
Нурмухаметов М.Р., Федотов И.А.

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

Хроническая боль в плече, вызванная синдромом сдавления ротаторов плеча (ССРП), — распространенная патология, которая приводит к ухудшению качества жизни и потере трудоспособности. Перспективным методом лечения ССРП является локальное введение обогащенной тромбоцитами плазмы крови (ОТП).

Цель исследования — оценить эффективность субакромиального введения ОТП при хронической боли в плече, вызванной ССРП.

Пациенты и методы. В исследование включено 30 пациентов (13 женщин и 17 мужчин, средний возраст — $45,8 \pm 14,1$ года) с хронической болью в плече длительностью ≥ 3 мес, возникшей после повреждения сухожилий ротаторов плеча, подтвержденного данными УЗИ и/или магнитно-резонансной томографии, и неэффективностью проводимой ранее консервативной терапии. Всем больным выполнено субакромиальное введение ОТП 5 мл по 3 инъекции с интервалом в 7 дней. Оценивались динамика боли при движении (визуальная аналоговая шкала — ВАШ, 100 мм) и функциональная способность по опросникам ASES и CSC исходно и через 1, 3 и 6 мес после лечения

Результаты и обсуждение. На фоне лечения отмечалось значительное улучшение всех показателей. Средняя выраженность боли по ВАШ исходно и через 1 и 3 мес составила $49,3 \pm 10,3$; $32,4 \pm 21,3$ и $20,6 \pm 21,3$ мм соответственно, при этом положительный эффект сохранялся и через 6 мес наблюдения: $10 [0; 30]$ мм ($p < 0,001$). Средние значения ASES составили $59,5 \pm 11,5$; $75,9 \pm 17,4$; $82,6 \pm 17,6$; $86,7 \pm 17,1$ ($p < 0,001$), а CSC — $72,3 \pm 14,1$; $81,0 \pm 16,2$; $88,5 \pm 16,1$; $92,8 \pm 16,2$ ($p < 0,001$) соответственно. Серьезных нежелательных реакций не отмечено.

Выводы. Субакромиальное введение ОТП является эффективным и безопасным методом лечения хронической боли в плече при ССРП.

Ключевые слова: боль в плече; синдром сдавления ротаторов плеча; обогащенная тромбоцитами плазма крови; периартикулярное введение лекарственных средств.

Контакты: Вадим Андреевич Нестеренко; Swinguy91@mail.ru

Для ссылки: Нестеренко ВА, Каратеев АЕ, Бялик ЕИ и др. Эффективность локальных инъекций обогащенной тромбоцитами плазмы крови при синдроме сдавления ротаторов плеча. Современная ревматология. 2019;13(4):61–65

Efficiency of local injections of platelet-rich plasma in shoulder impingement syndrome

Nesterenko V.A., Karateev A.E., Byalik E.I., Makarov M.A., Makarov S.A., Byalik V.E., Nurmukhametov M.R., Fedotov I.A.

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

Chronic shoulder pain caused by shoulder impingement syndrome (SIS) is a common pathology that leads to worse quality of life and disability. The local administration of platelet-rich plasma (PRP) is a promising treatment for SIS.

Objective: to evaluate the efficiency of subacromial injection of PRP in chronic shoulder pain caused by SIS.

Patients and methods. The investigation enrolled 30 patients (13 women and 17 men; mean age, 45.8 ± 14.1 years) with chronic shoulder pain lasting ≥ 3 months after rotator tendons injury confirmed by ultrasound and/or magnetic resonance imaging and inefficiency of previously medical therapy. All the patients received three subacromial injections of 5 ml of PRP at a 7-day interval. The investigators assessed the course of pain during movement (100-mm visual analogue scale (VAS)) and functional ability according to the ASES and CSC questionnaires at baseline and 1, 3 and 6 months after treatment.

Results and discussion. During the treatment, there was a considerable improvement in all indicators. At baseline and 1 and 3 months, the mean pain severity measured on VAS was 49.3 ± 10.3 , 32.4 ± 21.3 , and 20.6 ± 21.3 mm, respectively; in this case, the positive effect persisted at 6-month follow-up: $10 [0; 30]$ mm ($p < 0.001$). The mean ASES values were 59.5 ± 11.5 , 75.9 ± 17.4 , 82.6 ± 17.6 , and 86.7 ± 17.1 ($p < 0.001$) and the mean CSC scores were 72.3 ± 14.1 , 81.0 ± 16.2 , 88.5 ± 16.1 , and 92.8 ± 16.2 ($p < 0.001$), respectively. There were no serious adverse reactions.

Conclusion. Subacromial injection of PRP is an effective and safe treatment for chronic shoulder pain associated with SIS.

Keywords: shoulder pain; shoulder impingement syndrome; platelet-rich plasma; periarticular drug injection.

Contact: Vadim Andreevich Nesterenko; Swinguy91@mail.ru

For reference: Nesterenko VA, Karateev AE, Byalik EI, et al. Efficiency of local injections of platelet-rich plasma in shoulder impingement syndrome. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(4):61–65.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-61-65

Хроническая боль в плече, связанная с поражением околосуставных мягких тканей, — серьезная медицинская и социальная проблема. Это одна из частых причин обращения к врачу, временной и стойкой потери трудоспособности [1].

Большинство случаев хронической боли в плече вызвано поражением сухожилий мышц-ротаторов плеча, которое развивается в рамках синдрома сдавления ротаторов плеча (ССРП) [2, 3]. Основным источником боли при этой патологии становится область энтезиса, в которой сухожилия мышц фиксируются к надкостнице и суставному хрящу и в которой сосредоточены болевые и проприорецепторы. При микротравматизации данной зоны развивается локальная воспалительная реакция, сопровождающаяся образованием медиаторов воспаления, таких как простагландины и провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли, интерлейкины 1, 6 и 17, а также происходит активация матричных металлопротеиназ (ММП). Как ответная реакция на повреждение возникает стойкое болезненное напряжение вовлеченной мышцы. Воспалительный процесс, гипертонус мышц и дегенеративные изменения ткани сухожилия (фиброз, неоангиогенез) создают предпосылки для хронизации боли и стойких функциональных нарушений [4–6].

Лечение ССРП основывается на комплексном подходе: локальном или системном использовании противовоспалительных, обезболивающих препаратов в комбинации с немедикаментозными подходами (физиотерапия, лечебная физкультура и реабилитация) [7–9]. Для купирования боли широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК) [10–12]. Однако эти препараты оказывают выраженный эффект лишь в остром периоде и гораздо менее эффективны при хронической боли. При этом НПВП и ГК могут вызывать серьезные нежелательные реакции (НР) [7]. Прием НПВП нередко сопровождается осложнениями со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек. Применение ГК способствует развитию метаболических нарушений, гипергликемии, дестабилизации артериального давления и др. Кроме того, повторные инъекции ГК в область сухожилий вызывают дегенеративные изменения последних, что может стать причиной их частичного или полного разрыва [11, 12].

Эти обстоятельства требуют поиска альтернативных препаратов для локальной терапии ССРП. В последнее время большой интерес вызывает применение обогащенной тромбоцитами плазмы крови (ОТП), которое оказалось эффективным при энтезопатиях и тендинитах [13, 14]. Основной механизм действия ОТП связан со стимуляцией регенерации поврежденной ткани: усилением миграции и пролиферации клеток, дифференцировкой фибробластов, ускорением ангиогенеза, активацией стволовых клеток [15–19]. Все эти свойства обусловлены значительным содержанием в тромбоцитах факторов роста (ФР): инсулиноподобного ФР (IGF); ФР фибробластов (FGF); тромбоцитарного ФР (PDGF-BB); тромбоцитарного ФР эндотелиальных клеток (PDEGF); эпидермального ФР (EGF); TGF β , относящегося к семейству трансформирующих ФР; сосудистого эндотелиального ФР (VEGF); плацентарных ФР (PLGF1/2); ФР гепатоцитов (HGF); стромального ФР (SDF1 α , CXCL12) [20]. Считается, что локальное повышение концентрации ФР после разрушения

массы тромбоцитов запускает морфогенез тканей, способствующий восстановлению их структуры [21–24].

По данным серии рандомизированных контролируемых исследований, введение ОТП в субакромиальную область, в которой локализируются энтезисы мышц вращающей манжеты плеча, приводило к выраженному уменьшению боли и улучшению функции плечевого сустава [25–27].

На сегодняшний день в нашей стране проведены лишь единичные исследования эффективности ОТП при хронической боли в плече. Поскольку эта тема представляет большой интерес для практикующих врачей, мы предприняли собственное исследование эффективности ОТП при хронической боли в плече, вызванной ССРП.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность субакромиального введения ОТП при хронической боли в плече при ССРП.

Пациенты и методы. В исследование было включено 30 пациентов, 13 женщин и 17 мужчин, средний возраст — $45,8 \pm 14,1$ года, с хронической болью в области плеча, связанной с ССРП.

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет; выраженность боли в области плеча ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 100 мм); положительный тест Нира; сохранение боли в области плеча ≥ 3 мес; наличие признаков тендинита и/или дегенеративных изменений сухожилия мышцы-ротатора плеча (надостная, подостная, надлопаточная и/или малая круглая), выявленных по данным УЗИ или магнитно-резонансной томографии (МРТ); неэффективность проводимой ранее терапии (предшествующие локальные инъекции ГК, прием НПВП); наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие других заболеваний, способных вызвать боль в плече (клинически выраженный остеоартрит плечо-омомерального и акромиально-ключичного суставов, артрит плечевого сустава в рамках системного ревматического заболевания, адгезивный капсулит, кальцифицирующий тендинит и др.), а также противопоказания для локального введения ОТП.

Для приготовления ОТП использовалась аутологичная кровь пациента. Способ выполнения процедуры и получения биологического материала был регламентирован компанией-производителем пробирок для ОТП. Кровь из вены (15 мл) набирали в специальный двойной шприц-пробирку. Последний помещался в аппарат для центрифугирования, которое проводилось в течение 5 мин со скоростью 1,5 тыс. оборотов в минуту. После центрифугирования кровь разделяли на три фракции: нижняя состояла из эритроцитов, вторая — из лейкоцитов, третья (наиболее легкая) — слой плазмы с содержанием тромбоцитов от 500 до 1700 тыс. в 1 мкл. Вторым шприцем производили забор слоя плазмы с тромбоцитами (закрытый цикл). Полученный биологический материал в асептических условиях под контролем УЗИ вводили в область субакромиальной сумки. Выполняли три инъекции ОТП с интервалом в 7 дней. В соответствии с рекомендациями по использованию ОТП на время проведения процедуры в течение первого месяца пациентам запрещался прием НПВП, поскольку их действие способно замедлить темпы регенерации поврежденной ткани.

Результаты лечения оценивали через 1, 3 и 6 мес после курса инъекций ОТП. Критериями эффективности были уменьшение интенсивности боли по ВАШ, а также ди-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

динамика показателей функции плечевого сустава по опросникам CSS (Constant Shoulder Score, Плечевой счет констант) и ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons Assessment, Американская хирургическая система оценки плеча и локтя).

Результаты. На фоне терапии отмечено существенное уменьшение боли в области плечевого сустава (рис. 1). Если исходно ее выраженность составляла в среднем $49,3 \pm 10,3$ мм по ВАШ, то уже через 3 мес после начала лечения она значительно уменьшилась (в среднем на $16,9 \pm 11,0$ мм), при этом положительная динамика сохранялась и через 6 мес наблюдения — 10 [0; 30] мм ($p < 0,001$).

Сходная положительная динамика определялась и по данным опросников ASES и CSS (рис. 2 и 3). В начале исследования среднее значение ASES достигало $59,5 \pm 11,5$ балла, а CSS — $72,3 \pm 14,1$ балла. Через 4 нед после последнего введения ОТП отмечено достоверное увеличение значений обоих опросников до $75,9 \pm 17,4$ и $81,0 \pm 16,2$ балла соответственно ($p < 0,001$). К моменту завершения наблюдения (24 нед) показатель ASES увеличился до $86,7 \pm 17,1$ балла, а CSS — до $92,8 \pm 16,2$ балла ($p < 0,001$).

В целом переносимость лечения была хорошей. Однако в 18 (60%) случаях отмечалось кратковременное (на 2–3 дня) усиление интенсивности боли в области плечевого сустава после каждой инъекции, что может расцениваться как НР.

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 31 года, спортсменка (инструктор по фитнесу), обратилась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на выраженную боль в области правого плечевого сустава. Боль возникла после интенсивных физических нагрузок и сохранялась более 4 мес, несмотря на регулярный прием НПВП и повторные инъекции ГК (бетаметазон). По данным объективного обследования и МРТ плечевого сустава (рис. 4) был установлен диагноз ССРП справа.

Проведено трехкратное введение ОТП в субакромиальную область. На время проведения процедур прием НПВП и занятия спортом были запрещены. Через 3 мес после курса ОТП боль уменьшилась с 50 до 10 мм по ВАШ, а через 6 мес полностью прекратилась. При повторной МРТ через 6 мес отсутствовали признаки выраженного воспаления, наблюдалось восстановление структуры сухожилия надостной мышцы (рис. 5).

Важно, что через 3 мес после завершения курса ОТП функция плечевого сустава полностью восстановилась. Через 6 мес наблюдения положительный эффект сохранялся. Пациентка вернулась к занятиям спортом. Потребности в приеме НПВП или других обезболивающих средств за период участия в исследовании не возникало.

Обсуждение. Полученные нами данные свидетельствуют об эффективности локальных инъекций ОТП при боли в области плечевого сустава, связанной с ССРП. К концу наблюдения выраженность боли и функциональных нарушений (в соответствии с динамикой показателей ASES и CSS) снизилась более чем в 3 раза. При этом значительное улучшение было зафиксировано уже через 4 нед после начала терапии, а затем выраженность эффекта нарастала. Этот результат представляется особенно существенным, поскольку ранее все больные уже получали терапию НПВП и локальными инъекциями ГК, которая не позволила добиться выраженного и стойкого улучшения состояния.

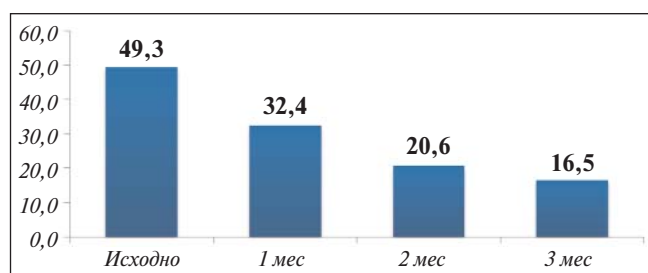


Рис. 1. Динамика боли в области плечевого сустава на фоне лечения (в мм по ВАШ)

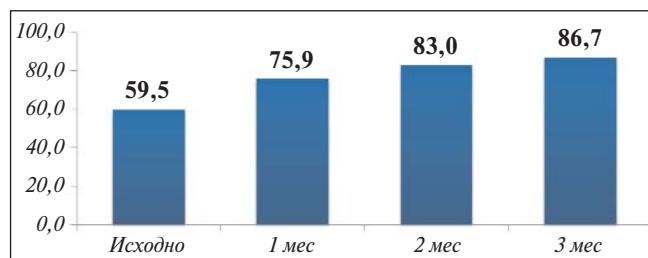


Рис. 2. Динамика показателей функции плечевого сустава по опроснику ASES (в баллах)

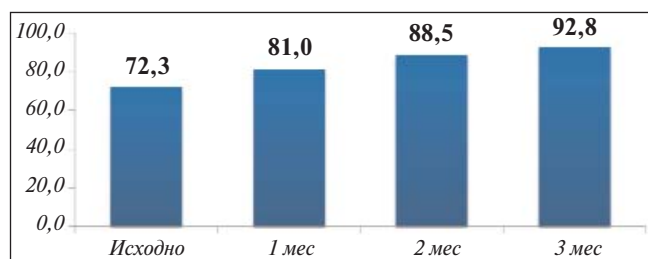


Рис. 3. Динамика показателей функции плечевого сустава по опроснику CSS (в баллах)



Рис. 4. МРТ правого плечевого сустава до начала курса лечения ОТП у пациентки Н., 31 года. Энтезит надостной мышцы (а) и неоднородность структуры сухожилия надостной мышцы (б)

Наши данные согласуются с результатами серии ранее проведенных исследований эффективности ОТП при ССРП. Так, S.Y. Kothairi и соавт. [25] сравнивали эффективность трех стратегий лечения боли в плечевом суставе: однократного внутрисуставного введения 2,0 мл ОТП; однократного внутрисуставного введения 2,0 мл метилпреднизолона ацетата и 14 процедур ультразвуковой терапии у 195 пациентов с ССРП. Через 12 нед наблюдения результат оказался существенно лучше в группе ОТП: уровень боли (по ВАШ 10 см) составил $1,9 \pm 1,8$ см, тогда как у получивших инъекцию ГК и ультразвуковую терапию — $3,4 \pm 2,2$ и $4,5 \pm 2,0$ см соответственно ($p < 0,001$). P. Smid и соавт. [26] со-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

поставляли действие трех последовательных еженедельных инъекций ОТП и однократного введения ГК у 50 больных ССРП. На фоне терапии ОТП боль по ВАШ снизилась в среднем с 2,96 до 2,0 см через 3 мес и до 1,16 см через 6 мес. В контрольной группе боль уменьшилась с 3,12 см до 2,16 и 1,8 см соответственно. Таким образом, через 6 мес эффективность лечения была выше в группе ОТП ($p < 0,05$). В метаанализе 18 РКИ ($n = 1147$) [27], в котором изучалось влияние ОТП на заживление сухожилий ротаторов у пациентов с ССРП, перенесших артроскопическое вмешательство, показано, что суммарно при всех видах повреждения сухожилий-ротаторов использование ОТП обеспечивало достоверно лучший результат: неполное восстановление ткани в группах активной терапии наблюдалось лишь в 17,2% случаев, в то время как в группах контроля — в 30,5% ($p < 0,05$). Счет CSS составил 85,6 и 83,1 балла ($p < 0,05$), уровень боли по ВАШ 10 см через 30 дней после артроскопического вмешательства — 2,9 и 4,3 см ($p < 0,05$) и в конце наблюдения — 1,2 и 1,4 см ($p < 0,05$) соответственно.

Следует отметить, что не во всех исследованиях получены столь оптимистичные результаты. Ряд авторов высказы-



Рис. 5. МРТ правого плечевого сустава через 6 мес после курса ОТП у той же пациентки. Отсутствие активной воспаления в области энтезиса (а) и восстановление сухожилия надостной мышцы (б)

вает сомнения в отношении длительных исходов терапии ОТП и ее преимуществ по сравнению с другими методами лечения, особенно комбинированной терапией [28]. Тем не менее в ортопедической практике использование ОТП становится все более популярным. Важным преимуществом введения ОТП является его безопасность и возможность успешного применения в тех ситуациях, когда ГК противопоказаны или недостаточно эффективны [29, 30].

Результаты нашего исследования подтверждают перспективность использования ОТП при ССРП, причем важнейшими достоинствами метода являются длительность сохранения эффекта и хорошая переносимость.

Хотя в 60% случаев отмечалось кратковременное усиление боли после каждой инъекции ОТП, никто из пациентов не выбыл из исследования.

Выводы. Таким образом, локальные инъекции ОТП — эффективный и безопасный метод лечения хронической боли в плече при ССРП. Для уточнения его преимуществ требуется проведение более масштабных контролируемых исследований с оценкой отдаленных результатов лечения (12 мес и более).

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. [Nasonov EL, redaktor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p.]
- Garving C, Jakob S, Bauer I, et al. Impingement Syndrome of the Shoulder. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Nov 10; 114(45): 765-776. doi: 10.3238/arztebl.2017.0765.
- Cunningham G, Ldermann A. Redefining anterior shoulder impingement: a literature review. *Int Orthop*. 2018 Feb; 42(2):359-366. doi: 10.1007/s00264-017-3515-1. Epub 2017 Jun 6.
- Millar NL, Hueber AJ, Reilly JH, et al. Inflammation is present in early human tendinopathy. *Am J Sports Med*. 2010 Oct;38(10):2085-91. doi: 10.1177/0363546510372613. Epub 2010 Jul 1.
- Gotoh M, Hamada K, Yamakawa H, et al. Interleukin-1-induced glenohumeral synovitis and shoulder pain in rotator cuff diseases. *J Orthop Res*. 2002 Nov; 20(6):1365-71.
- Voloshin I, Gelinis J, Maloney MD, et al. Proinflammatory cytokines and metalloproteinases are expressed in the subacromial bursa in patients with rotator cuff disease. *Arthroscopy*. 2005 Sep; 21(9):1076.e1-1076.e9.
- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: Междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-65. (In Russ.)]. doi: 0.14412/1995-4484-2016-247-265
- Codsi M, Howe CR. Shoulder Conditions: Diagnosis and Treatment Guideline. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015 Aug; 26(3): 467-89. doi: 10.1016/j.pmr.2015.04.007.
- Dong W, Goost H, Lin XB, et al. Treatments for shoulder impingement syndrome: a PRISMA systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Mar; 94(10):e510. doi: 10.1097/MD.0000000000000510.
- Wittich CM, Ficalora RD, Mason TG, et al. Musculoskeletal Injection. *Mayo Clin Proc*. 2009 Sep;84(9):831-6; quiz 837. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60493-X.
- Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2010 Nov 20; 376(9754):1751-67.
- Dean BJ, Lostis E, Oakley T, et al. The risks and benefits of glucocorticoid treatment for tendinopathy: a systematic review of the effects of local glucocorticoid on tendon. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb; 43(4):570-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.006. Epub 2013 Sep 26.
- Southworth TM, Naveen NB, Nwachukwu BU, et al. Orthobiologics for Focal Articular Cartilage Defects. *Clin Sports Med*. 2019 Jan;38(1):109-122. doi: 10.1016/j.csm.2018.09.001.
- Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, et al. Effect of Leukocyte Concentration on the Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2016 Mar; 44(3):792-800. doi: 10.1177/0363546515580787. Epub 2015 Apr 29.
- Andia I, Sanchez M, Maffulli N. Joint pathology and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Jan; 12(1):7-22. doi: 10.1517/14712598.2012.632765
- Andia I, Maffulli N. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Dec; 9(12):721-30. doi: 10.1038/nrrheum.2013.141. Epub 2013 Oct 1.
- Murphy MB, Blashki D, Buchanan RM, et al. Adult and umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma for mesenchymal stem cell proliferation, chemotaxis, and cryopreservation. *Biomaterials*. 2012 Jul;33(21): 5308-16. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.04.007. Epub 2012 Apr 28.
- Anitua E, Sanchez M, de la Fuente M, et al. Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) stimulates tendon and synovial fibroblasts migration and improves the biolog-

- ical properties of hyaluronic acid. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012 Sep;20(9):1657-65. doi: 10.1007/s00167-011-1697-4. Epub 2011 Oct 11.
19. Krüger JP, Hondke S, Endres M, et al. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *J Orthop Res.* 2012 Jun;30(6):845-52. doi: 10.1002/jor.22005. Epub 2011 Nov 4.
20. Mlynarek RA, Kuhn AW, Bedi A. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Orthopedic Sports Medicine. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2016 Jul-Aug;45(5):290-326.
21. McCarrel T, Fortier L. Temporal growth factor release from platelet-rich plasma, trehalose lyophilized platelets, and bone marrow aspirate and their effect on tendon and ligament gene expression. *J Orthop Res.* 2009 Aug;27(8):1033-42. doi: 10.1002/jor.20853.
22. McCarrel TM, Minas T, Fortier LA. Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Oct 3;94(19):e143(1-8). doi: 10.2106/JBJS.L.00019.
23. Boswell SG, Schnabel LV, Mohammed HO, et al. Increasing platelet concentrations in leukocyte-reduced platelet-rich plasma decrease collagen gene synthesis in tendons. *Am J Sports Med.* 2014 Jan;42(1):42-9. doi: 10.1177/0363546513507566. Epub 2013 Oct 17.
24. Andia I, Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regen Med.* 2013 Sep;8(5):645-58. doi: 10.2217/rme.13.59.
25. Kothari SY, Srikumar V, Singh N. Comparative Efficacy of Platelet Rich Plasma Injection, Corticosteroid Injection and Ultrasonic Therapy in the Treatment of Periarthritis Shoulder. *J Clin Diagn Res.* 2017 May; 11(5):RC15-RC18. doi: 10.7860/JCDR/2017/17060.9895
26. Smid P, Hart R, Komzak M, et al. Treatment of the Shoulder Impingement Syndrome with PRP Injection. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2018;85(4):261-265.
27. Hurley ET, Lim Fat D, Moran CJ, Mullett H. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med.* 2019 Mar;47(3):753-761. doi: 10.1177/0363546517751397. Epub 2018 Feb 21.
28. Schneider A, Burr R, Garbis N, Salazar D. Platelet-rich plasma and the shoulder: clinical indications and outcomes. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018 Dec;11(4):593-597. doi: 10.1007/s12178-018-9517-9.
29. Hussain N, Johal H, Bhandari M. An evidence-based evaluation on the use of platelet rich plasma in orthopedics – a review of the literature. *SICOT J.* 2017;3:57. doi: 10.1051/sicotj/2017036. Epub 2017 Oct 9.
30. Han C, Na Y, Zhu Y, et al. Is platelet-rich plasma an ideal biomaterial for arthroscopic rotator cuff repair? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2019 Jun 20;14(1):183. doi: 10.1186/s13018-019-1207-9.

Поступила 1.09.2019

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

Влияние микроэлементного статуса на течение анкилозирующего спондилита у больных Оренбургской области

Якубова У.А., Бугрова О.В., Красиков С.И., Сетко Н.П., Сайфутдинов Р.И.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия
460000, Оренбург, ул. Советская, 6

В последние годы обсуждается роль микроэлементов (МЭ) и их дисбаланса в физиологии костной ткани и развитии воспалительных болезней суставов и позвоночника, однако отсутствуют данные о микроэлементном статусе пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) и его возможном влиянии на течение заболевания.

Цель работы — изучение влияния микроэлементного статуса пациентов с АС на течение, клинические проявления и активность заболевания.

Пациенты и методы. Обследовано 58 пациентов (39 мужчин и 19 женщин), жителей Оренбургской области, с достоверным диагнозом АС, средний возраст — 38 [31; 48] лет, продолжительностью заболевания — 16 [11; 26] лет. HLA-B27-антиген был выявлен в 91,4% случаев. Помимо общепринятого обследования, у всех больных в волосах методом атомно-адсорбционной спектрофотометрии было определено содержание 9 МЭ: Cu, Zn, Fe, Mn, Cr, Co, Ni, Pb и Cd.

Результаты и обсуждение. Для больных АС, проживающих в Оренбургской области, характерен дисбаланс МЭ, который проявляется дефицитом Cu и Zn при накоплении Ni, Cr и Mn в волосах. Выявлены разнонаправленные корреляции между показателями данных МЭ и наличием внеаксиальных (периферический артрит, дактилит) и внескелетных (uveitis) проявлений АС, активностью заболевания и выраженностью функциональных нарушений.

Выводы. Предварительные результаты позволяют предположить, что формирующийся дисбаланс МЭ может влиять на течение АС, поддерживая и увеличивая его активность.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; микроэлементный статус; внескелетные проявления.

Контакты: Ульяна Андреевна Якубова; yakubova.uliana@yandex.ru

Для ссылки: Влияние микроэлементного статуса на течение анкилозирующего спондилита у больных Оренбургской области. Якубова УА, Бугрова ОВ, Красиков СИ и др. Современная ревматология. 2019;13(4):66–74.

Impact of the trace element status on the course of ankylosing spondylitis in the Orenburg Region patients

Yakubova U.A., Bugrova O.V., Krasikov S.I., Setko N.P., Saifutdinov R.I.

*Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia
6, Sovetskaya St., Orenburg 460000*

The role of trace elements (TEs) and their imbalance in the physiology of bone tissue and in the development of inflammatory diseases of the joints and spine has been discussed in recent years; however, there is no evidence for the TE status of patients with ankylosing spondylitis (AS) and its possible impact on the course of the disease.

Objective: *to investigate the impact of the TE status of patients with AS on the course, clinical manifestations, and activity of the disease.*

Patients and methods. *Examinations were made in 58 patients (39 men and 19 women), residents of the Orenburg Region, with a reliable diagnosis of AS, the duration of which was 16 [11; 26] years. The patients' mean age was 38 [31; 48] years. HLA-B27 antigen was detected in 91.4% of cases. In addition to the generally accepted examination, atomic absorption spectrophotometry was used to determine the hair levels of 9 TEs: Cu, Zn, Fe, Mn, Cr, Co, Ni, Pb, and Cd in all the patients.*

Results and discussion. *The AS patients living in the Orenburg Region showed TE imbalance manifested by Cu and Zn deficiency and Ni, Cr, and Mn accumulation in the hair. Multidirectional correlations were found between the values of these TEs and the presence of extra-axial (peripheral arthritis, dactylitis) and extra-skeletal (uveitis) manifestations of AS, its activity, and severity of functional disorders.*

Conclusion. *The preliminary results may suggest that the emerging imbalance of TEs can affect the course of AS, maintaining and increasing its activity.*

Keywords: *ankylosing spondylitis; trace element status; extra-skeletal manifestations.*

Contact: *Uliana Andreevna Yakubova; yakubova.uliana@yandex.ru*

For reference: *Yakubova UA, Bugrova OV, Krasikov SI, et al. Impact of the trace element status on the course of ankylosing spondylitis in the Orenburg Region patients. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(4):66–74.*

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2019-4-66-74>

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное ревматическое заболевание из группы спондилоартритов, для которого характерно обязательное поражение крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз. АС является потенциально тяжелым заболеванием с разнообразными клиническими проявлениями [1]: к внеаксиальным признакам АС относятся периферический артрит, коксит, энтезит и дактилит, к внескелетным — поражение глаз (увеит), кожи (псориаз), кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) и сердца (нарушения проводящей системы сердца, НПСС) [2, 3]. По данным многочисленных исследований, АС является мультифакторным заболеванием, при котором взаимодействие генетической составляющей и факторов внешней среды обуславливает не только развитие болезни, но и ее выраженный клинический полиморфизм [4–6]. Однако механизмы патогенеза АС, вследствие перекрестного взаимодействия генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, во многом остаются неясными [7]. В последние годы обсуждается роль микроэлементов (МЭ) и их дисбаланса в физиологии костной ткани и развитии дегенеративных и воспалительных болезней суставов и позвоночника [8–11]. По данным разных исследований, дисбаланс уровней отдельных МЭ выявлен при различных артритах — ревматоидном (РА), реактивном, псориазическом (ПсА), подагре и остеоартрите [11–14], однако полученные результаты весьма противоречивы. Так, Н.И. Afridi и соавт. [9] установили уменьшение содержания в организме больных РА таких эссенциальных (жизненно необходимых) МЭ, как Cu, Fe, Mn и Zn, на фоне повышения уровня токсичных МЭ — Pb и Cd. Подобное снижение уровня Cu, Zn и селена при РА описано и J. Li и соавт. [15]. Yazar M. и соавт. [8] сообщают, что у пациентов с РА концентрация Cu и Fe значительно выше, чем у здоровых лиц, при вполне сопоставимых показателях Zn. Метаанализ 26 исследований, проведенный Xin L. и соавт. [16], показал, что у пациентов с РА наблюдается более высокое содержание Cu в организме на фоне сниженного уровня Zn. Подобное увеличение содержания Cu со снижением уровня Zn, а также увеличение уровня токсичного Pb и снижение концентрации Fe, Mn было обнаружено у пациентов с ПсА [11, 13, 17]. Считается, что одни МЭ играют непосредственную роль в формировании и структуре кристаллов гидроксиапатита, а другие — косвенную роль в качестве кофакторов, участвующих в процессах артикулярного воспаления и функции иммунной системы [18–19].

Таким образом, микроэлементный статус при ревматических заболеваниях остается весьма важным и недостаточно изученным вопросом. Данные о микроэлементном статусе у пациентов с АС отсутствуют, возможное влияние дисбаланса эссенциальных, условно эссенциальных и токсичных МЭ на течение и клинические особенности АС ранее не обсуждалось.

Цель исследования — изучение влияния микроэлементного статуса пациентов с АС, проживающих на территории Оренбургской области, на течение, клинические проявления и активность заболевания.

Пациенты и методы. В исследование включено 58 пациентов с диагнозом АС, установленным согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [20], проживающих на территории Оренбургской области более 10 лет и не подвергавшихся избыточному влиянию на организм тех

или иных МЭ. Среди пациентов было 39 (67,24%) мужчин и 19 (32,76%) женщин. Медиана возраста больных на момент включения в исследование составила 38 [31; 48] лет, возраста начала болезни — 21 [18; 27] год, продолжительности заболевания — 16 [11; 26] лет. HLA-B27-антиген выявлен в 91,4% случаев. Аксиальная форма АС была диагностирована у 36 (62,1%) пациентов, а периферическая — у 22 (37,9%). Все пациенты имели высокую активность заболевания и выраженные функциональные ограничения (табл. 1). Во всех случаях не отмечено профессиональных вредностей, способных оказывать влияние на состав МЭ в волосах.

Таблица 1. *Общая характеристика больных, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Параметр	Значение
BASDAI	5,05 [3,6; 6,9]
ASDAS _{coo}	3,1 [2,4; 4,1]
СРБ, мг/л	9,25 [3,96; 19,36]
СОЭ, мм/ч	22 [10; 33]
BASFI	5,25 [3,1; 7,3]
Счет MASES	2 [0; 4]

Всем больным было проведено общепринятое обследование, согласно национальным рекомендациям, включая оценку воспалительной активности с использованием суммарных индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) по скорости оседания эритроцитов (ASDAS_{coo}), а также BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), счета MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [21]. При сборе анамнеза и оценке состояния пациентов обращали внимание на наличие внеаксиальных (периферический артрит, коксит, энтезит, дактилит) и внескелетных (увеит, НПСС, псориаз, болезнь Крона, язвенный колит) проявлений АС.

Оценка содержания эссенциальных МЭ: Cu, Zn, Fe, Mn, Cr, Co, условно эссенциального Ni и токсичных МЭ — Pb, Cd [22] в волосах была проведена методом атомно-адсорбционной спектрофотометрии на аппарате «КВАНТ-2А» (ООО «Кортек»). Выбор волос в качестве субстрата для оценки микроэлементного статуса пациентов определялся неинвазивностью метода, возможностью получения ретроспективных данных о степени контаминации тяжелыми металлами [23], а также известным фактом, что уровень содержания данных МЭ в волосах является пропорциональным отражением их уровня в других биологических средах организма [24]. В качестве контроля микроэлементный состав в волосах изучен у 14 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы и не подвергавшихся избыточному влиянию на организм тех или иных МЭ; лица контрольной группы проживали на территории Оренбургской области более 10 лет.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10. Для описания количественных переменных применяли методы описательной статистики с вычислением медианы (Me) и межквартильного диапазона [25-й; 75-й перценти-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Показатели МЭ в волосах (в мкг/г) у пациентов с АС и лиц контрольной группы, Ме [25-й; 75-й перцентили]

МЭ	Пациенты с АС (n=58)	Группа контроля (n=14)	p
Эссенциальные МЭ			
Cu	12,6 [9,6; 15,6]	16,65 [12,9; 19,5]	0,035
Zn	127,8 [100,5; 161,1]	217,8 [163,8; 309]	0,0002
Fe	18,45 [15,1; 25,2]	16,3 [14,6; 24,3]	0,564
Mn	1,6 [1,4; 2]	1,4 [1,2; 2]	0,312
Cr	1,3 [1; 1,6]	0,95 [0,8; 1,3]	0,026
Co	0,05 [0,02; 0,2]	0,095 [0,07; 0,12]	0,085
Условно эссенциальные МЭ			
Ni	0,9 [0,7; 1,6]	0,7 [0,3; 1]	0,004
Токсичные МЭ			
Pb	0,95 [0,6; 3,3]	0,85 [0,7; 1,3]	0,669
Cd	0,02 [0,01; 0,06]	0,01 [0,01; 0,08]	0,649

Примечание. p – уровень значимости различий качественных данных по U критерию Манна–Уитни.

ли]. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, количественные – с помощью U критерия Манна–Уитни, H-критерия Краскела–Уоллиса и коэффициента корреляции Спирмена (r). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Содержание эссенциальных МЭ в волосах у больных АС составило: Cu – 12,6 [9,6; 15,6], Zn – 127,8 [100,5; 161,1], Fe – 18,45 [15,1; 25,2], Mn – 1,6 [1,4; 2], Cr – 1,3 [1; 1,6] и Co – 0,05 [0,02; 0,2] мкг/г; условно эссенциального Ni – 0,9 [0,7; 1,6] мкг/г; тогда как токсичных МЭ – Pb и Cd – соответственно 0,95 [0,6; 3,3] и 0,02 [0,01; 0,06] мкг/г. По сравнению с контрольной группой при АС обнаружено достоверное повышение концентраций Ni в 1,3 раза и Cr в 1,4 раза на фоне уменьшения содержания Cu в 1,3 раза и Zn в 1,7 раза (табл. 2).

Отмечено увеличение содержания Cu в волосах у больных АС с возрастом. Так, в группе пациентов 18–34 лет уровень Cu в волосах был достоверно ниже – 11,7 [8,4; 14,4] мкг/г, чем у пациентов 45–60 лет – 15,45 [9,9; 20,1] мкг/г ($p=0,032$). Выявлена прямая корреляционная связь средней силы между возрастом и содержанием Cu в волосах у больных АС ($r=0,301$; $p=0,021$), при этом подобных связей в группе контроля не было.

У женщин с АС уровень эссенциальных Cu, Mn и Co был достоверно выше, чем у мужчин с АС: Cu – 16,8 [13,5; 20,1] против 11,1 [8,7; 13,5] мкг/г ($p=0,00006$), Mn – 1,8 [1,6; 2,5] против 1,5 [1,3; 1,9] мкг/г ($p=0,006$) и Co – 0,2 [0,05; 0,23] против 0,04 [0,02; 0,08] мкг/г ($p=0,008$).

У пациентов, позитивных и негативных по HLA-B27, зарегистрированы сопоставимые уровни эссенциальных Cu и Zn, но достоверно более низкие, чем в контроле ($p=0,023$ и $p=0,00018$ соответственно).

Не выявлено статистически значимых различий в микроэлементном статусе эссенциальных МЭ в зависимости от

формы АС (аксиальная или периферическая) и рентгенологической стадии сакроилиита.

У пациентов с высокой и очень высокой степенью активности АС по BASDAI (≥ 4) содержание эссенциального Cr в волосах было достоверно меньше и составило 1,2 [1,0; 1,4] мкг/г по сравнению с этим показателем у больных с низкой и умеренной степенью активности (BASDAI < 4) – 1,4 [1,15; 2] мкг/г ($p=0,014$), при этом содержание Cr в волосах у пациентов обеих подгрупп оставалось значимо выше, чем в контроле ($p=0,0046$; табл. 3). Аналогичные данные были получены и по индексу ASDAScoz. У пациентов с высокой и очень высокой степенью активности АС (ASDAScoz $\geq 2,1$) отмечено достоверное уменьшение содержания эссенциального Cr в волосах: 1,3 [1,0; 1,45] мкг/г по сравнению с пациентами с низкой и умеренной степенью активности АС (ASDAScoz $< 2,1$) – 1,8 [1,4; 3,0] мкг/г ($p=0,029$), при этом содержание Cr в волосах у пациентов обеих подгрупп оставалось значимо

выше, чем в группе контроля ($p=0,0088$; см. табл. 3). Установлена значимая обратная корреляционная связь слабой силы между BASDAI и уровнем эссенциального Cr в волосах у больных АС ($r=-0,286$; $p=0,029$). Пациенты с высокой и очень высокой степенью активности АС по BASDAI, ASDAScoz, а также с СОЭ > 20 мм/ч имели значимо более низкие уровни эссенциального Zn в волосах по сравнению с контролем ($p=0,00011$; $p=0,00011$ и $p=0,0006$ соответственно).

У пациентов с выраженными функциональными ограничениями (BASFI ≥ 4) отмечались значимо меньшие уровни эссенциальных Zn и Fe в волосах – 117 [97,2; 146,7] и 16,5 [15; 21,6] мкг/г соответственно, чем у пациентов с невыраженными функциональными ограничениями (BASFI < 4) – 144 [109,8; 188,1] и 21,6 [18,3; 28,8] мкг/г ($p=0,067$ и $p=0,035$ соответственно; см. табл. 3). Уровень эссенциального Zn был достоверно ниже у пациентов с выраженными функциональными нарушениями по сравнению с контролем ($p=0,0001$). Имелась слабая обратная корреляционная связь между BASFI и уровнем эссенциального Zn ($r=-0,299$; $p=0,023$; рис. 1), тогда как уровень корреляционной связи с эссенциальным Fe не достиг значимых величин ($p=0,057$).

В структуре внеаксиальных проявлений АС на момент исследования чаще встречался периферический артрит – у 20 (34,5%) пациентов, при этом микроэлементный статус у них достоверно не отличался от такового у лиц без периферического артрита на момент исследования. Периферический артрит в анамнезе имелся у 35 (60,3%) пациентов. Не выявлено различий в уровне эссенциального Zn в волосах в зависимости от наличия или отсутствия периферического артрита в анамнезе ($p=0,334$), однако он оставался статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p=0,0007$; рис. 2).

Пациенты с клиническими признаками энтезита на момент исследования ($n=38$) и в анамнезе ($n=50$) были сопос-

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

Таблица 3. Сравнительный анализ уровня МЭ у пациентов с АС и в группе контроля

МЭ	Пациенты с АС (n=58)		Контроль (n=14)	p*	p**	p***
	1-я группа HLA-B27+ (n=53)	2-я группа HLA-B27- (n=5)				
Cu	12 [9,6; 14,4]	15,6 [15; 17,4]	16,65 [12,9; 19,5]	0,131	0,023	0,0351
Zn	128,7 [100,5; 159,2]	113,4 [106,2; 125,1]	217,8 [163,8; 309]	0,648	0,00018	0,0007
Ni	0,9 [0,7; 1,3]	1,7 [1,5; 2,7]	0,7 [0,3; 1,0]	0,105	0,007	0,0052
Cd	0,02 [0,01; 0,05]	0,13 [0,05; 0,15]	0,01 [0,01; 0,08]	0,043	0,775	0,1213
	BASDAI ≥4,0 (n=38)	BASDAI <4,0 (n=20)	Контроль (n=14)	p*	p**	p***
Cr	1,2 [1; 1,4]	1,4 [1,15; 2]	0,7 [0,3; 1,0]	0,014	0,135	0,0046
Zn	126,0 [100,8; 155,7]	132,75 [98,9; 191,3]	217,8 [163,8; 309]	0,395	0,00011	0,0005
Ni	0,9 [0,8; 1,7]	0,9 [0,55; 1,2]	0,7 [0,3; 1,0]	0,307	0,0043	0,0107
	ASDAScoz ≥2,1 (n=52)	ASDAScoz <2,1 (n=6)	Контроль (n=14)	p*	p**	p***
Cr	1,3 [1; 1,45]	1,8 [1,4; 3]	0,95 [0,8; 1,3]	0,029	0,052	0,0088
Zn	127,35 [100,7; 157,5]	155,25 [90,9; 188,1]	217,8 [163,8; 309]	0,532	0,00011	0,0006
Ni	0,9 [0,65; 1,55]	1,1 [0,9; 1,7]	0,7 [0,3; 1,0]	0,429	0,0068	0,0122
	СОЭ ≥20 мм/ч (n=32)	СОЭ <20 мм/ч (n=26)	Контроль (n=14)	p*	p**	p***
Zn	128,7 [105,3; 161,1]	127,35 [96,3; 157,5]	217,8 [163,8; 309]	0,645	0,0006	0,0007
Ni	0,9 [0,55; 1,1]	1,25 [0,8; 1,8]	0,7 [0,3; 1,0]	0,022	0,049	0,0014
Pb	0,75 [0,45; 1,15]	1,4 [0,7; 5]	0,85 [0,7; 1,3]	0,008	0,459	0,0192
	BASFI ≥4,0 (n=37)	BASFI <4,0 (n=21)	Контроль (n=14)	p*	p**	p***
Zn	117 [97,2; 146,7]	144 [109,8; 188,1]	217,8 [163,8; 309]	0,067	0,0001	0,0002
Fe	16,5 [15; 21,6]	21,6 [18,3; 28,8]	16,3 [14,6; 24,3]	0,035	0,975	0,1098
Ni	0,9 [0,5; 1,2]	1,2 [0,9; 1,7]	0,7 [0,3; 1,0]	0,023	0,036	0,0014
	Периферический артрит в анамнезе + (n=35)	Периферический артрит в анамнезе - (n=23)	Контроль (n=14)	p*	p**	p***
Zn	127,8 [100,5; 161,1]	125,1 [97,2; 157,5]	217,8 [163,8; 309]	0,334	0,0004	0,0007
Ni	0,9 [0,6; 1,2]	1,2 [0,9; 1,8]	0,7 [0,3; 1,0]	0,046	0,034	0,0026
Pb	0,9 [0,4; 1,4]	1,4 [0,6; 5]	0,85 [0,7; 1,3]	0,025	0,690	0,065
	Дактилит в анамнезе + (n=17)	Дактилит в анамнезе - (n=41)	Контроль (n=14)	p*	p**	p***
Cu	14,4 [12; 20,1]	11,7 [8,7; 14,4]	16,65 [12,9; 19,5]	0,012	0,437	0,005
Zn	117,9 [104,4; 146,7]	128,7 [97,2; 161,1]	217,8 [163,8; 309]	0,701	0,00069	0,0007
Ni	0,8 [0,5; 1,6]	0,9 [0,8; 1,5]	0,7 [0,3; 1,0]	0,478	0,047	0,013
	Коксит в анамнезе + (n=7)	Коксита в анамнезе - (n=51)	Контроль (n=14)	p*	p**	p***
Mn	2,35 [1,85; 2,75]	1,6 [1,3; 1,9]	1,4 [1,2; 2,0]	0,053	0,049	0,093
Cr	1,4 [1,2; 1,8]	1,3 [1,0; 1,6]	0,95 [0,8; 1,3]	0,152	0,017	0,029
Zn	144 [129,6; 201,6]	125,1 [97,2; 157,5]	217,8 [163,8; 309]	0,193	0,048	0,0004
	НПСС + (n=18)	НПСС - (n=40)	Контроль (n=14)	p*	p**	p***
Cu	11,1 [8,7; 14,1]	13,35 [10,05; 17,1]	16,65 [12,9; 19,5]	0,151	0,014	0,0385

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

МЭ	Пациенты с АС (n=58)		Контроль (n=14)	p*	p**	p***
	1-я группа HLA-B27+ (n=53)	2-я группа HLA-B27- (n=5)				
Zn	120,6 [97,2; 162,9]	128,25 [105,3; 157,5]	217,8 [163,8; 309]	0,807	0,002	0,0007
Ni	0,9 [0,6; 1,8]	0,9 [0,75; 1,5]	0,7 [0,3; 1,0]	0,687	0,019	0,0158
	Увеит в момент исследования + (n=3)	Увеита в момент исследования - (n=55)	Контроль (n=14)	p*	p**	p***
Zn	159,2 [117,9; 195,3]	127,8 [97,2; 157,5]	217,8 [163,8; 309]	0,247	0,231	0,0004
Mn	2,1 [1,9; 8,5]	1,6 [1,3; 1,9]	1,4 [1,2; 2,0]	0,045	0,068	0,088
	Увеит в анамнезе + (n=12)	Увеита в анамнезе - (n=46)	Контроль (n=14)	p*	p**	p***
Zn	137,7 [109,35; 161,1]	126,0 [97,2; 157,5]	217,8 [163,8; 309]	0,472	0,0069	0,0006
Ni	0,9 [0,8; 1,2]	0,9 [0,6; 1,6]	0,7 [0,3; 1,0]	0,962	0,024	0,017
	Псориаз + (n=4)	Псориаз - (n=46)	Контроль (n=14)	p*	p**	p***
Cr	1,6 [1,3; 2,7]	1,3 [1,0; 1,6]	0,95 [0,8; 1,3]	0,107	0,029	0,024

Примечание. (+) — наличие, (-) — отсутствие; уровень значимости различий: * — между 1-й и 2-й группами по U-критерию Манна–Уитни; ** — между 1-й группой и контролем по U-критерию Манна–Уитни; *** — между 1-й, 2-й группами и контролем по H-критерию Краскела–Уоллиса.

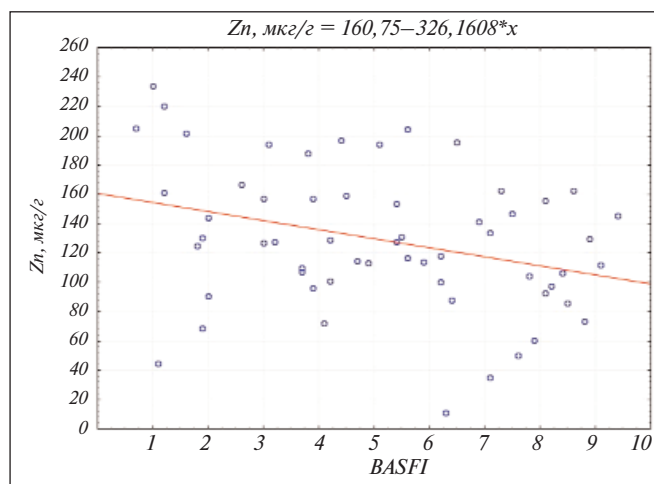


Рис. 1. Уровень Zn в волосах у пациентов с АС в зависимости от значения BASFI ($p=0,023$)

тавимы по содержанию эссенциальных МЭ в волосах с пациентами без признаков энтезита.

Дактилит на момент исследования был верифицирован у 7 (12,1%) пациентов. Достоверных различий в микроэлементном статусе на момент исследования между больными с дактилитом и без него не выявлено ($p>0,05$). О наличии дактилита в анамнезе сообщили 17 (29,3%) пациентов. При этом уровень эссенциального Си в волосах у них был достоверно выше (14,4 [12; 20,1] мкг/г), чем у больных, не имевших дактилита (11,7 [8,7; 14,4] мкг/г; $p=0,012$), и практически достигал значений группы контроля — 16,65 [12,9; 19,5] мкг/г ($p=0,005$). Уровень эссенциального Zn в волосах у больных с дактилитом и без такового в анамнезе не различался ($p=0,701$), однако при наличии дактилита в анамнезе уровень Zn в волосах был достоверно ниже, чем в группе контроля ($p=0,00069$; рис. 3).

На момент исследования клинические признаки коксита имели всего 4 (6,9%) пациента с АС, а в анамнезе, по

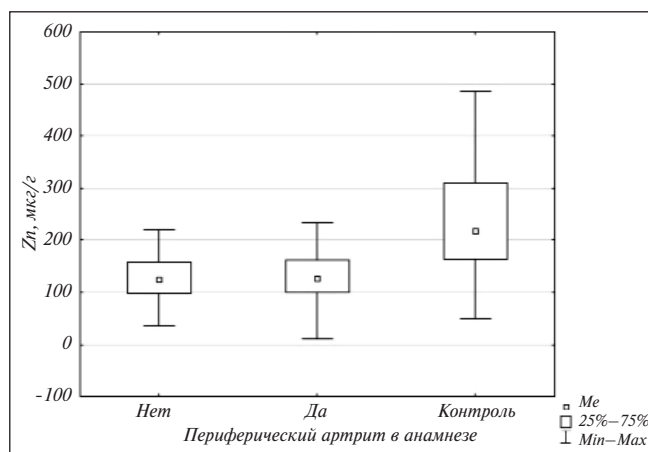


Рис. 2. Уровни Zn в волосах у больных АС в зависимости от наличия периферического артрита в анамнезе и у лиц группы контроля ($p=0,0007$)

данным амбулаторных карт, — 7 (12,1%). Результаты анализа показали, что у больных с клиническими признаками коксита в анамнезе уровень эссенциального Mn в волосах составил 2,35 [1,85; 2,75] мкг/г, в то время как у остальных пациентов он был, хотя и незначимо, меньше — 1,6 [1,3; 1,9] мкг/г ($p=0,053$). Содержание Mn в волосах у пациентов с кокситом в анамнезе было достоверно выше, чем в группе контроля, — 1,4 [1,2; 2,0] мкг/г ($p=0,049$). Уровни эссенциальных Zn и Cr в волосах в зависимости от наличия или отсутствия коксита в анамнезе не различались ($p=0,193$ и $p=0,152$ соответственно). Наличие коксита в анамнезе было связано как с достоверно более низким содержанием Zn в волосах, так и с более высоким уровнем Cr по сравнению с контролем ($p=0,048$ и $p=0,0017$ соответственно).

В структуре внескелетных проявлений АС чаще (31%) встречались НПСС, проявлявшиеся изменениями проводимости в системе ножек пучка Гиса, синусового ритма и частотой желудочковой экстрасистол. Пациенты с НПСС, за-

регистрированными на ЭКГ, были сопоставимы по микро-элементному статусу с пациентами без НПСС ($p>0,05$), однако достоверно отличались от группы контроля. Так, уровни эссенциальных Cu и Zn у них были значимо ниже, чем аналогичные показатели у здоровых лиц ($p=0,014$ и $p=0,002$ соответственно), а показатель эссенциального Cr — выше ($p=0,042$).

Увеит на момент исследования был диагностирован у 3 (5,2%) больных АС. По данным анализа, уровень эссенциального Mn в волосах у этих пациентов составил 2,1 [1,9; 8,5] мкг/г, в то время как у пациентов, не имевших увеита на момент исследования, он был значимо меньше — 1,6 [1,3; 1,9] мкг/г ($p=0,045$) и был сопоставим с показателями группы контроля — 1,4 [1,2; 2,0] мкг/г ($p=0,068$). На наличие увеита в анамнезе указали 12 (20,7%) пациентов с АС, при этом уровни эссенциального Zn в волосах у них были значимо ниже, чем в группе контроля ($p=0,007$).

Наличие псориаза, который имелся у 4 (6,7%) пациентов с АС, не влияло на уровень эссенциального Cr в волосах (1,6 [1,3; 2,7] мкг/г; $p=0,107$). В то же время содержание данного МЭ у пациентов с псориазом было значимо выше, чем в контроле ($p=0,029$).

Увеличение концентрации условно эссенциального Ni было значимо выше у больных с высокой и очень высокой степенью активности АС по BASDAI и ASDAS_{core}, а также при повышении СОЭ >20 мм/ч по сравнению с контролем ($p=0,0043$; $p=0,0068$ и $p=0,049$ соответственно; см. табл. 3). Обнаружена обратная корреляционная связь средней силы между уровнем условно эссенциального Ni и СОЭ ($r=-0,352$; $p=0,007$; рис. 4). Также при выявлении выраженных функциональных ограничений по BASFI уровень условно эссенциального Ni в волосах при АС был выше, чем в контроле, — 0,9 [0,5; 1,2] и 0,7 [0,3; 1,0] мкг/г соответственно ($p=0,036$). Имелась слабая обратная корреляционная связь между BASFI и уровнем условно эссенциального Ni ($r=-0,269$; $p=0,041$; рис. 5). Значимые различия в показателях условно эссенциального Ni в волосах между пациентами с АС и группой контроля наблюдались при наличии у больных периферического артрита и дактилита в анамнезе ($p=0,034$ и $p=0,047$ соответственно), а также при выявлении НПСС и наличии увеита в анамнезе ($p=0,019$ и $p=0,024$ соответственно; табл. 3).

Сравнительный анализ содержания токсичных МЭ в волосах у больных АС и здоровых лиц не выявил значимых различий в уровне Pb и Cd между группами. Отмечалась тенденция к большему накоплению Cd в волосах у HLA-B27-позитивных пациентов по сравнению с HLA-B27-негативными: 0,02 [0,01; 0,05] мкг/г против 0,13 [0,05; 0,15] мкг/г ($p=0,043$), однако эти показатели были сопоставимы с таковыми в группе контроля ($p=0,121$).

Обсуждение. Стабильность химического состава организма является одним из важнейших и обязательных условий его нормального функционирования. Соответственно, отклонения в содержании МЭ, вызванные экологическими, климатогеографическими факторами или заболеваниями, приводят к широкому спектру нарушений [25]. В нашем исследовании установлено, что для пациентов с АС, проживающих на территории Оренбургской области, позитивных по HLA-B27-антигену, имеющих большую активность заболевания (по BASDAI, ASDAS_{core} и СОЭ) и выраженные функциональные нарушения (по BASFI), а также внеаксиальные

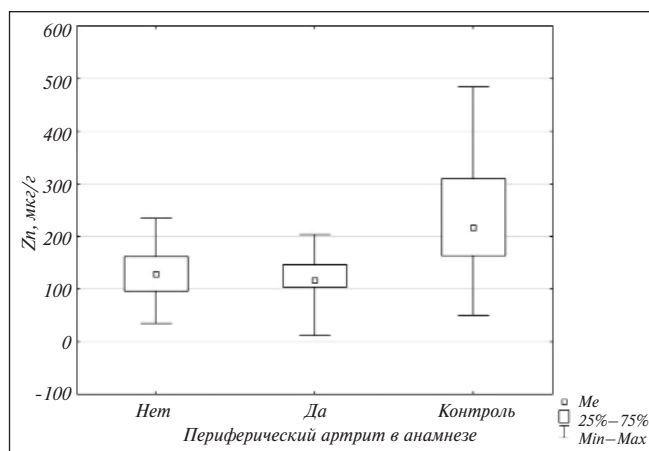


Рис. 3. Уровни Zn в волосах у больных АС в зависимости от наличия дактилита в анамнезе и у лиц группы контроля ($p=0,00069$)

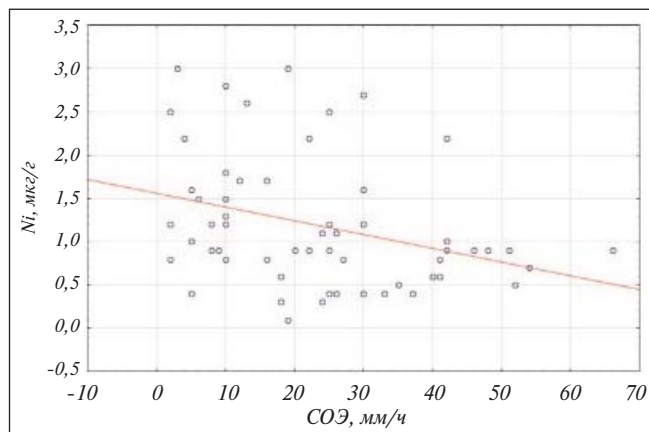


Рис. 4. Уровень Ni в волосах у пациентов с АС в зависимости от СОЭ ($p=0,007$)

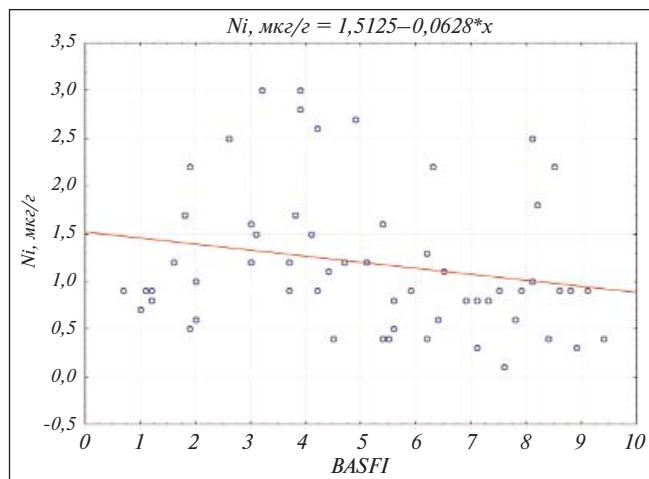


Рис. 5. Уровень Ni в волосах у пациентов с АС в зависимости от значения BASFI ($p=0,041$)

(периферический артрит, дактилит, коксит) и внескелетные (НПСС, увеит и псориаз) проявления, характерно снижение содержания в волосах эссенциальных Cu, Zn на фоне накопления условно эссенциального Ni и эссенциальных Cr и Mn по сравнению с лицами группы контроля. Содерж-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

жание токсичных МЭ (Pb и Cd) в волосах у больных АС и в контроле значимо не различалось.

Низкий уровень Zn в волосах, который был обнаружен при АС, признан индикатором дефицита этого МЭ в организме, что относится к изменениям, наблюдаемым при остром воспалительном ответе [25–26]. В экспериментах *in vitro* подтверждено, что типичное для АС воспаление, опосредованное интерлейкином (ИЛ)17/фактором некроза опухоли (ФНО), стимулирует внутриклеточное поглощение Zn синовиоцитами, что еще больше усиливает воспаление [27–28]. Также, по данным S. Watanabe и соавт. [29], нарушение поступления Zn в аппарат Гольджи приводит к дисфункции белка-шаперона ERp44 и увеличению секреции ERAP1, играющих одну из ключевых ролей в патогенезе АС [30–31], вследствие непосредственного участия в N-концевом протеолизе антигенных пептидов до оптимальной длины для дальнейшей их презентации в комплексе с молекулой HLA-B27 [32]. По данным P. Bonaventura и соавт. [33], внутриклеточное накопление Zn стимулирует повышенный синтез провоспалительных цитокинов – ФНО α , ИЛ6 и ИЛ17, вызывающих аутоиммунное воспаление и затем патологическую костную пролиферацию на границе хрящевой и костной ткани, в условиях механического стресса [34].

Отмечалось также достоверное снижение эссенциального Cu в волосах у больных АС по сравнению с контролем. Известно, что Cu принадлежит центральная роль в физиологии клеток в качестве каталитического кофактора окислительно-восстановительных ферментов, митохондриального дыхания, абсорбции железа и удаления свободных радикалов [35]. Концентрация Cu поддерживается в узком физиологическом диапазоне посредством регуляции процессов абсорбции, распределения и экскреции Cu. С одной стороны, можно предположить, что уменьшение уровня Cu в волосах при АС связано с тем, что большая часть данного МЭ в организме идет на построение белка церулоплазмينا – острофазового реактивного белка, концентрация которого повышается в ответ на воспаление, инфекцию и различные хронические заболевания, в том числе и при артрите [36]. С другой стороны, уменьшение содержания Cu в волосах может свидетельствовать о его дефиците в других биологических средах организма больных АС [24] и нарушении антиоксидантной активности Cu [37], активации свободнорадикальных процессов с развитием окислительного стресса, что может способствовать поддержанию воспаления и прогрессированию аутоиммунного процесса путем увеличения синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО α и ИЛ6) [37–39]. В нашем исследовании был выявлен интересный факт: у пациентов с АС на фоне достоверно более низкого уровня Cu в волосах по сравнению с контролем наблюдалось значимое увеличение его содержания при дактилите. Пока недостаточно информации для объяснения этого феномена, поэтому целесообразно дальнейшее изучение данного вопроса на большей когорте больных.

У пациентов с кокситом и увеитом отмечено увеличение содержания Mn в волосах. Mn относится к эссенциальным МЭ и является кофактором для различных ферментов метаболических и антиоксидантных систем, в частности Mn-супероксиддисмутазы, однако чрезмерное воздействие этого металла может быть токсичным [22, 40]. Кроме того, исследования Y.J. Вае и M.H. Kim [41] показали, что избыток Mn значительно влияет на процессы остеопролиферации, а в больших концентрациях он вызывает спонтанную продукцию ИЛ1 β Т-лимфоцитами [42]. Зафиксированное нами увеличение содержания Mn у пациентов с острым передним увеитом и кокситом в анамнезе может указывать на активацию антиоксидантного ответа организма на воспалительный процесс.

Уровень эссенциального Cr также был достоверно повышен у больных АС, в том числе при наличии в анамнезе коксита, увеита и псориаза, по сравнению с группой контроля. Механизм избыточного накопления Cr в волосах пациентов, вероятно, связан с увеличением его абсорбции на фоне дефицита Zn [24], при этом в эксперименте установлено [43], что Cr способен влиять на репликацию ДНК, потенциально индуцировать апоптоз и стимулировать продукцию провоспалительного ИЛ6 [44].

Аналогичные изменения отмечены в показателях условно эссенциального Ni в волосах у пациентов с АС по сравнению со здоровыми. Уровень Ni в волосах был достоверно выше при высокой степени активности АС, выраженных функциональных нарушениях, наличии внеаксиальных и внесклеточных проявлений по сравнению с группой контроля. Считается, что избыток Ni способен разрушать фаголизосомы макрофагов, что, по данным R.F.Jr. Hamilton и соавт. [45], приводит к последующему высвобождению провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ1 β , усугубляющих имеющиеся при АС патологические нарушения. Описанные изменения, возможно, приводят к формированию порочного круга, когда воспалительный процесс усиливается и поддерживается возникающим дисбалансом МЭ.

Выводы. Проведенный анализ позволяет предположить, что у больных АС, проживающих на территории Оренбургской области, развивается дисбаланс МЭ, который проявляется уменьшением содержания в волосах Cu и Zn на фоне накопления Cr и Mn и условно эссенциального Ni по сравнению с показателями контрольной группы. Уровень токсичных Pb и Cd в волосах пациентов с АС не отличается от такового у здоровых лиц. Полученные результаты свидетельствуют о возможном потенциальном влиянии дисбаланса МЭ на течение и прогрессирование воспаления при АС.

Таким образом, полученные нами результаты представляют несомненный интерес и свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения микроэлементного статуса больных АС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–60. [Erdes ShF, Badukin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and*

Practice. 2015;53(6):657–60. (In Russ.).]
doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379–1390. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7.
3. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации ан-

килозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604–8. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):604–8. (In Russ.).]

- doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8
4. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct; 40(10):1823-8.
 5. Höhler T, Hug R, Schneider PM, et al. Ankylosing spondylitis in monozygotic twins: studies on immunological parameters. *Ann Rheum Dis.* 1999 Jul;58(7):435-40.
 6. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, et al. Ankylosing spondylitis in Danish and Norwegian twins: occurrence and the relative importance of genetic vs. environmental effectors in disease causation. *Scand J Rheumatol.* 2008 Mar-Apr;37(2):120-6. doi: 10.1080/03009740701824613.
 7. Sheehan NJ. HLA-B27: what's new? *Rheumatology (Oxford).* 2010 Apr;49(4): 621-31. doi: 10.1093/rheumatology/kep450. Epub 2010 Jan 18.
 8. Yazar M, Sarban S, Kocyigit A, Isikan UE. Synovial fluid and plasma selenium, copper, zinc, and iron concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Biol Trace Elem Res.* 2005 Aug;106(2):123-32. doi: 10.1385/BTER:106:2:123.
 9. Afridi HI, Talpur FN, Kazi TG, Brabazon D. Estimation of toxic elements in the samples of different cigarettes and their effect on the essential elemental status in the biological samples of Irish smoker rheumatoid arthritis consumers. *Environ Monit Assess.* 2015 Apr; 187(4):157. doi: 10.1007/s10661-015-4353-5. Epub 2015 Mar 4.
 10. Pepa GD, Brandi ML. Microelements for bone boost: the last but not the least. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016 Sep-Dec;13(3): 181-185. doi: 10.11138/ccmbm/2016.13.3. 181. Epub 2017 Feb 10.
 11. Синяченко ОВ, Гейко ИА, Сокрут ОП и др. Клинико-патогенетическая значимость остеоассоциированных микроэлементов при болезнях суставов. Сообщение 1. Микроэлементоз в крови. Боль. Суставы. Позвоночник. 2016;(2):34-40. [Syniachenko OV, Geiko IA, Sokrut OP, et al. Clinical and Pathogenetic Significance of Osteoassociated Microelements in the Joint Diseases. Report I. Microelementosis in the Blood. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik.* 2016;(2): 34-40. (In Russ.)].
 12. Герасименко АМ. Взаимосвязь микроэлементов в волосах и крови с состоянием иммунитета у больных ревматоидным артритом. Украинский медицинский альманах. 2010;13(1):44-6. [Gerasimenko AM. The relationship of trace elements in hair and blood with the state of immunity in patients with rheumatoid arthritis. *Ukrainskii meditsinskii al'manakh.* 2010;13(1):44-6. (In Russ.)].
 13. Володкина НА. Содержание меди и цинка в организме больных ревматоидным и псориатическим артритом. Боль. Суставы. Позвоночник. 2013;(3):60-3. [Volodkina NA. Copper and Zinc Content in the Organism of Patients with Rheumatoid and Psoriatic Arthritis. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik.* 2013;(3):60-3. (In Russ.)].
 14. Ермолаева МВ, Ютовец ТС, Науменко НВ, Синяченко ОВ. Остеоассоциированные микроэлементы в крови больных гонартрозом и коксартрозом. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2013;22(2):193-6. [Ermolaeva MV, Yutovets TS, Naumenko NV, Syniachenko OV. The Osteoactive Trace Elements at Patients with Gonarthrosis and Coxarthrosis. *Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny.* 2013;22(2):193-6. (In Russ.)].
 15. Li J, Liang Y, Mao H, et al. Effects of B-lymphocyte dysfunction on the serum copper, selenium and zinc levels of rheumatoid arthritis patients. *Pak J Med Sci.* 2014 Sep; 30(5):1064-7. doi: 10.12669/pjms.305.5214.
 16. Xin L, Yang X, Cai G, et al. Serum Levels of Copper and Zinc in Patients with Rheumatoid Arthritis: a Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2015 Nov;168(1):1-10. doi: 10.1007/s12011-015-0325-4. Epub 2015 Apr 15.
 17. Waciewicz M, Socha K, Soroczynska J, et al. Concentration of selenium, zinc, copper, Cu/Zn ratio, total antioxidant status and c-reactive protein in the serum of patients with psoriasis treated by narrow-band ultraviolet B phototherapy: A case-control study. *J Trace Elem Med Biol.* 2017 Dec;44:109-114. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.06.008. Epub 2017 Jun 27.
 18. Palacios C. The role of nutrients in bone health, from A to Z. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2006;46(8):621-8. doi: 10.1080/10408390500466174.
 19. Zofkova I, Davis M, Blahos J. Trace elements have beneficial, as well as detrimental effects on bone homeostasis. *Physiol Res.* 2017 Jul 18;66(3):391-402. Epub 2017 Feb 28.
 20. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361-8.
 21. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4): 344-50. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):344-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
 22. Авцын АП, Жаворонков АА, Риш МА. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. Москва: Медицина; 1991. 496 с. [Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA. *Mikroelementozy cheloveka: etiologiya, klassifikatsiya,* organopatologiya [Human microelementoses: etiology, classification, organopathology]. Moscow: Meditsina; 1991. 496 p.]
 23. Bass DA, Hickock D, Quig D, Urek K. Trace element analysis in hair: factors determining accuracy, precision, and reliability. *Altern Med Rev.* 2001 Oct;6(5):472-81.
 24. Скальный АВ. Химические элементы в физиологии и экологии человека. Москва: ОНИКС 21 век; 2004. 216 с. [Skal'nyi AV. *Khimicheskie elementy v fiziologii i ekologii cheloveka* [Chemical elements in human physiology and ecology]. Moscow: ONIKS 21 vek; 2004. 216 p.]
 25. Скальный АВ. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция. Микроэлементы в медицине. 2000;(1):2-8. [Skal'nyi AV. Human microelementoses: hygienic diagnosis and correction. *Mikroelementy v meditsine.* 2000;(1):2-8. (In Russ.)].
 26. Liuzzi JP, Lichten LA, Rivera S, et al. Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 May 10;102(19): 6843-8. Epub 2005 Apr 29.
 27. Smith JA, Colbert RA. The IL-23/IL-17 Axis in Spondyloarthritis Pathogenesis: Th17 and Beyond. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Feb; 66(2):231-41. doi: 10.1002/art.38291.
 28. Bonaventura P, Benedetti G, Albareda F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev.* 2015 Apr; 14(4):277-85. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.008. Epub 2014 Nov 24.
 29. Watanabe S, Amagai Y, Sannino S, et al. Zinc regulates ERp44-dependent protein quality control in the early secretory pathway. *Nat Commun.* 2019 Feb 5;10(1):603. doi: 10.1038/s41467-019-08429-1.
 30. Harvey D, Pointon JJ, Evans DM, et al. Investigating the genetic association between ERAP1 and ankylosing spondylitis. *Hum Mol Genet.* 2009 Nov 1;18(21):4204-12. doi: 10.1093/hmg/ddp371. Epub 2009 Aug 18.
 31. Cortes A, Pulit SL, Leo PJ, et al. Major histocompatibility complex associations of ankylosing spondylitis are complex and involve further epistasis with ERAP1. *Nat Commun.* 2015 May 21;6:7146. doi: 10.1038/ncomms8146.
 32. Kochan G, Krojer T, Harvey D, et al. Crystal structures of the endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 (ERAP1) reveal the molecular basis for N-terminal peptide trimming. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 May 10;108(19):7745-50. doi: 10.1073/pnas.1101262108. Epub 2011 Apr 20.
 33. Bonaventura P, Lamboux A, Albareda F, Miossec P. A Feedback Loop between Inflammation and Zn Uptake. *PLoS One.* 2016 Feb 4;11(2):e0147146. doi: 10.1371/journal.pone.0147146. eCollection 2016.
 34. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis. *Arthritis Res*

- Ther.* 2017 Mar 8;19(1):51. doi: 10.1186/s13075-017-1249-5.
35. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology. Copper. *Biomed Pharmacother.* 2003 Nov;57(9):386-98.
36. Hordyjewska A, Popiolek L, Kocot J. The many «faces» of copper in medicine and treatment. *Biometals.* 2014 Aug;27(4):611-21. doi: 10.1007/s10534-014-9736-5. Epub 2014 Apr 20.
37. Bo S, Durazzo M, Gambino R, et al. Associations of dietary and serum copper with inflammation, oxidative stress, and metabolic variables in adults. *J Nutr.* 2008 Feb;138(2):305-10.
38. Mathew BB, Tiwari A, Jatawa SK. Free Radicals and Antioxidants: A Review. *Journal of Pharmacy Research.* 2011;4(12):4340-3.
39. Jones SA, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest.* 2011 Sep;121(9):3375-83. doi: 10.1172/JCI157158. Epub 2011 Sep 1.
40. O'Neal SL, Zheng W. Manganese Toxicity Upon Overexposure: a Decade in Review. *Curr Environ Health Rep.* 2015 Sep;2(3):315-28. doi: 10.1007/s40572-015-0056-x.
41. Bae YJ, Kim MH. Manganese supplementation improves mineral density of the spine and femur and serum osteocalcin in rats. *Biol Trace Elem Res.* 2008 Jul;124(1):28-34. doi: 10.1007/s12011-008-8119-6. Epub 2008 Mar 11.
42. Кудрин АВ, Скальный АВ. Микроэлементы в онкологии. Часть 2. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет. Микроэлементы в медицине. 2001;(2):31-9. [Kudrin AV, Skal'nyi AV. Microelements in oncology. Part 2. Microelements and anti-tumor immunity. *Mikroelementy v meditsine.* 2001;(2):31-9. (In Russ.).]
43. He X, Lin GX, Chen MG, et al. Protection against chromium (VI)-induced oxidative stress and apoptosis by Nrf2. Recruiting Nrf2 into the nucleus and disrupting the nuclear Nrf2/Keap1 association. *Toxicol Sci.* 2007 Jul;98(1):298-309. Epub 2007 Apr 9.
44. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004 May;113(9):1271-6.
45. Hamilton RF Jr, Buford M, Xiang C, et al. NLRP3 inflammasome activation in murine alveolar macrophages and related lung pathology is associated with MWCNT nickel contamination. *Inhal Toxicol.* 2012 Dec;24(14):995-1008. doi: 10.3109/08958378.2012.745633.

Поступила 30.09.2019

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.

Сочетание анкилозирующего спондилита и артериита Такаясу: описание клинического случая

Несмеянова О.Б.¹, Хусаинова Г.М.², Богданова Е.А.¹, Соловьева О.В.¹, Ратушная К.П.¹, Харьковская А.Н.¹

¹ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

¹454076, Челябинск, ул. Воровского, 70; ²454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

Представлено клиническое наблюдение редкого сочетания анкилозирующего спондилита (АС) с артериитом Такаясу (АТ). Рассмотрены общие иммунопатогенетические механизмы, которые могут связывать эти два заболевания. Учитывая возможное наличие единых провоцирующих факторов развития АС и АТ, при выявлении у пациента с АС лихорадки, повышения острофазовых показателей воспаления, объективных признаков поражения сердечно-сосудистой системы, характерных для васкулита крупных сосудов, необходимо проводить обследование с целью диагностики АТ.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; артериит Такаясу.

Контакты: Ольга Борисовна Несмеянова; olganemesmeyanova@mail.ru

Для ссылки: Несмеянова О.Б., Хусаинова Г.М., Богданова Е.А. и др. Сочетание анкилозирующего спондилита и артериита Такаясу: описание клинического случая. Современная ревматология. 2019;13(4):75–78.

Ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis: a clinical case report

Nesmeyanova O.B.¹, Khusainova G.M.², Bogdanova E.A.¹, Solovyeva O.V.¹, Ratushnaya K.P.¹, Kharkova A.N.¹

¹Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia

¹70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454076; ²64, Vorovsky St., Chelyabinsk 454092

The paper describes a rare clinical case of ankylosing spondylitis (AS) with concurrent with Takayasu arteritis (AT). It considers the common immunopathogenetic mechanisms that can link these two diseases. Taking into account that there may be common triggering factors for AS and AT, it is necessary to make an examination to diagnose AT when a patient with AS is found to have fever, an increase in the indicators of acute phase inflammation, and the objective signs of cardiovascular disease characteristic of large-vessel vasculitis.

Keywords: ankylosing spondylitis; Takayasu arteritis.

Contact: Olga Borisovna Nesmeyanova; olganemesmeyanova@mail.ru

For reference: Nesmeyanova O.B., Khusainova G.M., Bogdanova E.A., et al. Ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis: a clinical case report. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):75–78.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-75-78

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. АС могут предшествовать такие внескелетные проявления, как поражение глаз, кожи, кишечника, почек и сердечно-сосудистой системы. Кардиоваскулярные проявления включают в себя дисфункцию левого желудочка, аортит, поражение клапанов, перикардит, нарушение проводимости и ритма сердца. Поражение сердечно-сосудистой системы отмечается у 2–10% пациентов с АС [2]. Сосуществование же АС и системного васкулита встречается еще реже [3].

Приводим клиническое наблюдение сочетания АС и артериита Такаясу (АТ) [4].

Пациентка П., 27 лет, наблюдается в ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» с диагнозом: АС, HLA-B27-положительный, развернутая стадия (двусторонний сакроилиит

III стадии), высокой степени активности (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI 5,2), спондилит поясничного и грудного отделов позвоночника с внеаксиальными проявлениями (энтезит, артрит), функциональный класс 2. Из анамнеза известно, что АС страдает с 20 лет. Заболевание началось с боли в грудной клетке, боли и скованности при движении в грудном отделе позвоночника. Через 1 мес после появления первых симптомов заболевания присоединились боль и припухлость в левом коленном и голеностопном суставах. В течение последующих 2 мес появилась боль в нижней части спины, усиливающаяся во второй половине ночи. Самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): нимесулид (найз) 100 мг при боли, без значительного улучшения. Обследована по месту жительства в 2012 г. (на тот момент — Екатеринбург), установлен диагноз АС. Проведена терапия глюкокортикоидами (ГК): преднизолон 20 мг/сут в течение 3 мес с последующей постепенной отменой, НПВП, сульфасалазин (СУЛЬФ) 2 г/сут. Наблюдался положительный эффект: нормализация объема движений в по-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ



Рис. 1. Рентгенограмма костей таза больной П., 27 лет. Двусторонний сакроилиит III стадии по Kellgren

звоночнике, уменьшение выраженности боли. СУЛЬФ принимала нерегулярно. С января 2013 г. стала отмечать нарастание интенсивности боли в позвоночнике, появление боли и припухлости в грудинореберных сочленениях, голеностопных суставах. В марте того же года госпитализирована в ревматологическое отделение ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

При рентгенографии костей таза выявлены двусторонний сакроилиит III стадии по Kellgren, HLA-B27-антиген, повышение острофазовых показателей воспаления: СРБ — 48,4 г/л и СОЭ — 38 мм/ч (по Панченкову). BASDAI — 6,2. Получала НПВП (мелоксикам) 15 мг/сут, метотрексат (МТ) 10 мг/нед, который принимала в течение 3 мес, однако из-за отсутствия эффекта препарат был отменен. Обострение осенью 2014 г.: боль и ограничение объема движений в позвоночнике, припухание и боль в грудиноключичных, коленных, голеностопных суставах. Возобновлено лечение СУЛЬФ 2 г/сут. На фоне терапии сохранялась высокая активность АС (BASDAI 6,0). Весной 2015 г. с учетом высокой активности заболевания, не контролируемой приемом НПВП и СУЛЬФ в течение 6 мес, пациентке был назначен ингибитор фактора некроза опухоли α (иФНО α) — инфликсимаб (ИНФ) в дозе 5 мг/кг.

Проведено 5 инфузий с положительным эффектом. Летом 2015 г. во время планового обследования у фтизиатра выявлен положительный диаскинтест. При дополнительном обследовании признаков активного туберкулеза не обнаружено, но проведено превентивное противотуберкулезное лечение (изониазид 0,45 г/сут). Генно-инженерная биологическая терапия была прекращена. С ноября 2015 г. после отмены ИНФ усилилась боль в суставах, позвоночнике, появились боль в левой руке, ее похолодание, субфебрильная температура. В феврале 2016 г. пациентка вновь была госпитализирована в ревматологическое отделение.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное. Аускультативно в легких дыхание проводилось с двух сторон, число дыхательных движений — 18 в минуту. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений — 76 в минуту. Артериальное давление (АД) — 110/80 мм рт. ст. На левой руке пульс и давление не определялись. Живот мягкий, безболезненный. Стул и диурез в норме. Локальный статус: физиологические изгибы позвоночника сглажены. Экскурсия грудной клетки — 5 см. BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) — 4 балла. При пальпации позвоночника — болезненность на уровне грудного, поясничного отделов. Число болезненных суставов — 4, число припухших суставов — 1. Левая верхняя конечность прохладная на ощупь. В анализах крови: Нв — 111 г/л, СОЭ — 48 мм/ч, сывороточное железо — 8,1 мкмоль/л, СРБ — 53,4 мг/л. По данным рентгенографии костей таза выявлен двусторонний сакроилиит III стадии по Kellgren (рис. 1).

С учетом результатов объективного обследования (отсутствие пульса на левой лучевой артерии, невозможность измерения АД на левой руке) было проведено дуплексное исследование магистральных артерий шеи и артерий верхних конечностей, обнаружены структурные изменения стенок артерий, стенозы общих сонных артерий до 65%, подключичных артерий (ПКА) до 60%. На основании клинической картины и результатов обследования заподозрено наличие АТ. Пациентка была осмотрена сосудистым хирургом, назначена ангиография для оценки стенозов и возможности хирургического лечения. При ангиографии были выявлены следующие изменения: правая ПКА — стеноз II порции до 40–50%; правая общая сонная артерия — стеноз устья до 70%; стенозирование на протяжении начального и среднего отделов до 50%; левая ПКА — окклюзия от устья с восстановлением кровотока во II порции; левая общая сонная артерия — стенозирование на всем протяжении до 50–65% (рис. 2, а); стеноз плечевой ар-

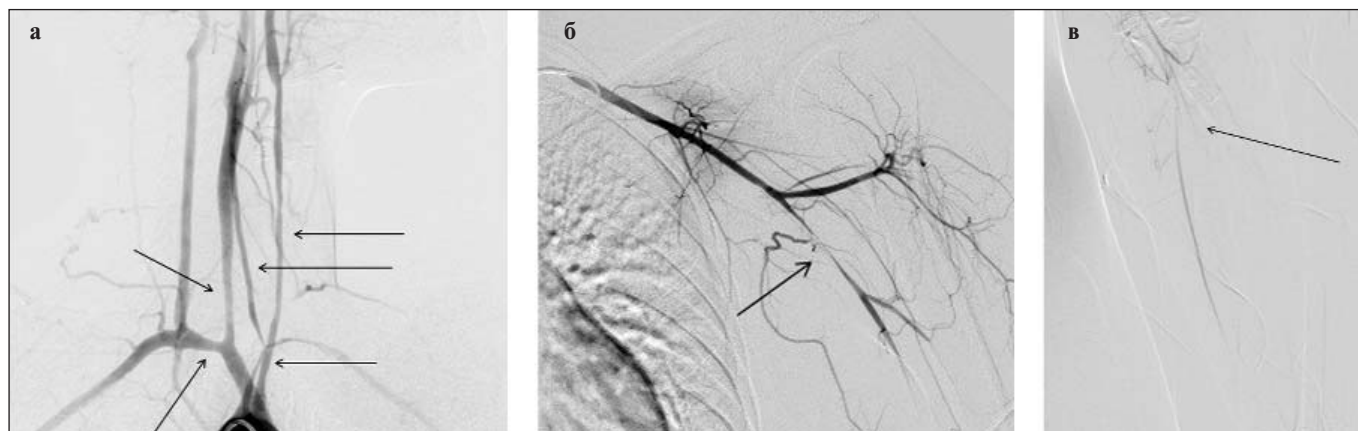


Рис. 2. Ангиографическое исследование (а–в) у больной П., 27 лет. Стрелками указаны места стенозов. Описание в тексте

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

терии до 99% (рис. 2, б), дистальное русло контрастируется до кисти по локтевой артерии; лучевая артерия — окклюзия от устья (рис. 2, в). При УЗИ почек с оценкой почечного кровотока и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга патологии не выявлено.

На основании результатов клинических и инструментальных методов обследования, в соответствии с классификационными критериями W.P. Arend и соавт. [5] (возраст — 40 лет; перемежающаяся хромота; ослабление пульса на плечевой артерии; разница артериального давления на правой и левой руках >10 мм рт. ст.; изменения при ангиографии), установлен диагноз АТ. При повторном осмотре сосудистым хирургом показаний для хирургического лечения не выявлено (отсутствие признаков критической ишемии по данным ангиографии, а также изменений по данным МРТ головного мозга). Ангиохирургом рекомендован химический нейролиз грудных симпатических ганглиев слева, который был проведен под контролем спиральной компьютерной томографии (СКТ). В связи с высокой активностью АС и наличием множественных стенозов артерий назначены пульс-терапия ГК (солумедрол 500 мг) с последующим переходом на их системный прием (преднизолон 50 мг/сут), а также ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг/сут), дезагреганты (тромбоАСС 150 мг/сут), препараты железа (сорбифер дурулес 2 раза в сутки). Терапия высокими дозами ГК и химический нейролиз привели к быстрому клиническому улучшению: нормализовались температура тела и лабораторные показатели, купировался артрит, уменьшилась боль в спине.

При выписке рекомендовано снижение дозы преднизолона, к сентябрю 2016 г. она составляла 47,5 мг/сут. Однако при уменьшении дозы ГК до 9 таблеток (45 мг) наблюдалось усиление боли в суставах и нарастание слабости в левой верхней конечности. В связи с признаками сохраняющегося активного артериита, периферического артрита к лечению добавлен МТ в дозе 17,5 мг/нед. В мае 2018 г. по данным СКТ грудного отдела аорты с контрастным усилением определялись окклюзия левой ПКА в 1-м, 2-м сегментах с восстановлением кровотока на уровне аксиллярной артерии, равномерный протяженный стеноз левой общей сонной артерии. Учитывая прогрессирующее течение заболевания, сохраняющуюся потребность в приеме высоких доз ГК, терапия МТ признана неэффективной. В качестве базисной терапии назначен азатиоприн 150 мг/сут — общее состояние улучшилось, артрит не рецидивировал, боль в позвоночнике значительно уменьшилась, лабораторные показатели оставались нормальными. В настоящее время состояние пациентки стабильное, рецидивов заболевания не наблюдается.

Обсуждение. АТ и АС — хронические воспалительные заболевания неизвестной этиологии. АТ — гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей, обычно начинающееся в возрасте до 50 лет [4]. Диагноз устанавливается согласно классификационным критериям АТ [5, 6]. В октябре

2018 г. на конференции The American College of Rheumatology (ACR)/The Association of Rheumatology Professionals (ARP) был представлен предварительный вариант обновленных классификационных критериев гигантоклеточного артериита и АТ (совместно ACR и European League Against Rheumatism, EULAR) [7]. Обновленные критерии отражают решающую роль методов сосудистой визуализации в диагностике и лечении васкулитов крупных сосудов. Ожидается, что после их одобрения и принятия будут заменены классификационные критерии 1990 г.

Первоначально считалось, что АТ встречается главным образом в странах Азии, Японии, Южной Америки, однако в последнее время количество наблюдений в Европе и США увеличивается [8]. Распространенность АТ — от 2,6 до 5,2 на 1 млн жителей, заболевание наблюдается преимущественно у женщин моложе 40 лет [9, 10]. В России, по эпидемиологическим данным, частота АС составляет от 0,1 до 0,2%. Заболевание развивается преимущественно в возрасте 25–35 лет, причем у мужчин в 2 раза чаще [6]. Исходя из распространенности и соотношения мужчин и женщин, совпадение АС и АТ — крайне редкое явление, но имеются зарегистрированные случаи сосуществования этих заболеваний [11].

В настоящее время ведется дискуссия, может ли артериит быть одним из сердечно-сосудистых осложнений АС [12]. Так, в патогенезе обоих заболеваний прослеживается тесная взаимосвязь с генами главного комплекса гистосовместимости [6, 13]. При АС доказано, а при АТ считается весьма вероятным, что интерлейкин (ИЛ) 23 и ИЛ17 вносят значительный вклад в развитие болезни [14, 15]. Помимо этого, АТ рассматривается как возможный парадоксальный ответ на терапию иФНО α [16]. Представленные данные свидетельствуют о том, что АС и АТ связывают общие иммунологические механизмы.

Широко обсуждается роль *Mycobacterium tuberculosis* в развитии АТ. Среди больных с данным заболеванием частота инфицированности туберкулезом (по данным реакции Манту) колеблется от 21,8 до 81%. Около 20% пациентов ранее лечились по поводу туберкулеза. Однако сочетание АТ с активным туберкулезом легких встречается очень редко (менее чем у 10% больных) [17]. Отсутствие ДНК туберкулезной микобактерии в зоне сосудистого воспаления позволяет заподозрить не прямое, а, возможно, опосредованное участие этой инфекции в качестве пускового фактора в развитии заболевания [18].

Таким образом, учитывая возможное наличие единых провоцирующих факторов развития АС и АТ, при выявлении у пациента с АС лихорадки, повышения острофазовых показателей воспаления, объективных признаков поражения сердечно-сосудистой системы, характерных для васкулита крупных сосудов, необходимо проводить обследование с целью диагностики АТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–60. [Erdes ShF, Badukin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657–60. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Yasemin O. Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Med Res*. 2016 Jun; 8(6):427–430. doi: 10.14740/jocmr2488w
3. Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, et al. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018 Jun; 46(6):2486–2494. doi: 10.1177/0300060518769548. Epub 2018 Apr 24.
4. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Современная классификация системных васкулитов. Терапевтический архив. 2014;(5):94–8. [Beketova TV, Nasonov EL. Modern classification of systemic vasculitis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;(5):94–8. (In Russ.).]
5. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8): 1129-34.
6. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
7. Grygotis L. Large-Vessel Vasculitis Classification: Draft Criteria Presented at ACR/ARHP 2018. <https://www.rheumatologyadvisor.com/home/conference-highlights/acr-2018-coverage/large-vessel-vasculitis-classification-draft-criteria-presented-at-acr-arhp-2018/>
8. Покровский А, Зотиков А, Грязнов О. Неспецифический аортоартериит: Перспективы лечения. *Врач.* 2002;(5):3-6. [Pokrovskii A, Zotikov A, Gryaznov O. Nonspecific aortoarteritis: Prospects for treatment. *Vrach.* 2002;(5):3-6. (In Russ.)].
9. Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов. Москва, 2013. [Association of rheumatologists of Russia. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic vasculitis. Moscow, 2013.]
- https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_sis_vasc.pdf
10. Terao C. History of Takayasu arteritis and Dr. Mikito Takayasu. *Int J Rheum Dis.* 2014 Nov; 17(8):931-5. doi: 10.1111/1756-185X.12576.
11. Riviere E, Arnaud L, Ebbo M, et al. Takayasu Arteritis and Spondyloarthritis: Coincidence or Association? A Study of 14 Cases. *J Rheumatol.* 2017 Jul;44(7): 1011-1017. doi: 10.3899/jrheum.160762.
12. Mielnik P, Hjelle AM, Nordeide JL. Coexistence of Takayasu's arteritis and ankylosing spondylitis may not be accidental — Is there a need for a new subgroup in the spondyloarthritis family? *Mod Rheumatol.* 2018 Mar;28(2):313-318. doi: 10.1080/14397595.2017.1341592.
13. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, et al. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am J Hum Genet.* 2013 Aug 8;93(2):289-97. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.024.
14. 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
15. Terao C, Yoshifuji H, Nakajima T, et al. Ustekinumab as a therapeutic option for Takayasu arteritis: from genetic findings to clinical application. *Scand J Rheumatol.* 2016 Jan;45(1):80-82. doi: 10.3109/03009742.2015.1060521. Epub 2015 Aug 31.
16. Souabni L, Ben Abdelghani K, Jradi S, et al. Takayasu's arteritis occurring under TNF- α blockers: a new paradoxical effect? *BMJ Case Rep.* 2014 Nov 24;2014. pii: bcr2014204226. doi: 10.1136/bcr-2014-204226.
17. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НП. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга; 1999. 616 с. [Nasonov EL, Baranov AA, Shilkina NP. *Vaskulity i vaskulopatii* [Vasculitis and vasculopathy]. Yaroslavl: Verkhnyaya Volga; 1999. 616 p.]
18. Carvalho ES, de Souza AW, Leao SC, et al. Absence of mycobacterial DNA in peripheral blood and artery specimens in patients with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol.* 2017 Jan; 36(1): 205-208. doi: 10.1007/s10067-016-3400-0

Поступила 27.08.2019

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.

Вопросы безопасности и оптимального дозирования ингибитора интерлейкина 17А (секукинумаб) при лечении псориатического артрита у пациента с сопутствующим вирусным гепатитом С

Губарь Е.Е., Коротаева Т.В., Старкова А.С., Урумова М.М.

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

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, ассоциированное с псориазом. Решающая роль в патогенезе ПсА отводится активации оси интерлейкин (ИЛ) 23/ИЛ17 [1]. Секукинумаб (СЕК) представляет собой полностью человеческие антитела, которые связываются с ИЛ17А человека и нейтрализуют активность этого цитокина. Наличие у пациента сопутствующих заболеваний, в частности хронического вирусного гепатита В и вирусного гепатита С (ВГС), ограничивает применение ингибиторов фактора некроза опухоли α в лечении ПсА [2, 3].

Приведено клиническое наблюдение, демонстрирующее успешное лечение СЕК у пациента с ПсА и сопутствующим ВГС. Помимо аспектов безопасности применения СЕК при хроническом ВГС, обсуждаются вопросы оптимального дозирования препарата.

Ключевые слова: псориатический артрит; хронический вирусный гепатит С; секукинумаб.

Контакты: Елена Ефимовна Губарь; gubarelena@yandex.ru

Для ссылки: Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Старкова АС, Урумова ММ. Вопросы безопасности и оптимального дозирования ингибитора интерлейкина 17А (секукинумаб) при лечении псориатического артрита у пациента с сопутствующим вирусным гепатитом С. Современная ревматология. 2019;13(4):79–83.

The safety and optimal dosage of an interleukin-17A inhibitor (secukinumab) in the treatment of psoriatic arthritis in a patient with concomitant hepatitis C virus infection

Gubar E.E., Korotaeva T.V., Starkova A.S., Urumova M.M.

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

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease of the group of spondylitides, which is associated with psoriasis. The decisive role is played by the activation of the interleukin (IL)-23/IL-17 axis in the pathogenesis of PsA [1]. Secukinumab (SEC) is a fully human antibody that binds to human IL-17A and neutralizes the activity of this cytokine. That the patient has concomitant diseases, chronic hepatitis B virus infection and hepatitis C viral (HCV) infection in particular, limits the use of tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of PsA [2, 3]. The paper describes a clinical case that demonstrates the successful treatment with SEC in a patient with PsA and concomitant HCV infection. In addition to the safety aspects of the use of SEC to treat chronic HCV infection, the issues on optimal dosing of the drug are discussed.

Keywords: psoriatic arthritis; chronic hepatitis C virus infection; secukinumab.

Contact: Elena Efimovna Gubar; gubarelena@yandex.ru

For reference: Gubar EE, Korotaeva TV, Starkova AS, Urumova MM. The safety and optimal dosage of an interleukin-17A inhibitor (secukinumab) in the treatment of psoriatic arthritis in a patient with concomitant hepatitis C virus infection. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(4):79–83.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-79-83

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата из группы спондилоартритов, ассоциированное с псориазом. По современным представлениям, решающая роль в патогенезе ПсА принадлежит активации оси интерлейкин (ИЛ) 23/ИЛ17 [1].

Несмотря на огромные успехи, достигнутые при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) в лечении ПсА, сохраняется потребность в приме-

нии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) других групп. Оценка врачом имеющихся у пациента сопутствующих заболеваний, в частности хронических инфекций, может оказать существенное влияние на терапевтическую тактику. Так, наличие у больного хронического вирусного гепатита В (ВГВ) рассматривается как прямое противопоказание для назначения иФНО α [2], а безопасность длительного применения анти-ФНО-терапии при хроническом вирусном гепатите С (ВГС) не доказана [3].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В последние годы для лечения ПсА наряду с иФНОα применяются ингибиторы цитокинов ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17A, обладающих мощной «провоспалительной» активностью [1, 4]. Секукинумаб (СЕК) представляет собой полностью человеческие антитела, которые связываются с ИЛ17A человека и нейтрализуют его активность.

Данные о безопасности СЕК у пациентов с ПсА и ВГВ и ВГС практически отсутствуют, поскольку этих пациентов не включают в клинические исследования. В связи с этим особый интерес представляют случаи из клинической практики.

Успешное применение СЕК у пациента с ПсА и хроническим ВГС демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Пациент III, 32 лет, поступил в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в январе 2018 г. с жалобами на боль и припухлость в лучезапястном, коленном, голеностопном суставах, в суставах кистей и стоп, боль в нижней части спины и шейном отделе позвоночника воспалительного характера, высыпания на коже, сопровождающиеся зудом, повышение температуры тела до 39 °C.

Из анамнеза известно, что псориазом страдает с 17 лет. С 2012 г. пациента беспокоила эпизодическая боль в шее, с 2013 г. — боль в нижней части спины и в грудной клетке воспалительного характера, которая купировалась при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В 2014 г. впервые возник артрит голеностопных суставов. С февраля 2017 г. — ухудшение течения заболевания: развились асимметричный полиартрит, дактилит стоп, усилилась боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, периодически наблюдалось повышение температуры тела до 38 °C. Отмечалась непереносимость многих препаратов: терапия метотрексатом 10 мг/нед сопровождалась выраженной тошнотой и рвотой; лефлуномидом — слабостью, головокружением, болью в области сердца; метипредом 8 мг/сут — стоматитом. При применении отдельных НПВП (ибупрофен, кетонал) наблюдалась аллергическая реакция в виде крапивницы и бронхоспазма. На фоне внутривенного введения дексаметазона 10% развилась тотальная эритродермия.

В 2008 г. возникло сопутствующее заболевание — хронический ВГС, по поводу которого в течение 12 нед получал противовирусную терапию: софосбувир 400 мг/сут и даклатасвир 60 мг/сут. При определении РНК ВГС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) непосредственно после курса терапии в 2008 г. и в декабре 2017 г. — результат отрицательный, HCVAg — положительный.

В связи с высокой активностью заболевания, неэффективностью предшествующей терапии, пациент был госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

При поступлении: распространенный псориаз в прогрессирующей стадии, тяжелого течения BSA (Body Surface Area) — 60%; PASI (Psoriasis Area Severity Index) — 40,3, псориагическая ониходистрофия с поражением всех ногтевых пластин; присоединение вторичной инфекции — гнойничковое поражение кожи (гнойные выделения в лакунах под псориагическими бляшками). Суставной статус: артрит правого коленного, правого голеностопного, левого лучезапястного суставов, II и IV проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС) правой кисти, осевой артрит суставов IV пальца левой кисти, артрит III дистального межфалангового сустава (ДМФС) левой стопы, дактилит III пальца правой стопы и I пальца левой

стопы; LEI (Leeds Enthesitis Index) — 4. У пациента были снижены значения следующих позвоночных индексов: модифицированный тест Шобера — 3,5 см, ротация в шейном отделе — 35/40°. Общая оценка заболевания пациентом (ОЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 79 мм, оценка боли (ОБ) по ВАШ — 86 мм, общая оценка активности заболевания врачом по ВАШ — 80 мм. Выявлена высокая активность артрита и спондилита по следующим индексам: DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis) — 70,7; BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — 7,0; ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, СРБ) — 5,3; DAS28 (Disease Activity Score) — 6,6. Отмечались высокие острофазовые показатели воспаления: СОЭ — 62 мм/ч (по Панченкову), высокочувствительный СРБ (вЧСРБ) — 122 мг/л. Обнаружен антиген HLA-B27.

По данным УЗИ тазобедренных суставов (ТБС) установлен двусторонний коксит: жидкость в шеечно-капсулярном пространстве справа — 9,9 мм, слева — 8,7 мм (нормальные значения — до 7 мм). Имелись рентгенографические признаки: эрозивного артрита дистальных отделов стоп с явлениями остеолита в V ПМФС справа и III ПМФС слева, околоуставные костные пролиферации в I межфаланговом суставе правой стопы и II ДМФС левой стопы; рентгенография таза: двусторонний сакроилиит II стадии справа и III стадии слева по Kellgren.

На основании данных анамнеза, объективного осмотра и обследования установлен диагноз: псориагический спондилит, HLA-B27-позитивный, с поражением шейного и поясничного отделов позвоночника, двусторонний сакроилиит II—III стадии, эрозивный полиартрит III стадии, с явлениями остеолита в стопах, двусторонний коксит, дактилит, энтезит, активность высокая (BASDAI 7,0, DAPSA 70,7), функциональный класс 3.

В связи с высокой активностью заболевания, недостаточной эффективностью и плохой переносимостью проводившейся ранее терапии, наличием факторов неблагоприятного прогноза (коксит, тяжелое поражение кожи) пациенту было показано лечение ГИБП. Выбор терапии в данном случае был обусловлен наличием как тяжелого псориаза, так и сопутствующего заболевания (хронический ВГС). Исходя из тяжести псориаза, СЕК был назначен в дозе 300 мг, подкожно, по стандартной схеме: 1 раз в неделю №5 (период индукции), далее 300 мг — 1 раз в 4 нед (поддерживающая терапия). С учетом наличия вторичной инфекции (гнойничковое поражение кожи) до начала терапии СЕК пациенту был проведен курс антибиотикотерапии (ципрофлоксацин 1000 мг/сут № 10). Терапия СЕК была инициирована 25.01.2018 г. В стационаре была выполнена одна инъекция СЕК. Отмечались высокая эффективность препарата и быстрый ответ на терапию: уже после первой инъекции СЕК наблюдалась позитивная динамика, особенно в отношении тяжести псориаза (см. рисунок). Через 3 дня после первого введения СЕК уменьшилась боль в суставах и позвоночнике. Динамика BASDAI: 7,0 — 4,3; ОЗП: 79 — 30 мм; ОБ: 86 — 30 мм. Быстрый ответ на терапию совпадает с данными рандомизированных клинических исследований [5, 6] и нашего предыдущего наблюдения [7].

При контрольном обследовании через 3 мес терапии СЕК (информацию о течении заболевания получали по электронной почте) была достигнута минимальная активность ПсА: были купированы артриты и дактилит, боль в спине не беспокоила, псориаз полностью регрессировал, нормализовались СОЭ и уровень СРБ, улучшились показатели субъективной оценки пациентом активности заболевания и боли: ОЗП — 20 мм, ОБ — 20 мм.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Через 4,5 мес терапии СЕК (июнь 2018 г.) ревматологом по месту жительства доза СЕК была уменьшена с 300 до 150 мг, что вызвало снижение эффективности терапии. Обострение ПсА возникло через 3 мес применения СЕК в дозе 150 мг: отмечалось возобновление боли в суставах и воспалительной боли в шейном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника.

Потеря эффективности СЕК в сниженной дозе подтвердилась при контрольном обследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 28.02.2019 г. К этому времени пациент получал терапию СЕК в дозе 150 мг в течение 7,5 мес. При осмотре: артриты IV пястно-фалангового сустава (ПяФС) правой кисти и III ПяФС левой кисти, IV ДМФС левой кисти, голеностопных суставов, болезненны движения в ТБС, артриты III–IV ПМФС правой стопы и III ПМФС левой стопы, болезненна пальпация плюснефаланговых суставов обеих стоп, LEI – 3. Позвоночные индексы оставались в пределах нормы, за исключением ротации в шейном отделе – 45°. У пациента имелся ограниченный псориаз (BSA 1,5%), ониходистрофия (поражены 8 ногтевых пластин). ОЗП – 25 мм, ОБ – 36 мм, BASDAI – 2,9, DAPSA – 25,5 (умеренная активность), СОЭ – 3 мм/ч, вЧСРБ – 4 мг/л. РНК HCV методом ПЦР – результат стабильно отрицательный (январь 2018 г., июнь 2018 г., январь 2019 г.). Рентгенография таза: прогрессирование сакроилиита (двусторонний III стадии); рентгенография шейного отдела позвоночника: формирование синдесмофита в C_{VI–VII}.

Таким образом, терапия СЕК в течение года не привела к реактивации инфекции ВГС, но снижение дозы СЕК сопровождалось обострением заболевания.

Обсуждение. В последнее время вызывает озабоченность рост реактивации вирусных гепатитов, связанный с генно-инженерной биологической терапией (ГИБТ) [8, 9], что требует тщательного выбора ГИБП с минимальным риском возникновения инфекции. Согласно последним рекомендациям международного общества GRAPPA (The Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) [10], вопрос о терапии больных ПсА с сопутствующими ВГВ и ВГС остается открытым.

Сегодня получены убедительные доказательства существенной роли Th17-иммунного ответа в патогенезе широкого круга заболеваний человека [1], в том числе в иммунопатогенезе вирусных гепатитов [11]. Показано, что ИЛ17 занимает важное место в подавлении активности ВГВ и ВГС [12]. Можно предположить, что ингибция ИЛ17 при применении СЕК усиливает возможность репликации вирусов вследствие «избавления хозяина» (пациента) от антивирусной защиты.

В то же время, по современным представлениям, лечение ингибиторами ИЛ сопровождается меньшим риском развития серьезных инфекций, чем анти-ФНО-терапия [13, 14]. Согласно данным метаанализа С. Lu и соавт. [15], СЕК и устекинумаб продемонстрировали наибольшую безопасность при лечении псориаза и ПсА. Недавно были получены данные о благоприятном профиле безопасности препарата Козэнтикс® (СЕК) в реальной клинической практике при длительной терапии (5 лет) и на большом клиническом материале (более 150 тыс. пациентов) [16]. Число случаев серьезных инфекций составило 1,69 (1,8%) на 100 пациентов-лет [16].

Однако реактивация вирусного гепатита при применении СЕК возможна, особенно при отсутствии противови-



Пациент Ш., 32 лет, поражение кожи до (а) и после (б) первой инъекции СЕК

русной профилактики. В недавнем обзоре Н.У. Chiu и соавт. [11] обсуждается риск реактивации хронических ВГВ и ВГС у пациентов с псориазом, получающих терапию ингибитором ИЛ17А – СЕК. Авторы отмечают, что назначение СЕК без предшествующей противовирусной профилактики привело к реактивации ВГВ у 7 (15,2%) из 46 больных, а к реактивации ВГС – у 1 (7%) из 14. Подчеркивается необходимость тщательного мониторинга уровня виремии и частого контроля содержания сывороточных трансаминаз у всех больных на фоне такой терапии.

Поскольку в литературе имеются единичные сообщения о применении СЕК у пациентов с сопутствующим ВГС [11], накопление опыта курации таких больных в обычной клинической практике представляется особенно актуальным. В настоящем наблюдении применение СЕК более года у пациента с ПсА и сопутствующим ВГС не вызвало реактивации вирусного гепатита. Противовирусная терапия была проведена пациенту 10 лет назад, непосредственно после выявления ВГС. В связи с отсутствием виремии на момент инициации терапии СЕК противовирусной профилактики не потребовалось. В процессе лечения уровень виремии контролировали 1 раз в 6 мес, и он оставался стабильно отрицательным.

Помимо безопасности применения СЕК при хронических вирусных гепатитах, мы хотели бы обсудить на примере нашего пациента вопросы оптимального дозирования препарата.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Сегодня, в эпоху широкого применения ГИБП, проблема оптимизации терапии крайне актуальна, особенно у больных, достигших ремиссии. С целью снижения стоимости лечения, а также минимизации рисков нежелательных реакций при длительном применении ГИБП во всем мире изучаются вопросы модификации дозы или отмены ГИБП при достижении низкой/минимальной активности заболевания (Minimal Disease Activity, MDA) или ремиссии [17, 18]. Выполнены работы [17, 19], в которых оценивались частота и клинические предикторы успешной отмены ГИБП, но только у пациентов с ревматоидным артритом. Необходимо отметить, что даже в случае достижения стойкой ремиссии (6 мес) обострение РА в течение 1 года после отмены ГИБП наблюдалось у 50% пациентов. При этом лишь в одной работе, представленной в виде тезисов на Конгрессе Американской коллегии ревматологов в 2014 г., анализировались результаты снижения дозы ГИБП при лечении ПсА [20]. Однако эти данные относились к применению иФНОα.

Нам представляется, что модификация дозы ГИБП возможна не во всех случаях. Собственный опыт применения СЕК свидетельствует о необходимости соблюдения стандартных режимов дозирования и сохранения назначенной дозы препарата у больных с тяжелым псориазом. Наш пациент в связи с тяжелым поражением кожи получал СЕК в дозе 300 мг по стандартной схеме. Через 4,5 мес после инициации терапии СЕК, при достижении, согласно клиническим данным, MDA, ревматологом по месту жительства доза препарата была снижена до 150 мг, что спустя 3 мес привело к обострению артрита и спондилита. Известно, что у больных ПсА при тяжелом поражении кожи наблюдается высокий уровень ИЛ17 не только в измененной коже, но и в синовио [1]. Нельзя исключить, что у пациента сохранялся субклинический синовит или спондилит.

Критерии, согласно которым следует снижать дозу ГИБП или отменять их после достижения ремиссии или MDA при ПсА, не разработаны. Вероятно, для подтверждения ремиссии следует использовать не только клинические, но и визуализационные данные, поскольку с помощью УЗИ и магнитно-резонансной томографии суставов можно обнаружить субклиническое воспаление [21]. Было показано, что достоверно меньшее число пациентов достигают ремиссии/MDA по данным УЗИ, чем при оценке только клинических показателей [22]. Таким образом, имеется диссоциация между клиническими и визуализационными критериями ре-

миссии/MDA [22]. S. Ruta и соавт. [21] показали, что наличие у пациентов, достигших клинической ремиссии, субклинического синовита по данным УЗИ явилось предиктором обострения ПсА, которое в ближайшие 6 мес развивалось у таких больных в 11 раз чаще, по сравнению с теми, у кого воспалительные изменения при УЗИ не выявлялись. Более того, оказалось, что морфологические признаки воспаления в синовиальной оболочке (повышенное содержание CD68+, CD3+ и CD31+ клеток) ранее пораженных суставов у больных ПсА сохраняются даже при стойкой (6 мес) клинической и УЗИ-ремиссии [23]. Не исключено, что именно остаточный активный синовит (по данным гистологического исследования) у этих пациентов является причиной высокой частоты обострений ПсА после отмены ГИБП.

Другими аспектами этой проблемы, безусловно, являются как клиническая гетерогенность ПсА, так и отсутствие до настоящего времени реальных критериев его ремиссии. Так, во время ремиссии периферического артрита, дактилита, псориаза может сохраняться активный спондилит или выявляться энтезит. Было показано, что несоответствие между клиническими и УЗИ-данными особенно наглядно проявляется в отношении энтезита, дактилита и теносиновита и менее очевидно — в отношении артрита [22].

УЗИ-факторы прогноза достижения ремиссии и MDA находятся в стадии изучения. Этому вопросу посвящено исследование UPSTREAM [24], результаты которого помогут оптимизировать ГИБП при ПсА в реальной клинической практике.

Очевидно, следует согласиться с мнением о том, что необходимо накапливать опыт и идентифицировать пациентов, у которых можно успешно снизить дозу или полностью отменить ГИБП без развития последующего обострения ПсА [18]. Такой персонализированный подход будет способствовать снижению риска осложнений ГИБП.

Целесообразно проведение исследований, посвященных отмене ГИБП у больных ПсА с учетом комбинации клинических, ультразвуковых и морфологических показателей достижения ремиссии/MDA.

Исследование проводилось в рамках научной темы №398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориазического артрита», утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68–86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: a focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68–86. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
2. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec;67 Suppl 3:iii2-25. doi: 10.1136/ard.2008.100834.
3. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of antitumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Sep;50(9):1700–11. doi: 10.1093/rheumatology/ker190. Epub 2011 Jun 20.
4. Коротаева ТВ. Перспективы применения ингибиторов интерлейкина 17 — нового класса препаратов для таргетной терапии псориазического артрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):346–51. [Korotaeva TV. Prospects for using interleukin-17 inhibitors, a new class of drugs for targeted therapy of psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):346–51. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-346-351
5. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. FUTURE 1 Study Group Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1329–39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679.
6. McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year

- results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):1993-2003. doi: 10.1093/rheumatology/kex301.
7. Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Успешное применение ингибитора интерлейкина 17 (секукинумаба) в лечении изолированного деструктивного энтезита при псориазическом артрите. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):667-70. [Gubar' EE, Loginova EYu, Korotaeva TV. Successful use of an interleukin 17 inhibitor (secukinumab) in the treatment of isolated destructive enthesitis in psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):667-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-667-670
8. Chiu HY, Chen CH, Wu MS, et al. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol*. 2013 Dec;169(6):1295-303. doi: 10.1111/bjd.12461.
9. Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol*. 2015 Sep 28;21(36):10274-89. doi: 10.3748/wjg.v21.i36.10274.
10. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
11. Chiu HY, Hui RC, Huang YH, et al. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2018 Oct 10;98(9):829-834. doi: 10.2340/00015555-2989.
12. Huang Z, van Velkinburgh JC, Ni B, Wu Y. Pivotal roles of the interleukin-23/T helper 17 cell axis in hepatitis B. *Liver Int*. 2012 Jul;32(6):894-901. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02764.x. Epub 2012 Feb 19.
13. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015 Jul;14(7):706-14.
14. Van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jul;75(1):83-98.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2016.03.024. Epub 2016 May 12.
15. Lu C, Wallace B, Fu W, et al. Efficacy and Safety of Novel Targeted Synthetic DMARD and Biological DMARD in Active Psoriatic Arthritis: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Network Meta-Analysis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(suppl 10):696.
16. Beodhar AA, Gladman DD, McInnes IB, et al. Post-Marketing Safety of Secukinumab in Adult Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: Cumulative Analysis across >96,000 Patient-Treatment Years Exposure [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(suppl 10):2582
17. Edwards CJ, Fautrel B, Schulze-Koops H, et al. Dosing down with biologic therapies: a systematic review and clinicians' perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):1847-1856. doi: 10.1093/rheumatology/kew464.
18. Moverley AR, Coates LC, Helliwell PS. Can biologic therapies be withdrawn or tapered in psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jul-Aug;31(4 Suppl 78):S51-3. Epub 2013 Oct 4.
19. Brahe CH, Krabbe S, Ostergaard M, et al. Dose tapering and discontinuation of biological therapy in rheumatoid arthritis patients in routine care – 2-year outcomes and predictors. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 1;58(1):110-119. doi: 10.1093/rheumatology/key244.
20. Huynh DH, Boyd TA, Etzel CJ, et al. Persistence of low disease activity after tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) discontinuation in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017 Jan 16;3(1):e000395. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000395. eCollection 2017.
21. Ruta S, Marin J, Felquer ML, et al. Utility of Power Doppler Ultrasound-detected Synovitis for the Prediction of Short-term Flare in Psoriatic Patients with Arthritis in Clinical Remission. *J Rheumatol*. 2017 Jul;44(7):1018-1023. doi: 10.3899/jrheum.161347. Epub 2017 May 1.
22. Husic R, Gretler J, Felber A, et al. Disparity between ultrasound and clinical findings in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1529-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203073. Epub 2013 Jun 5.
23. Alivernini S, Tolusso B, Petricca L, et al. Synovial features of patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in clinical and ultrasound remission differ under anti-TNF therapy: a clue to interpret different chances of relapse after clinical remission? *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1228-1236. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210424. Epub 2017 Jan 24.
24. Canzoni M, Piga M, Zabotti A, et al. Clinical and ultrasonographic predictors for achieving minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis: the UPSTREAM (Ultrasound in Psoriatic arthritis TREATment) prospective observational study protocol. *BMJ Open*. 2018 Jul 10;8(7):e021942. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021942.

Поступила 27.08.2019

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.

Сакроилиит как маска новообразований в детском возрасте: анализ серии клинических случаев

Карабахян М.М.¹, Гарипова Н.Т.^{1,2}, Сорокина Л.С.¹, Исупова Е.А.¹, Чикова И.А.¹, Малетин А.С.³,
Костик М.М.^{1,2}, Мушкин А.Ю.³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр» им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ²197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ³191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4

Представлена серия клинических наблюдений, включающая 12 детей с новообразованиями костей таза, имитировавшими сакроилиит, что привело к изначально неверному диагнозу энтезит-ассоциированного артрита. Обсуждены особенности клинических проявлений и лучевой визуализации опухолей, представлена характеристика остеоид-остеома и лимфомы Ходжкина, локализуемых в области крестцово-подвздошных суставов.

Ключевые слова: сакроилиит; новообразования; остеоид-остеома; лимфома Ходжкина; ювенильный идиопатический артрит; энтезит-ассоциированный артрит.

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

Для ссылки: Карабахян ММ, Гарипова НТ, Сорокина ЛС и др. Сакроилиит как маска новообразований в детском возрасте: анализ серии клинических случаев. Современная ревматология. 2019;13(4):84–88.

Sacroiliitis as a mask of neoplasms in childhood: analysis of a clinical case series

Karabakhtsyan M.M.¹, Garipova N.T.^{1,2}, Sorokina L.S.¹, Isupova E.A.¹, Chikova I.A.¹, Maletin A.S.³, Kostik M.M.^{1,2}, Mushkin A.Yu.³

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100; ²2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341; ³2–4, Ligovsky Pr., Saint Petersburg 191036

The paper presents a clinical case series that includes 12 children with pelvic bone neoplasms mimicking sacroiliitis, which led to the initial misdiagnosis of enthesitis-related arthritis. It discusses the features of the clinical manifestations and radiation imaging of the tumors and characterizes osteoid osteoma and Hodgkin's lymphoma, which are located in the sacroiliac joints.

Keywords: sacroiliitis; neoplasms; osteoid osteoma; Hodgkin's lymphoma; juvenile idiopathic arthritis; enthesitis-related arthritis.

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

For reference: Karabakhtsyan MM, Garipova NT, Sorokina LS, et al. Sacroiliitis as a mask of neoplasms in childhood: analysis of a clinical case series. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(4):84–88.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-84-88

Крестцово-подвздошные суставы (КПС) являются одними из самых крупных суставов тела, а воспалительные процессы в этой области, обозначаемые термином «сакроилиит», проявляются неспецифическим клиническим признаком — болью в нижней части спины и ягодицах с иррадиацией в нижние конечности, встречающейся при разных патологических процессах в этой зоне. Болевой синдром при сакроилиите сильно варьируется: пациенты указывают на боль в одной или обеих ягодицах, в тазобедренном суставе, в соответствующей половине таза, в нижней части спины или в более дистальных отделах, например в бедрах и голени, при этом описывая ее по-разному — как «резкую», «тупую», «острую» или «колющую» [1].

Клиническая картина сакроилиита может наблюдаться при разных заболеваниях [2], но у взрослых пациентов сак-

роилиит чаще всего бывает проявлением анкилозирующего спондилита (АС), а у детей — энтезит-ассоциированного варианта ювенильного идиопатического артрита [3], причем возможно как одностороннее, так и двустороннее поражение [4]. Симметричное поражение чаще встречается при артритах, ассоциированных с антигеном HLA-B27, реже — при заболеваниях крови (лейкоз), онкологических (гистиоцитоз, метастазы опухолей в кости таза, первично-костные опухоли) и воспалительных (небактериальный остеомиелит) процессах, метаболических расстройствах (прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия, гипофосфатазия, костная болезнь Педжета и т. п.). Одностороннее поражение КПС представляет собой обширное поле для дифференциальной диагностики и при перечисленных заболеваниях может наблюдаться практически с одинаковой частотой [5, 6].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Диагноз сакроилиита у детей сложен не только из-за его относительной редкости, но и из-за разнообразия клинических проявлений, их выраженности и локализации болевого синдрома. Неоднозначны и подходы к визуализации сакроилиита: в педиатрии предпочтение отдается магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющей установить ранние признаки воспаления в этой области задолго до появления рентгенологических изменений. Тем не менее раннее обнаружение остеоита, соответствующего воспалению, требует проведения тщательной дифференциальной диагностики ввиду его неспецифичности. Не случайно в модифицированные Нью-Йоркские критерии АС в качестве облигатного симптома включены рентгенологические признаки двустороннего сакроилиита II стадии и выше, либо одностороннего сакроилиита III–IV стадии [7], что обусловлено высокими требованиями к их специфичности с целью уменьшения вероятности ошибок при диагностике [7, 8].

Среди заболеваний, сопровождающихся клиникой сакроилиита, особое место занимают онкологические поражения костей. У детей их клинические проявления, расцениваемые как сакроилиит, приводят к ошибочному установлению диагноза энтезит-ассоциированного артрита, что ведет к назначению необоснованного лечения и задержке правильной терапии, которая особенно важна при онкологических заболеваниях.

Накопленный нами материал, касающийся опухолей костей, формирующих КПС, свидетельствует о необходимости проведения дифференциальной диагностики при выявлении сакроилиита в педиатрической практике.

В качестве примера ошибочной диагностики энтезит-ассоциированного артрита при выявлении сакроилиита у детей приводим ретроспективный анализ серии клинических наблюдений за 2006–2018 гг. Были проанализированы данные 12 детей с опухолевыми поражениями костей, формирующих КПС, проходивших обследование и лечение в клиниках Санкт-Петербурга. Соотношение мальчиков и девочек составило 7:5. В возрасте до 1 года был 1 пациент, от 1 до 3 лет – 2, от 3 до 7 лет – 1, от 7 до 11 лет – 4, от 11 до 18 лет – 4, таким образом, 2/3 детей были школьного возраста. Средний возраст дебюта заболевания составил 8 лет 6 мес, среднее время установления диагноза – 1,5 года.

Заболевание исходно проявилось симптомами, характерными для сакроилиита. Помимо боли в области КПС, большинство пациентов жаловались и на боль в нижней части спины, которая усиливалась при ходьбе и иррадиировала в нижние конечности. Наличие в анамнезе травмы, предшествующей возникновению боли, отметили 2 пациента. Почти в трети случаев болевой синдром сопровождался корешковой симптоматикой, что не типично для поражения КПС при ревматических заболеваниях.

Во всех случаях, кроме приведенного ниже наблюдения №3, диагноз был установлен только после выполнения биопсии зоны костного поражения. В таблице представлены варианты верифицированных опухолей. Необходимо отметить, что повышение температуры тела и СОЭ было характерно только для злокачественных новообразований.

Представляем три клинических примера, в полной мере отражающих сложности диагностики опухолей в области КПС.

Клиническое наблюдение №1

Пациент М., 7 лет, предъявлял жалобы на боль в правом коленном суставе, хромоту, утреннюю скованность до 30 мин, которые появились через 4 мес после удара в правую подколенную область. Спустя 2 мес присоединилась боль в проекции правого КПС. По данным УЗИ, рентгенографии и МРТ коленных суставов патологии не выявлено. Диагностирована энтезопатия области правого коленного сустава. На МРТ КПС обнаружены признаки правостороннего сакроилиита (отек костного мозга в области боковой массы крестца и подвздошной кости справа). В динамике отмечены появление и нарастание интенсивности боли в КПС по ночам. На основании имеющихся симптомов был установлен диагноз «энтезит-ассоциированный вариант ювенильного артрита», однако HLA-B27-антиген и отклонения в анализах крови не обнаружены. Ребенок получал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), сульфасалазин (СУЛЬФ), однако без существенного клинического улучшения. При МРТ в динамике в зоне отека боковой массы крестца заподозрен участок костной деструкции. В связи с этим выполнена компьютерная томография (КТ) данной области, при которой выявлены изменения, характерные для субхондральной остеоид-остеома (или остеоидная остеома; рис. 1, а–в). Терапия СУЛЬФ была отменена, и ребенок переведен в Клинику детской хирургии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физической культуры, в которой провели удаление опухоли. Боль купировалась сразу после операции. По данным гистологического исследования подтверждена остеоид-остеома. Терапия НПВП отменена сразу после операции. На протяжении 2 лет, прошедших после хирургического лечения, жалоб не предъявляет.

Клиническое наблюдение №2

Пациентка Д., 8 лет, в течение года наблюдалась с диагнозом «хронический мультифокальный остеомиелит, вертебральная форма (деструкция тела LIV)». Диагноз небактериального остеомиелита был подтвержден морфологически при исследовании биопсийного материала. Получала программную терапию памидронатом каждые 3 мес. Спустя 1 мес после второго введения памидроната у пациентки появилась боль в средней трети голени, которая стала усиливаться по ночам. Состояние было расценено как возможный новый очаг остеомиелита. При рентгенографии и КТ костей голени патологии не выявлено. Показатели анализов крови оставались в пределах нормы. Терапия НПВП не приносила улучшения, состояние прогрессивно ухудшалось. Через 3 мес после появления вышеуказанных жалоб пациентка была госпитализирована для очередного введения памидроната. Выполнена МРТ по программе «все тело», патологических очагов не обнаружено. Причина интенсивной боли в области голени оставалась неясной. При

Структура верифицированных опухолей

Морфологический вариант опухоли	ДФ	КГЭ	ОБ	СКК	АКК	ОО	ЛХ	СЮ
Число наблюдений	1	1	1	1	2	2	2	2

Примечание. ДФ – десмопластическая фиброма; КГЭ – капошиформная гемангиоэндотелиома; ОБ – остеобластома; СКК – солитарная костная киста; АКК – аневризмальная костная киста; ОО – остеоид-остеома; ЛХ – лимфома Ходжкина; СЮ – саркома Юинга.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ



Рис. 1. КТ костей таза при остеоид-остеоиде боковой массы крестца справа (стрелки) у больного М., 7 лет (клиническое наблюдение №1; а–в) и заднего отдела крыла правой подвздошной кости (стрелка) у больной Д., 8 лет (клиническое наблюдение №2; г)

осмотре было обращено внимание на болезненность в области КПС на стороне, ипсилатеральной болям в голени. Выполнена прицельная КТ костей таза, выявившая мелкий округлый очаг деструкции крыла подвздошной кости (рис. 1, г). С лечебно-диагностической целью проведена эксцизионная биопсия очага, гистологически установлена остеоид-остеома. После хирургического лечения достигнуто полное купирование боли. Срок послеоперационного бессимптомного наблюдения составляет 1,5 года.

Клиническое наблюдение №3

Пациент А., 9 лет, заболел остро с появления боли в левой ягодичной области, утренней скованности, субфебрильной температуры тела. По данным лабораторного обследования отмечалась высокая воспалительная активность (СОЭ 48 мм/ч, СРБ 25 мг/л). На рентгенограмме костей таза определялся субхондральный склероз левого КПС, что было расценено как сакроилиит и в совокупности с клинической картиной позволило установить диагноз энтезит-ассоциированного артрита. Получал антибактериальную терапию, НПВП, СУЛЬФ, однократно выполнена инфузия метилпреднизолона.

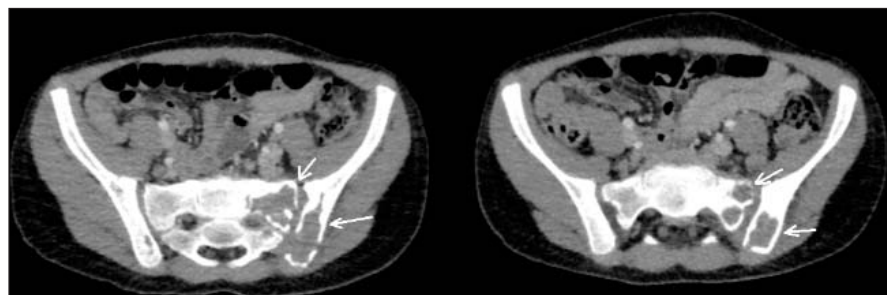


Рис. 2. КТ костей таза с очагами деструкции в крестце, подвздошных костях (стрелки) при лимфоме Ходжкина у больного А., 9 лет (клиническое наблюдение №3)

Пациенту также проводилось физиотерапевтическое лечение. Через 2 мес после появления жалоб отмечено присоединение боли в левом тазобедренном суставе, сохранялась высокая воспалительная активность. При МРТ КПС — признаки остеоита в области боковой массы крестца и подвздошной кости слева. Диагноз оставался без изменений, к терапии добавлен метотрексат (МТ). Спустя 4 мес на фоне отсутствия положительной динамики повторно выполнены КТ (рис. 2) и МРТ КПС, позвоночника, на которых отмечены деструкция левой подвздошной кости, боковой массы SI слева, появление очага деструкции ТХII. На рентгенограммах органов грудной клетки определялись три инфильтративных очага в легких. СУЛЬФ и МТ были отменены. Ребенок обследован в онкогематологическом отделении по месту жительства, выполнены две пункции костного мозга и трепанбиопсия подвздошной кости — данных в пользу системного заболевания крови не получено: в биоптате — грануляционная воспалительная реакция, единичные гигантские клетки типа Пирогова—Лангханса; иммуногистохимическое исследование на S-100 протеин отрицательное. Высказано предположение о микотической инвазии. При УЗИ органов брюшной полости выявлена спленомегалия. В связи с подозрением на туберкулез и инвазивный микоз проведена бронхоскопия. При микроскопии промывных вод бронхов обнаружены клетки округлой формы, с признаками фагоцитоза, посев отрицательный. Получал линкомицин, флуконазол. Консультирован фтизиатром — наличие туберкулеза поставлено под сомнение. При контрольной мультиспиральной КТ КПС отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров зоны деструкции левой подвздошной кости с сохранением периоста.

Через 6 мес после начала заболевания поступил в клинику Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. При обследовании выявлено увеличение шейных и справа шейно-надключичных лимфатических узлов, которые при пальпации были плотной консистенции, безболезненные. Клинически сохранялась болезненность в области левого КПС. Оставалась высокой воспалительная активность (СОЭ 62–86 мм/ч, СРБ до 30 мг/л), отмечалась железодефицитная анемия. Консультирован гематологом, онкологом. Выполнены КТ шеи, груди, брюшной полости и малого таза, черепа; остеосцинтиграфия. Обнаружены множественные очаги деструкции в крестце, подвздошных костях, позвонках, конгломераты шейных лимфатических узлов, множественные инфильтраты в легких. Для уточнения диагноза выполнена инцизионная биопсия шейного лимфатического узла. Результаты гистологии и иммуногистохимии указы-

Результаты гистологии и иммуногистохимии указы-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

вали на лимфогранулематоз, нодулярный склероз. Начата полихимиотерапия с положительным эффектом, достигнута ремиссия заболевания.

Обсуждение. Не останавливаясь на особенностях всех выявленных опухолевых поражений, мы хотели бы обратить особое внимание на два наиболее сложно диагностируемых заболевания — остеоид-остеома и лимфому Ходжкина.

Остеоид-остеома является третьей по распространенности (около 11–14%) доброкачественной опухолью среди всех новообразований скелета после остеохондромы (48%) и энхондромы (23%) [9]. Опухоль имеет вид небольшого очага круглой или овальной формы, обозначаемого как nidus (гнездо), нередко с костным включением внутри («ядро» остеоид-остеома) и характерной перифокальной зоной остеосклероза или гиперостоза [10]. Обычно опухоль не превышает 1,5 см в диаметре [11], располагается в длинных трубчатых (бедренные и большеберцовые) костях, реже затрагивает позвоночник, кости кистей и стоп [12], тогда как локализация в костях таза, особенно в зоне КПС, считается редкой. Остеоид-остеома чаще встречается в возрасте 5–20 лет, 50% случаев приходится на возраст 10–20 лет. Мужчины болеют в 1,6–4 раза чаще женщин [12]. Наиболее типичный клинический симптом — локальная боль, наиболее выраженная в состоянии покоя, особенно ночью. Боль быстро исчезает после введения салицилатов, реже — других НПВП [13]. Боль может иррадиировать в соседние суставы, что часто предшествует локальной симптоматике и затрудняет диагностику [9, 13, 14], как это продемонстрировано в клиническом наблюдении №2. Именно околосуставная локализация опухоли, когда преобладают явления артрита, сопровождающиеся ограничением движений, утренней скованностью, наиболее часто приводит к установлению ошибочного диагноза [15]. Лучшим методом визуализации считается КТ, особенно при малом размере остеоид-остеома или неинформативной рентгенограмме, что типично для массивных костных структур — позвоночника и костей таза [16]. Типичными МРТ-признаками являются выраженные микроциркуляторные изменения в кости (отек), значительно превышающие по размерам гнездо опухоли, что также становится при-

чиной диагностических ошибок. Применение обезболивающих препаратов, как правило, обеспечивает недостаточное облегчение боли и может вызывать побочные эффекты [17], более эффективна хирургическая резекция или чрескостная термическая абляция. В представленных нами клинических примерах основным симптомом остеоид-остеома была интенсивная боль в области КПС, не сопровождавшаяся воспалительными изменениями в анализах крови.

Лимфома Ходжкина является часто встречающимся гематологическим заболеванием у детей, подростков и молодых людей, особенно в возрасте 15–34 лет [18]. В его основе лежит злокачественная гиперплазия лимфоидной ткани — обычно поражаются лимфатические узлы и селезенка. В последующем метастазы развиваются в легких и костях, что является признаком далеко зашедшей стадии (IV) [19]. Поражение скелета редко доминирует в клинической симптоматике, что наряду с неинформативными морфологическими исследованиями разных тканей явилось причиной поздней диагностики данного заболевания в клиническом наблюдении №3. Появление «типичной» гиперплазии лимфатических узлов, в том числе шейно-надключичной локализации, позволило провести полноценную биопсию и установить диагноз.

Таким образом, костные опухоли могут манифестировать клинической картиной ревматического заболевания и являются одними из наиболее сложных для дифференциальной диагностики в практике врача-ревматолога. Наличие одностороннего поражения КПС требует включения неопластических состояний в круг дифференциальной диагностики сакроилиита и энтезит-ассоциированного артрита. При этом выявление остеоид-остеома при МРТ КПС следует рассматривать как неспецифический признак, требующий проведения либо КТ, либо повторных исследований в динамике. Оптимальной для визуализации деструктивных опухолей этой локализации является КТ, позволяющая обосновать необходимость выполнения прицельной диагностической биопсии.

Работа поддержана грантом РФФИ №18-515-57001.

ЛИТЕРАТУРА

- Buchanan BK, Varacallo M. Sacroiliitis. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2019.
- Slobodin G, Hussein H, Rosner I, Eshed I. Sacroiliitis — early diagnosis is key. *J Inflamm Res*. 2018 Sep 10;11:339–344. doi: 10.2147/JIR.S149494. eCollection 2018..
- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L. Textbook of Pediatric Rheumatology. Saunders; 2015.
- Adams TL, Marchiori DM. Arthritides. In: Marchiori DM, editor. Clinical Imaging: With Skeletal, Chest, & Abdominal Pattern Differentials. 3rd edition. Elsevier Mosby; 2014. P. 476–624.
- Antonelli MJ, Magrey M. Sacroiliitis mimics: a case report and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Apr 22; 18(1):170. doi: 10.1186/s12891-017-1525-1.
- Slobodin G, Rimar D, Boulman N, et al. Acute sacroiliitis. *Clin Rheumatol*. 2016 Apr; 35(4):851–6. doi: 10.1007/s10067-016-3200-6. Epub 2016 Feb 4.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361–8.
- Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019;91(5):84–8. [Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondylarthritis: modern terminology and definitions. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 91(5):84–8. (In Russ.)].
- Orth P, Kohn D. Diagnostik und Therapie des Osteoidosteoms. *Orthopade*. 2017 Jun; 46(6):510–521. doi: 10.1007/s00132-017-3428-0.
- Deferm JT, Steens SC, Vriens D, et al. Chronic temporomandibular joint pain: two cases of osteoid osteoma and a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Sep;46(9):1130–1137. doi: 10.1016/j.ijom.2017.03.036. Epub 2017 May 8.
- Iyer RS, Chapman T, Chew FS. Pediatric Bone Imaging: Diagnostic Imaging of Osteoid Osteoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 May;198(5):1039–52. doi: 10.2214/AJR.10.7313.
- Boscaino PJ, Cousins GR, Kulshreshtha R, et al. Osteoid Osteoma. *Orthopedics*. 2013 Oct 1;36(10):792–800. doi: 10.3928/01477447-20130920-10.
- Miyazaki M, Arai Y, Myoui A, et al. Phase I/II Multi-Institutional Study of Percutaneous Radiofrequency Ablation for Painful Osteoid Osteoma (JIVROSG-0704). *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016 Oct;

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

39(10):1464-70. doi: 10.1007/s00270-016-1438-7. Epub 2016 Aug 4.

14. Ebrahimzadeh MH, Ahmadzadeh-Chabock H, Ebrahimzadeh AR. Osteoid osteoma: a diagnosis for radicular pain of extremities. *Orthopedics*. 2009 Nov;32(11):821. doi: 10.3928/01477447-20090922-23.

15. Asik M, Ersen A, Polat G, et al.

Arthroscopic excision of acetabular osteoid osteoma in a 7-year-old patient. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015 Nov;23(11):3432-5.

doi: 10.1007/s00167-014-2978-5.

Epub 2014 Apr 9.

16. Radcliffe SN, Walsh HJ, Carty H. Osteoid osteoma: the difficult diagnosis. *Eur J Radiol*. 1998 Aug;28(1):67-79.

17. Temple MJ, Waspe AC, Amaral JG, et al. Establishing a clinical service for the treatment of osteoid osteoma using magnetic resonance-guided focused ultrasound: overview and guidelines. *J Ther Ultrasound*. 2016 May 20;4:16. doi: 10.1186/s40349-016-0059-6. eCollection 2016.

18. Gomez-Almaguer D, Gonzalez-Llano O, Jimenez-Antolinez V, Gomez-De Leon A.

Treatment of classical Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Jul;20(10):1227-1234. doi: 10.1080/14656566.2019.1606212. Epub 2019 Apr 25.

19. Tang F, Min L, Ye Y, et al. Classic Hodgkin lymphoma in pelvis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(39):e8196. doi: 10.1097/MD.00000000000008196.

Поступила 10.09.2019

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.

Системная красная волчанка с развитием оптиконевромиелита (синдрома Девика) – редкое сочетание аутоиммунных заболеваний

Виноградова Е.С.^{1,2}, Панова А.П.², Буланов Н.М.¹, Новиков П.И.¹, Моисеев С.В.^{1,2}

¹Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия
¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 5; ²119234, Москва, Ленинские горы, 1

Оптиконевромиелит (ОНМ; синдром Девика) – воспалительное демиелинизирующее заболевание аутоиммунной природы, характеризующееся развитием поперечного миелита и неврита зрительного нерва. В настоящее время одним из ключевых методов диагностики и оценки активности ОНМ, который позволяет дифференцировать это заболевание от рассеянного склероза и других демиелинизирующих вариантов поражения ЦНС, является определение уровня антител к аквапориному 4 (NMO-IgG). ОНМ может возникать не только как самостоятельное заболевание, но и как синдром при различных системных заболеваниях (до 50–70%): системной красной волчанке (СКВ), васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, болезни Шёгрена и др. В подобных ситуациях перед клиницистом всегда встает вопрос о возможности сочетания у пациента двух редких аутоиммунных заболеваний или о развитии ОНМ как системного проявления ревматического заболевания.

В статье представлено клиническое наблюдение, описывающее поражение ЦНС у пациентки с СКВ, проявления которого соответствовали ОНМ: имелись очаговые изменения в веществе головного и спинного мозга по данным магнитно-резонансной томографии, а также высокий титр NMO-IgG. Развитие ОНМ ухудшает прогноз СКВ и требует назначения активной иммуносупрессивной терапии, которая позволяет добиться стойкой клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка; оптиконевромиелит; синдром Девика; демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы; аутоиммунные заболевания, аквапорин 4.

Контакты: Екатерина Сергеевна Виноградова; bhavamkali@gmail.com

Для ссылки: Системная красная волчанка с развитием оптиконевромиелита (синдрома Девика) – редкое сочетание аутоиммунных заболеваний. Виноградова ЕС, Панова АП, Буланов НМ и др. Современная ревматология. 2019;13(4):89–95.

Systemic lupus erythematosus with the development of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) is a rare combination of autoimmune diseases
Vinogradova E.S.^{1,2}, Panova A.P.², Bulanov N.M.¹, Novikov P.I.¹, Moiseev S.V.^{1,2}

¹E.M. Tareev Clinic of Rheumatology, Nephrology, and Occupational Diseases, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Build. 5, Moscow 119021; ²1, Leninsky Gory, Moscow 119234

Neuromyelitis optica ((NMO), Devic's syndrome) is an immune-mediated inflammatory demyelinating disease characterized by transverse myelitis and optic neuritis. Determination of the level of antibodies to aquaporin 4 (NMO-IgG) is presently one of the key methods for the diagnosis and assessment of the activity of ONM, which allows this disease to be differentiated from multiple sclerosis and other demyelinating CNS lesions. ONM can occur not only as an independent disease, but also as a syndrome in different systemic diseases, such as: systemic lupus erythematosus (SLE), antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitides, Sjögren's disease, etc. (up to 50–70%). In such situations, the clinician is always confronted with a question as whether the patient can have two rare autoimmune diseases or develop ONM as a systemic manifestation of rheumatic disease.

The paper describes a clinical case of a young female patient with SLE concurrent with a CNS lesion, the manifestations of which corresponded to ONM. The patient had focal changes in the substance of the brain and spinal cord, as evidenced by magnetic resonance imaging, as well as high NMO-IgG titers. The development of ONM worsens SLE prognosis and requires active immunosuppressive therapy. The patient received three plasmapheresis sessions, ultrahigh-dose glucocorticoid and cyclophosphamide therapy, followed by replacement with azathioprine, causing a stable clinical and laboratory disease remission to be achieved.

Keywords: systemic lupus erythematosus; neuromyelitis optica; Devic's syndrome; demyelinating diseases of the central nervous system; autoimmune diseases, aquaporin 4.

Contact: Ekaterina Vinogradova; bhavamkali@gmail.com

For reference: Vinogradova ES, Panova AP, Bulanov NM, et al. Systemic lupus erythematosus with the development of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) is a rare combination of autoimmune diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(4):89–95.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-89-95

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Особенности клинических проявлений и подходы к диагностике ОНМ

Оптический неврит	Поперечный миелит
Симптомы	
Потеря зрения: — частичная/полная — одно-/двусторонняя	Симметричные двигательные (пара-/тетрапарезы) + чувствительные + сфинктерные нарушения
Болевой синдром в области орбит	Симптом Лермитта (ощущение удара током при сгибании шеи)
Позитивные зрительные феномены (мерцающие огни, пятна или линии)	Корешковая боль, пароксизмальные тонические мышечные спазмы
Диагностика	
Определение NMO-IgG — повышение титра	
Офтальмоскопия: — ступеванность, отек, бледность дисков зрительных нервов	МРТ спинного мозга: — миелит (чаще в грудном (до 80%) и шейном отделе спинного мозга) — протяженность очага — более чем на три позвоночных сегмента (в острую фазу)
Исследование полей зрения: — квадрантная, триквадрантная или битемпоральная гемиянопсия — периферические скотомы — утрата цветовосприимчивости	Анализ цереброспинальной жидкости: — плеоцитоз (>50 клеток в 1 мм ³) — наличие моноцитов, лимфоцитов, у 1/3 больных — нейтрофилы, эозинофилы — повышение уровня белка (в 45–75% случаев)
Оптическая когерентная томография: — истончение ретинальных волокон	
Зрительные вызванные потенциалы: — замедление проведения (вплоть до полного отсутствия ответа)	
МРТ головного мозга и глазных орбит с контрастным усилением: — отек зрительного нерва и накопление им контрастного вещества (в острую фазу)	

Оптиконевромиелит (ОНМ), или болезнь (синдром) Девика, — аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее заболевание, основными проявлениями которого являются поперечный миелит (чаще на уровне грудных, реже — шейных сегментов спинного мозга) и поражение зрительного нерва. В 1894 г. E. Devic и его ученик F. Gault сообщили о 45-летней женщине, у которой развилось недержание мочи, нижняя параплегия и слепота. Смерть пациентки наступила через 3 нед после появления первых симптомов. На основании клинических проявлений и данных аутопсии (очаги демиелинизации зрительных нервов и в спинном мозге) ими впервые был предложен термин «оптиконевромиелит» [1].

ОНМ редко встречается в популяции европеоидов — его распространенность составляет 1–4,4 на 100 тыс. [2]. Средний возраст дебюта ОНМ при рецидивирующем типе течения составляет 35–40 лет. Женщины заболевают в 4–9 раз чаще мужчин [2, 3].

В течение длительного времени обсуждался вопрос о том, является ли ОНМ самостоятельным заболеванием или особой формой других демиелинизирующих заболеваний, таких как рассеянный склероз. Сегодня доказано, что отличительный признак ОНМ — наличие антител к аквапориному 4 (NeuroMyelitis Optica — Immunoglobulin G, NMO-IgG), описанное V.A. Lennon и соавт. [4] в 2004 г. Аквапорин 4 — один из основных водных транспортеров в ЦНС, преимущественно располагающийся в мембране астроцитов, которые участвуют в формировании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Этиология ОНМ окончательно не установлена. В качестве пускового фактора обсуждаются инфекции, вызванные вирусами эпидемического паротита, Эпштейна–Барр и варицелла–зостер. В основе патогенеза ОНМ лежит выработка аутоантител NMO-IgG, связывающихся с аквапорином 4. В результате происходит нарушение механизмов транспорта воды, развивается воспалительная реакция, обусловленная активацией системы комплемента, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 17, ИЛ 8 и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, а также инфильтрацией периваскулярного пространства нейтрофилами, эозинофилами и макрофагами [5]. Формирующиеся гиперплазия и гиалиноз стенок капилляров приводят к повреждению ГЭБ, некрозу астроцитов, олигодендроцитов и нейронов, образованию очагов демиелинизации и специфических полостей в сером и белом веществе спинного мозга, а также поражению зрительного нерва. Ряд морфологических изменений (периваскулярное отложение иммуноглобулинов, компонентов системы комплемента и клеточные инфильтраты) при ОНМ напоминает картину аутоиммунного воспаления при васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани, что позволяет предполагать сходство их патогенетических механизмов [6]. В пользу аутоиммунной природы заболевания также свидетельствует выявление у больных ОНМ высокой концентрации интерферона (ИФН) I типа (ИФН α/β) в сыворотке крови и повышенной активности индуцированных ИФН β ответов в мононуклеарах периферической крови, что наблюдается и при

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

системной красной волчанке (СКВ), в то время как при рассеянном склерозе эти показатели остаются крайне низкими. Эти данные, в свою очередь, объясняют неэффективность и опасность для пациентов с ОНМ (особенно в сочетании с СКВ) интерферонотерапии, часто применяемой при рассеянном склерозе [7, 8].

Классическая клиническая картина ОНМ обусловлена сочетанием неврита зрительного нерва и продольно-распространенного поперечного миелита (см. таблицу), которые могут возникать как одновременно, так и с интервалами в месяцы и годы [2–3, 6, 9–10]. Поражение спинного мозга при ОНМ обычно представлено полным поперечным миелитом с быстрым развитием симптомов в течение нескольких дней или даже часов. В 80% случаев процесс локализуется в грудном отделе. В отличие от рассеянного склероза симптомы миелита при ОНМ симметричны и характеризуются сочетанием грубых двигательных, чувствительных и сфинктерных нарушений (задержка/недержание мочи, кала). При распространении патологического очага на продолговатый мозг возможно появление непрекращающейся икоты, тошноты и рвоты, а при вовлечении ствола мозга — головокружения, потери слуха, боли в области лица и слабости мышц лица [9].

Методы диагностики оптического неврита и миелита при ОНМ представлены в таблице. Среди инструментальных методов исследования наиболее значимым является магнитно-резонансная томография (МРТ) спинного мозга, которая позволяет визуализировать непрерывный очаг поражения, распространяющийся более чем на три позвоночных сегмента в острую фазу миелита. У пациентов с оптическим невритом в рамках болезни Девика при осмотре глазного дна чаще наблюдается нормальная картина, реже — небольшой отек, «стушеванность», бледность дисков зрительных нервов, что может затруднять раннюю диагностику заболевания. Наиболее информативным методом диагностики оптического неврита и динамической оценки тяжести его течения является оптическая когерентная томография, которая демонстрирует истончение ретинальных волокон, нарастающее при рецидивирующем течении заболевания. При этом обычно более выражена тяжесть поражения носового квадранта, чем височного.

МРТ головного мозга при ОНМ позволяет выявить очаги демиелинизации (до 84% случаев), чаще в области ствола головного мозга, гипоталамуса, III и IV желудочков — зон, в которых экспрессия аквапорина 4 наиболее высока. В большинстве случаев очаговое поражение головного мозга при ОНМ не проявляется клинически [10].

В настоящее время ведущую роль в диагностике ОНМ играет обнаружение специфического биомаркера — NMO-IgG, характеризующегося высокой чувствительностью (75%) и специфичностью (85–99%). Внедрение этого метода в клиническую практику позволяет проводить дифференциальный диагноз с другими демиелинизирующими заболеваниями. Титры NMO-IgG коррелируют с активностью заболевания и распространенностью поражения ЦНС по данным МРТ. Концентрация антител снижается при иммуносупрессивной терапии [6, 10].

Общепринятый стандарт терапии ОНМ не разработан, а существующие рекомендации по лечению основаны на эмпирическом опыте и результатах небольших открытых клинических исследований. Для лечения впервые диагно-

стированного ОНМ и обострений заболевания применяют глюкокортикоиды (ГК) в режиме пульс-терапии с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон, иногда в сочетании с плазмаферезом. Иммуномодулирующая терапия, активно применяемая у больных рассеянным склерозом, при ОНМ неэффективна и, напротив, может провоцировать обострение [7]. Для поддерживающего лечения ОНМ используют сочетание преднизолона и азатиоприна. При высокой активности заболевания может быть назначен ритуксимаб. При недостаточной эффективности или непереносимости перечисленных препаратов в качестве препаратов второй линии применяют циклофосфамид, микофенолата мофетил, митоксантрон, внутривенный иммуноглобулин. Учитывая аутоиммунный характер заболевания, представляется перспективным применение при ОНМ генно-инженерных биологических препаратов — тоцилизумаба (антител к рецепторам ИЛ 6), экулизумаба (антител к компоненту C5 системы комплемента), аквапорумаба (рекомбинантных непатогенных антител к аквапорину 4, конкурентно препятствующих связыванию NMO-IgG с аквапорином 4) [11, 12].

Особую сложность в клинической практике представляет поражение ЦНС с клиническими признаками ОНМ и выявлением NMO-IgG при системных ревматических заболеваниях. Признаки ОНМ и выявление NMO-IgG описаны при СКВ, болезни Шёгрена, системной склеродермии, васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, целиакии, миастении и аутоиммунном тиреоидите [5, 8, 10]. Для описания подобных ситуаций рядом авторов был предложен термин «оптикомиелит-ассоциированные расстройства или синдромы». При этом остается открытым вопрос о трактовке этого синдрома как проявления основного заболевания или как самостоятельной нозологии. Во втором случае следует предполагать наличие у пациента двух одновременно развивающихся аутоиммунных процессов. В пользу этой гипотезы свидетельствует то, что наиболее часто среди всех аутоиммунных заболеваний ОНМ встречается при аутоиммунном тиреоидите, целиакии и миастении — заболеваниях, для которых нехарактерно поражение ЦНС. В то же время при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) ОНМ наблюдается значительно чаще, чем рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания ЦНС. У больных ОНМ, помимо NMO-IgG, часто выявляются другие аутоантитела (антиядерные антитела, антитела к экстрагируемому ядерному антигену, тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе и пр.) в отсутствие клинических признаков и достаточных критериев для диагностики системного ревматического заболевания. Обсуждаются общие генетические факторы, предрасполагающие к нарушениям гуморального иммунитета и развитию аутоиммунных реакций, и общие патогенетические механизмы при ОНМ и СЗСТ. Эта гипотеза подтверждается выявлением при ОНМ аллельных вариантов генов, присутствующих при других аутоиммунных заболеваниях: генов главного комплекса гистосовместимости (HLA), гена тирозинфосфатазы — *PTPN22* (встречается при ревматоидном артрите, СКВ, болезни Крона, сахарном диабете 1-го типа), гена рецептора ИЛ23 (выявляется при болезни Крона, СКВ, псориазе), гена сигнального каскада фактора некроза опухоли α (ФНО α) — *TNFAIP3* (обнаруживается при ревматоидном артрите, СКВ, псориазе и болезни

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Больная, 28 лет	2014				2015		2016	
	VIII	XI	I	IV	VIII	XII	III	XII
Одышка	37,2 °C			37,1 °C	37,5 °C		36,6 °C	
Суставной синдром								
Головная боль, нарушение памяти								
Потеря зрения				OS полная	OD частичная			
Нарушение тазовых функций								
СОЭ, мм/ч, СРБ	64/3,5 N	55/4 N			N		N	
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	2,3	2,6					3,2	
Иммунология	АТ к ДНК +	РФ+ АТ к ДНК ++			АТ к аквапину 4 +++		АТ к ДНК + СЗ, С4	
Инструментальные методы	Плеврит, перикардит	МРТ: очаговое поражение ГМ и СМ					МРТ ГМ: положительная динамика очагов	
Диагноз	Пневмония? МБТ?	РА?	Энцефалит?		СКВ		СКВ, оптикомиелит	
Терапия	Антибиотики широкого спектра	МТ, мг/нед 10	ПЗ 500 мг №3		ПЗ 3,0 г + ЦФА 1,0 г Плазмаферез №3		Азатиоприн, мг/сут 150	
		ПЗ, мг/сут 10	20		30		15	

Анамнез больной К. с СКВ и двусторонним ОНМ (синдромом Девика).

N — норма; АТ — антитела; ГМ — головной мозг, СМ — спинной мозг; МБТ — микобактерии туберкулеза; РА — ревматоидный артрит; МТ — метотрексат; ПЗ — преднизолон; ЦФА — циклофосфамид

Крона). Кроме того, предполагается, что развитие системного воспаления с появлением циркулирующих иммунных комплексов и активацией системы комплемента при аутоиммунных заболеваниях может приводить к повреждению ГЭБ и проникновению NMO-IgG в ЦНС с развитием клинических проявлений ОНМ [8, 10].

Выявление NMO-IgG при характерной клинической картине ОНМ у пациента с ревматическим заболеванием позволяет диагностировать синдром Девика и требует более активного иммуносупрессивного лечения и наблюдения у ревматолога, офтальмолога и невролога. При возникновении ОНМ на фоне системных ревматических заболеваний рекомендуется избегать назначения ингибиторов ФНОα (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) в связи с описанными в литературе случаями развития при их применении демиелинизирующего поражения ЦНС [5, 8].

Приводим собственное клиническое наблюдение случая СКВ с развитием ОНМ (синдрома Девика; см. рисунок).

Пациентка К., 28 лет, не работает (домохозяйка). В 2013 г. стала отмечать появление одышки, периодически — повышение температуры тела до субфебрильных значений. При рентгенографии органов грудной клетки был выявлен инфильтрат в нижней доле левого легкого. Антибиотикотера-

пия препаратами широкого спектра была неэффективна. Пациентка была обследована в противотуберкулезном диспансере г. Хабаровска: результаты диаскинтеста, полимеразной цепной реакции бронхоальвеолярного лаважа и бактериологического исследования на микобактерии были отрицательными. Несмотря на это, на протяжении 2013–2014 гг. проводилась противотуберкулезная терапия, не оказавшая значимого влияния на состояние больной.

В августе 2014 г. появилась боль в левой половине грудной клетки, при обследовании выявлены лейкопения до $2,3 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение уровня маркеров острофазового ответа (СОЭ 52–64 мм/ч, СРБ 3,5 нормы), впервые обнаружены антитела к нативной ДНК в диагностически значимом титре, признаки левостороннего плеврита, перикардита. В ноябре 2014 г. присоединились головная боль, ограничение подвижности и боль в шейном отделе позвоночника, боль в мышцах плечевого пояса, боль и припухлость мелких суставов кистей. В январе 2015 г. сохранялись лейкопения до $2,6 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 55 мм/ч, уровня СРБ до 4 норм, антител к нативной ДНК (до 10 норм), выявлено повышение уровня ревматоидного фактора (РФ). Консультирована ревматологом, состояние расценено как серопозитивный ревматоидный артрит, в связи с чем была проведена пульс-терапия ГК,

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

назначен преднизолон 10 мг/сут, метотрексат 10 мг/нед с эффектом в виде купирования жалоб.

В феврале 2015 г. самостоятельно прекратила прием преднизолона и метотрексата, вскоре после этого возникли внезапное выпадение нижней половины поля зрения, а затем полная потеря зрения на левый глаз. Вновь стала беспокоить головная боль и боль в шейном отделе позвоночника. В марте 2015 г. проведена МРТ головного мозга, не выявившая органической патологии.

В конце марта 2015 г. заметила ухудшение памяти, затрудненное мочеиспускание. В апреле была госпитализирована в неврологическое отделение ГКБ г. Хабаровска с диагнозом энцефалопатии неясной этиологии. При осмотре отмечены нарушение сознания до степени заторможенности, неспособность выполнить координационные пробы, ригидность затылочных мышц, нарушение функции тазовых органов (задержка мочи). Повторно выполнена МРТ головного мозга: в белом веществе лобных, теменных, височных долей выявлены множественные очаги полигональной формы с нечеткими и неровными контурами, размерами 0,3–3,0 см, сливного характера, с измененным МР-сигналом (гиперинтенсивные в режиме T2 и LAIR, изо- и гипоинтенсивные в режиме T1). После введения контрастного препарата в левой лобной доле удалось визуализировать два супратенториальных очага, минимально накапливавших контрастное вещество по периферии. При МРТ шейного и поясничного отделов спинного мозга выявлены множественные интрамедуллярные зоны (протяженностью 5–13 мм) гиперинтенсивного сигнала. Выполнена люмбальная пункция, по данным анализа ликвора: цитоз — 12/мм³ (нейтрофилы 5%, лимфоциты 7%), общий белок — 0,8 г/л, глюкоза — 2,8 ммоль/л. Сохранились лейкопения, лимфопения, значительный моноцитоз. Выявленные изменения стали основанием для проведения развернутого диагностического поиска с целью исключения герпесвирусных инфекций ЦНС (IgM антитела к вирусу Эпштейна–Барр и Herpes simplex не обнаружены), антифосфолипидного синдрома (антитела к кардиолипинам не выявлены). Обсуждался диагноз энцефалита неуточненной этиологии. Проведена пульс-терапия ГК — преднизолон 1500 мг внутривенно (в/в) капельно с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 20 мг/сут с положительным эффектом в виде постепенного восстановления функции тазовых органов, улучшения памяти.

В августе 2015 г. после уменьшения дозы и последующей отмены преднизолона отметила снижение остроты зрения правого глаза, возобновление головной боли, снижение чувствительности нижних конечностей, боль и отек мелких суставов кистей рук. Обратилась к офтальмологу, который диагностировал нисходящую частичную атрофию зрительного нерва справа и полную атрофию зрительного нерва слева, миопию средней степени. Впервые рекомендовано исследование антител к аквапорину 4 (NMO-IgG), которые были выявлены в титре 1:320 (норма <1:10). С учетом особенностей анамнеза и клинической картины заболевания, иммунологических нарушений и данных МРТ головного и спинного мозга у пациентки были диагностированы СКВ, двусторонний ОНМ (синдром Девика). Учитывая высокую активность заболевания, выполнено три сеанса плазмафереза, проведена комбинированная пульс-терапия преднизолоном (суммарно 3000 мг в/в капельно) и циклофосфамидом (по 1000 мг в/в капельно ежемесячно), назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут. В результате активной иммуносупрессивной терапии удалось добиться улучшения остро-

ты зрения правого глаза, регресса головной боли, восстановления чувствительности нижних конечностей. По данным контрольной МРТ головного мозга в декабре 2015 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества и размера очагов. В марте 2016 г. доза преднизолона постепенно снижена до 15 мг/сут, произведена замена циклофосфамида на азатиоприн в дозе 150 мг/сут.

В декабре 2016 г. впервые госпитализирована в Клинику ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева с жалобами на снижение остроты зрения справа, периодически возникающую головную боль. При обследовании иммунологические показатели в пределах нормальных значений, при осмотре окулистом и неврологом, а также по данным МРТ головного мозга — положительная динамика, признаков прогрессирования поражения ЦНС не выявлено. Данные анамнеза (полисерозит, артрит мелких суставов кистей рук, демиелинизирующее очаговое поражение головного и спинного мозга), лабораторные показатели (лейкопения, гипоккомплементемия, выявление антител к нативной ДНК в высоких титрах), положительная динамика состояния под влиянием проводимой иммуносупрессивной терапии указывали на диагноз СКВ (по диагностическим критериям, предложенным группой экспертов Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) в 2012 г. [13] — 4 клинических и 2 иммунологических критерия). С учетом крайне тяжелого поражения ЦНС, приведшего к полной потере зрения слева и снижению остроты зрения справа, и неблагоприятного прогноза было рекомендовано продолжить поддерживающую иммуносупрессивную терапию азатиоприном в дозе 150 мг/сут с постепенным, на 1,25 мг в месяц, снижением дозы преднизолона до 10 мг/сут. В связи с ремиттирующим течением заболевания и развитием полиорганного поражения пациентке рекомендовано продолжить наблюдение у ревматолога, офтальмолога и невролога с периодическим определением уровня NMO-IgG, проведением контрольной МРТ головного и спинного мозга в динамике.

Обсуждение. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие СКВ с тяжелым мультифокальным поражением ЦНС, клинически соответствующим ОНМ. Дебют ОНМ у больной развился после отмены иммуносупрессивной терапии и характеризовался односторонним оптическим невритом с быстрым, в течение 2 мес, присоединением миелита и поражением второго глаза. Несмотря на наличие типичных для ОНМ симптомов, иммунологических нарушений и МРТ-картины, остается открытым вопрос, является ОНМ в данном случае самостоятельным заболеванием или проявлением СКВ? Согласно современным диагностическим критериям ОНМ [14], наличие системных заболеваний не позволяет рассматривать ОНМ как самостоятельное состояние (болезнь Девика). В пользу гипотезы о вторичном характере поражения ЦНС свидетельствуют параллельное развитие у больной обострений ОНМ и СКВ (с формированием артрита, лейкопении, гипоккомплементемии) и односторонние изменения уровня специфических для этих заболеваний иммунологических маркеров.

По данным ретроспективных наблюдений, частота развития поперечного миелита при СКВ достигает 2,3%, причем у половины пациентов в дальнейшем отмечается неврит зрительного нерва. Изолированный оптический неврит при СКВ встречается примерно в 0,5% случаев. Частота иммунологически подтвержденного синдрома Девика при СКВ достигает 0,9%, в то время как различные варианты пораже-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ния ЦНС при СКВ отмечаются в 18,6–25% случаев [15, 16]. Симптомы ОНМ могут развиваться как в дебюте СКВ, так и через месяцы или годы после начала заболевания (как правило, в течение первых 5 лет), уже на фоне проводимой терапии. Обычно поражение ЦНС при ОНМ у пациентов с СКВ начинается с формирования миелита, который удается визуализировать при МРТ спинного мозга. В ряде случаев развитие ОНМ при СКВ сопровождается вовлечением головного мозга, что проявляется различной очаговой неврологической симптоматикой в зависимости от характера и локализации очагов поражения, которые можно оценить при МРТ. Следует отметить, что в большинстве описанных в литературе случаев рецидивы ОНМ совпадали по времени с обострением СКВ, как и регресс проявлений в результате проводимой иммуносупрессивной терапии, что наблюдалось и у нашей больной.

Повышенные титры NMO-IgG выявляются у 78–100% пациентов с СКВ и симптомами продольно распространенного поперечного миелита и/или оптического неврита. При этом у пациентов с СКВ и другими вариантами поражения ЦНС или без вовлечения ЦНС NMO-IgG отсутствуют [10, 17]. Кроме того, NMO-IgG были выявлены у 46% пациентов с продольно распространенным поперечным миелитом, который первоначально рассматривали в рамках иммунологически подтвержденного первичного или вторичного (при СКВ) антифосфолипидного синдрома, что в ряде случаев стало основанием для пересмотра диагноза. Рецидивирующее течение поперечного миелита наблюдается исключительно у пациентов со стойким повышением уровня NMO-IgG, что подтверждает значение их определения не только для диагностики, но и для оценки активности и прогноза заболевания [18]. Представленные данные позволяют рекомендовать исследование концентрации NMO-IgG у всех пациентов с СКВ при появлении изолированных признаков миелита или оптического неврита. Выявление повышенного уровня NMO-IgG позволяет прогнозировать развитие ОНМ и обсуждать усиление иммуносупрессивной терапии с ранним назначением плазмафереза, ритуксимаба и внутривенного иммуноглобулина с целью профилактики формирования тяжелого неврологического дефицита [15–17].

В исследовании К.Т. Kovacs и соавт. [19] было показано, что у части пациентов с СКВ повышенный уровень NMO-IgG можно обнаружить за несколько лет до появления первых симптомов ОНМ. В период обострения ОНМ у больных СКВ выявляли повышенные уровни антинуклеарных антител, антител к двуспиральной ДНК, антител к нуклеосомам и NMO-IgG. При этом отмечались достоверные корреляции между уровнями NMO-IgG и антител к нуклеосомам,

ИФН γ и степенью активации опосредованного им Th1-клеточного ответа. Последнее позволяет объяснить недостаточный эффект лечения и частую инвалидизацию пациентов с длительным течением ОНМ при СКВ в случае позднего назначения ритуксимаба, что может быть обусловлено формированием значительных нарушений в клеточном звене иммунитета [20].

Как правило, в качестве индукционной терапии у больных СКВ и ОНМ используются ГК и циклофосфамид в высоких дозах, в том числе в режиме пульс-терапии, с последующим переходом на пероральную поддерживающую терапию ГК и азатиоприном или микофенолата мофетиллом. В дебюте ОНМ, а также у пациентов с частыми обострениями и вовлечением головного мозга оправданно проведение плазмафереза, назначение внутривенного иммуноглобулина, ритуксимаба. Следует иметь в виду, что монотерапия ритуксимабом может быть недостаточно эффективной у пациентов с ОНМ при СКВ, а для адекватного контроля заболевания требуется одновременное применение цитостатических препаратов (метотрексат и др.) [20, 21]. В литературе описан случай развития ОНМ при СКВ, рефрактерного к пульс-терапии ГК, лечению внутривенным иммуноглобулином, микофенолата мофетиллом, такролимусом, ритуксимабом и циклофосфамидом перорально. Ответа удалось добиться только при внутривенном введении сверхвысоких доз циклофосфамида в режиме иммуноабляции (50 мг/кг/сут в течение 4 дней) [22]. В представленном нами наблюдении ремиссия заболевания наступила после достаточной агрессивной иммуносупрессивной терапии, включавшей три сеанса плазмафереза, ГК перорально и в режиме пульс-терапии в сочетании с ежемесячными внутривенными введениями циклофосфамида на протяжении 8 мес. Последующая замена циклофосфамида на азатиоприн и постепенное снижение дозы преднизолона позволили поддержать ремиссию заболевания.

Таким образом, специалистам, наблюдающим пациентов с СКВ, следует помнить о возможности развития ОНМ — редкого и прогностически неблагоприятного осложнения основного заболевания, а при подозрении на его возникновение включать в план обследования определение специфических аутоантител NMO-IgG, повышенный уровень которых имеет практическое значение для диагностики, оценки активности и прогноза заболевания. Только мультидисциплинарный подход с привлечением неврологов, офтальмологов, ревматологов и применение современных методов диагностики, а также раннее назначение адекватной иммуносупрессивной терапии позволяют предотвратить формирование необратимых повреждений ЦНС и инвалидизацию пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Devic E: Myelite subaiguë compliquée de nevrite optique. *Le Bulletin Medecale*. 1894; (8):1033–4.
2. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):1–16. doi: 10.1007/s00415-013-7169-7. Epub 2013 Nov 23.
3. Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Dec;82(12):1360–4. doi: 10.1136/jnnp-2011-300403. Epub 2011 Jun 10.
4. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004 Dec 11–17; 364(9451):2106–12.
5. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008 Jan; 65(1):78–83. doi: 10.1001/archneurol.2007.17.
6. O’Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic’s neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Apr;60(4):382–7.
7. Xuan F, Nicholas PR, Mounica Y, et al. Type I interferon signature is high in lupus and neuromyelitis optica but low in multiple

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- sclerosis. *J Neurol Sci.* 2012 Feb 15;313 (1–2):48–53. doi: 10.1016/j.jns.2011.09.032. Epub 2011 Oct 27.
8. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler.* 2012 Jan; 18(1):5–10. doi: 10.1177/1352458511431077. Epub 2011 Dec 6.
9. Asgari N, Skejoe HP, Lillevang ST, et al. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a populationbased, descriptive study. *BMC Neurol.* 2013 Apr 8;13:33. doi: 10.1186/1471-2377-13-33.
10. Симанив ТО, Воробьева АА, Смирнова НВ и др. Оптикомиелит и аквапорин-ассоциированные синдромы. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015;(2):31–7. [Simaniv TO, Vorob'eva AA, Smirnova NV, et al. Neuromyelitis Optica, and aquaporin-associated syndromes. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015; (2):31–7. (In Russ.)].
11. Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.* 2014 Sep;10(9): 493–506. doi: 10.1038/nrneurol.2014.141. Epub 2014 Aug 12.
12. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol.* 2013 Jun;12(6):554–62. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70076-0. Epub 2013 Apr 26.
13. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.* 2012; 64 (8): 2677–2686. doi: 10.1002/art.34473.
14. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):177–89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.
15. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, et al. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2000 Feb;59(2):120–4.
16. Maritsi D, Al-Obadi M, Melo-Gomes S, et al. Systemic Lupus Erythematosus complicated by Neuromyelitis Optica (Devic's Syndrome): case series from a single paediatric rheumatology centre. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2011;9(Suppl 1):241.
17. Wandinger KP, Stangel M, Witte T, et al. Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4): 1198–200. doi: 10.1002/art.27337.
18. Guerra H, Pittock SJ, Moder KG, et al. Frequency of aquaporin-4 immunoglobulin G in longitudinally extensive transverse myelitis with antiphospholipid antibodies. *Mayo Clin Proc.* 2018 Sep;93(9):1299–1304. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.02.006. Epub 2018 Apr 11.
19. Kovacs KT, Kalluri SR, Boza-Serrano A, et al. Change in autoantibody and cytokine responses during the evolution of neuromyelitis optica in patients with systemic lupus erythematosus: A preliminary study. *Mult Scler.* 2016 Aug;22(9):1192–201. doi: 10.1177/1352458515613165. Epub 2015 Oct 29.
20. Pellkofer H, Hohlfeld R, Kuempfel T. Thirty-one episodes of myelitis and optic neuritis in a woman with neuromyelitis optica and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 2010 Jun;67(6):779–80; author reply 780. doi: 10.1001/archneurol.2010.109.
21. Shidahara K, Hayashi K, Sada KE, et al. Refractory neuromyelitis optica spectrum disorder in systemic lupus erythematosus successfully treated with rituximab. *Lupus.* 2018 Jul;27(8):1374–1377. doi: 10.1177/0961203318760994. Epub 2018 Mar 2.
22. Mok CC, To CH, Mak A, et al. Immunoablative cyclophosphamide for refractory lupus-related neuromyelitis optica. *J Rheumatol.* 2008 Jan;35(1):172–4.

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.

Опыт применения метотрексата у пациента с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция

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 реальной клинической практике метотрексата (МТ) у пациента с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция, резистентного к терапии традиционными противовоспалительными препаратами (колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты, гидроксихлорохин). Продemonстрированы эффективность и возможность безопасного назначения МТ в дозе 20 мг/нед на протяжении года.

Ключевые слова: пирофосфатная артропатия; болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; хронический артрит; метотрексат; колхицин; гидроксихлорохин; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Екатерина Валериевна Ильиных; kater1104@yahoo.com

Для ссылки: Ильиных ЕВ, Елисеев МС. Опыт применения метотрексата у пациента с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Современная ревматология. 2019;13(4):96–98.

Experience with methotrexate in a patient with calcium pyrophosphate crystal deposition disease

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 using methotrexate (MTX) in real clinical practice in a patient with calcium pyrophosphate crystal deposition resistant to traditional anti-inflammatory drugs (colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and hydroxychloroquine). It demonstrates the efficiency and possibility of safely using MTX at a dose of 20 mg/week during a year.

Keywords: pyrophosphate arthropathy; calcium pyrophosphate crystal deposition disease; chronic arthritis; methotrexate; colchicine; hydroxychloroquine; nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Ekaterina Valerievna Ilyinkh; kater1104@yahoo.com

For reference: Ilyinykh EV, Eliseev MS. Experience with methotrexate in a patient with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*; 2019;13(4):96–98.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-96-98

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) является распространенной и иногда тяжелой артропатией, связанной с микрокристаллическим воспалением, которое обусловлено отложением кристаллов пирофосфата кальция в суставном хряще и периартикулярных тканях [1, 2]. Проявления БДПК могут варьироваться от бессимптомного хондрокальциноза до хронического артрита, приводящего к деструкции сустава [3, 4]. Эта патология чаще встречается у пожилых пациентов, после травмы сустава или занятий профессиональным спортом, при наличии таких факторов риска, как гиперпаратиреоз, гипомagneзия, гемохроматоз, но в большинстве случаев болезнь развивается без видимых причин [5, 6].

Известно, что ни одно из имеющихся в настоящее время лекарственных средств не предотвращает прогрессирования осаднения кристаллов пирофосфата кальция и постепенного ухудшения состояния суставов [7]. Лечение БДПК симптоматическое, применяются схемы, разработанные для купирования артрита при подагре и терапии остеоартрита. Используются в основном нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин, гидроксихлоро-

хин [8, 9]. Однако в ряде случаев такая терапия неэффективна при артрите. В настоящее время накапливаются данные о возможности применения метотрексата (МТ) у пациентов с хроническим артритом при БДПК, но результаты этих работ противоречивы [10–13].

Приводим случай успешного использования МТ у пациента с БДПК, ранее получавшего без достаточного эффекта НПВП, колхицин и гидроксихлорохин.

Пациент С., 68 лет, страдает от боли в суставах с 57-летнего возраста: в 2009 г. без видимой причины развился артрит правого коленного сустава и спонтанно регрессировал в течение недели. В дальнейшем артрит рецидивировал 1 раз в год, купировался самостоятельно или на фоне лечения НПВП в течение 1–2 сут.

С мая 2018 г. — стойкий артрит коленных суставов, эффект от приема НПВП в максимальных дозах (нимесулид 200 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут) отсутствовал. Дважды после эвакуации синовиальной жидкости (в обоих случаях не менее 30 мл из полости каждого коленного сустава) вводился внутрисуставно бетаметазон, что также не привело к клиническому улучшению — сохранялись жалобы на боль в колен-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

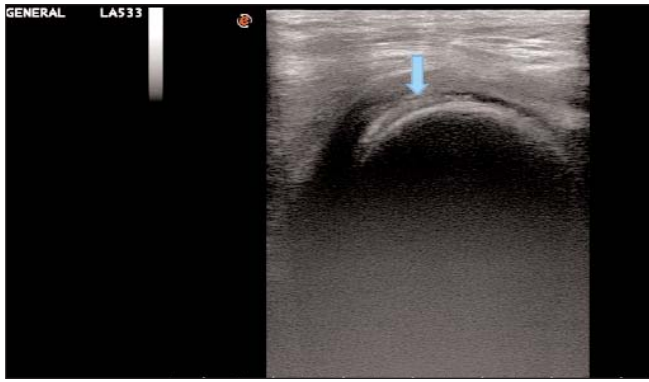


Рис. 1. УЗИ коленных суставов¹: «пунктирная» линия в толще хряща (признак хондрокальциноза, стрелка)

ных суставах, их припухлость и ограничение движений. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 80 мм. Проводилась физиотерапия (фонофорез, криотерапия), что вызывало усиление боли.

С июля 2018 г. пациент наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где была проведена диагностическая пункция коленного сустава, методом поляризационной микроскопии в синовиальной жидкости обнаружены кристаллы пирофосфата кальция. УЗИ коленных суставов продемонстрировало наличие характерных признаков БДПК в виде «пунктирной» линии в толще хряща, кальцификации менисков (рис. 1). При рентгенографии коленных суставов выявлены признаки остеоартрита, хондрокальциноза (рис. 2). Установлен диагноз БДПК, назначен гидроксихлорохин 400 мг/сут, который больной принимал на протяжении 30 дней. На фоне данной терапии развился артрит левого коленного сустава, стойкий артрит правого коленного сустава; препарат был отменен в связи с неэффективностью. Назначен колхицин 1 мг/сут, при использовании которого интенсивность боли по ВАШ снизилась с 80 до 65 мм, однако сохранялись отек и скованность в правом коленном суставе, боль в левом коленном суставе, в связи с чем в сентябре 2018 г. пациент повторно госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

При осмотре: масса тела — 57 кг, рост — 170 см, индекс массы тела — 19,72 кг/м². Резкая болезненность при пальпации, припухлость коленных суставов (больше правого), ограничение сгибания в них. Болезненность при пальпации правого лучезапястного сустава, I плюснефаланговых суставов. Число болезненных суставов (ЧБС) — 5, число припухших суставов (ЧПС) — 2, интенсивность боли по ВАШ — 75 мм. артериальное давление — 125/85 мм рт. ст. По данным лабораторных тестов, сывороточные уровни паратгормона, магния, фосфора, кальция, трансаминаз, креатинина соответствовали норме. Учитывая неэффективность терапии НПВП, плаквенилом и колхицином, внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, а также наличие хронического артрита, было решено начать терапию метотрексатом (МТ). На фоне применения МТ в дозе 15 мг/нед подкожно состояние пациента улучшилось уже через 2 нед. ЧБС уменьшилось до 2, ЧПС — до 1, боль по ВАШ — до 45 мм. Затем доза препарата была увеличена до 20 мг/нед. Через 3 мес после начала терапии артрит был полностью купиро-

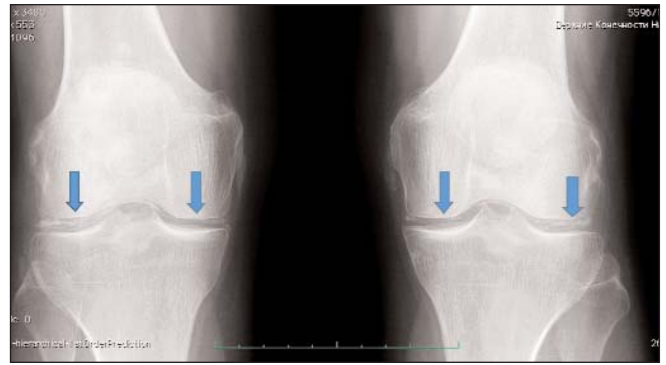


Рис. 2. Рентгенограмма коленных суставов в прямой проекции: признаки хондрокальциноза менисков (стрелки)

ван, при осмотре болезненные суставы отсутствовали. Интенсивность боли по ВАШ — 10 мм.

Пациент получает МТ в дозе 20 мг/нед на протяжении года. За время наблюдения был отмечен один эпизод артрита, который был купирован приемом НПВП (нимесулид 200 мг/сут в течение 7 дней). На протяжении всего периода лечения МТ уровень СРБ, глюкозы, холестерина, трансаминаз, печеночных ферментов, электролитов, показатели клинического анализа крови не выходили за пределы референсных значений.

Обсуждение. При выборе дальнейшей тактики ведения пациента мы основывались на данных о хорошем эффекте МТ, особенно у пациентов, у которых классические методы купирования артрита неэффективны или вызывают неблагоприятные реакции. В ряде исследований показано, что низкая доза МТ в некоторых случаях уменьшает выраженность хронического артрита, ЧПС и ЧБС [10, 11, 14]. Аналогичный результат был получен и у нашего пациента.

В нескольких работах продемонстрировано, что кристаллы пирофосфата кальция могут индуцировать активацию эндотелиальных клеток, фибробластов, синовиоцитов и хондроцитов, а также захват и дегрануляцию гранулоцитов, запуская каскад воспалительных процессов, с обильной продукцией цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1 ИЛ6 и ИЛ8, активных форм кислорода и катаболических ферментов, приводя к последующему повреждению гиалинового хряща, суставных поверхностей [15–17].

МТ — иммуносупрессивный препарат, являющийся «золотым стандартом» терапии таких воспалительных заболеваний суставов, как ревматоидный артрит (РА) и псориатический артрит. Предполагается, что в низких дозах (≤ 15 –25 мг/нед) МТ действует в первую очередь как противовоспалительное, а не как антипролиферативное средство [18]. Он является антагонистом фолиевой кислоты и обладает цитостатическим влиянием на клетки, подавляя синтез пурина и пиримидина. Противовоспалительное действие МТ связано также с высвобождением аденозина, что приводит к снижению синтеза ИЛ1, одного из наиболее мощных провоспалительных и катаболических цитокинов, и увеличивает синтез антагониста рецептора ИЛ1. Этот эффект может иметь значение и при купировании связанного с кристаллами пирофосфата кальция микрокристаллического воспаления [18, 19].

¹Исследование выполнено Севериновой М.В.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Кроме того, многочисленные исследования показали, что при РА МТ способен сдерживать прогрессирование структурных изменений [20]. Эти данные позволяют предположить, что применение МТ способствует замедлению прогрессирования деструктивных изменений при БДПК. Однако не все исследования демонстрируют исключительно положительные результаты терапии МТ у пациентов с БДПК [12, 13, 21]. Вероятно, эти различия могут быть обусловлены гетерогенностью пациентов с БДПК, в частности

особенностями иммунного воспаления, характерными для отдельных форм кристаллов пирофосфата, что требует дальнейшего изучения [22], а также использованием слишком низких доз препарата.

Таким образом, хотя эффективность МТ хорошо изучена при ряде воспалительных заболеваний суставов, для решения вопроса о показаниях к его применению при БДПК и возможностях такого лечения необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Johnson K, Terkeltaub R. Inorganic pyrophosphate (PPI) in pathologic calcification of articular cartilage (review). *Front Biosci*. 2005 Jan 1;10:988-97. Print 2005 Jan 1.
- Барскова ВГ. Диагностика болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатной артропатии). *Русский медицинский журнал*. 2012;(7):350-3. [Barskova VG. Diagnosis of calcium pyrophosphate crystal deposition disease (pyrophosphate arthropathy). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;(7):350-3. (In Russ.)].
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):563-70. doi: 10.1136/ard.2010.139105. Epub 2011 Jan 7.
- Tedeschi SK. Issues in CPPD Nomenclature and Classification. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Jul 25;21(9):49. doi: 10.1007/s11926-019-0847-4.
- Bencardino JT, Hassankhani A. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2003 Sep;7(3):175-85.
- Abhishek A, Doherty M. Update on calcium pyrophosphate deposition. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jul-Aug;34(4 Suppl 98):32-8. Epub 2016 Jul 22.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):571-5. doi: 10.1136/ard.2010.139360. Epub 2011 Jan 20.
- Alvarellos A, Spilberg I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol*. 1986 Aug;13(4):804-5.
- Владимиров СА, Елисеев МС. Современная стратегия лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):746-52. [Vladimirov SA, Eliseev MS. Current strategy in the treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):746-52. (In Russ.)].
- Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J, et al. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):688-92.
- Елисеев МС, Владимиров СА, Насонов ЕЛ. Применение метотреката у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):196-201. [Eliseev MS, Vladimirov SA, Nasonov EL. Use of methotrexate in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):196-201. (In Russ.)].
- Doan TH, Chevalier X, Leparc JM, et al. Premature enthusiasm for the use of methotrexate for refractory chondrocalcinosis: comment on the article by Chollet-Janin et al. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):2210-1. doi: 10.1002/art.23552.
- Finckh A, Mc Carthy GM, Madigan A, et al. Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Res Ther*. 2014 Oct 15;16(5):458. doi: 10.1186/s13075-014-0458-4.
- Andres M, Sivera F, Pascual E. Methotrexate is an option for patients with refractory calcium pyrophosphate crystal arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2012 Aug;18(5):234-6. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182611471.
- Cheung HS. Calcium crystal effects on the cells of the joint: implications for pathogenesis of disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2000 May;12(3):223-7.
- Dalbeth N, Haskard DO. Inflammation and tissue damage in crystal deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 May;17(3):314-8.
- Cheung HS. Biologic effects of calcium-containing crystals [review]. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 May;17(3):336-40.
- Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev*. 2005 Jun;57(2):163-72.
- Seitz M. Molecular and cellular effects of methotrexate [review]. *Curr Opin Rheumatol*. 1999 May;11(3):226-32.
- Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD, et al. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis: results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin [published erratum appears in *Arthritis Rheum* 1993; 36:1028]. *Arthritis Rheum*. 1993 May;36(5):613-9.
- Finckh A, Mc Carthy GM, Madigan A. Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Res Ther*. 2014 Oct 15;16(5):458. doi: 10.1186/s13075-014-0458-4.
- Campillo-Gimenez L, Renaudin F, Jalabert M, et al. Inflammatory Potential of Four Different Phases of Calcium Pyrophosphate Relies on NF- κ B Activation and MAPK Pathways. *Front Immunol*. 2018 Oct 9;9:2248. doi: 10.3389/fimmu.2018.02248.eCollection 2018.

Поступила 1.09.2019

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.

Вакцинация против желтой лихорадки при ревматических заболеваниях

Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В.

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

Желтая лихорадка (ЖЛ) — облигатное трансмиссивное природно-очаговое инфекционное заболевание, характеризующееся полиорганным поражением и высокой летальностью. Интенсификация международных связей и туристических потоков, в том числе в эндемичные по ЖЛ регионы, в последние годы существенно повысила значение вакцинопрофилактики данной инфекции у больных с иммунологическими нарушениями, в том числе с ревматическими заболеваниями (РЗ), получающих иммуносупрессивную терапию. В связи с этим представляют большой интерес недавно опубликованные рекомендации экспертов Бразильского общества ревматологов, посвященные эффективности и безопасности иммунизации против ЖЛ у пациентов с хроническими иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями (включая РЗ). Основные положения этих рекомендаций представлены в настоящей публикации.

Ключевые слова: желтая лихорадка; вакцинация; ревматические заболевания.

Контакты: Белов Борис Сергеевич; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Вакцинация против желтой лихорадки при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2019;13(4):99–103.

Vaccination against yellow fever in rheumatic diseases

Belov B.S., Tarasova G.M., Muravyeva N.V.

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

Yellow fever (YF) is an obligate, transmissible, feral herd infectious disease characterized by multiple organ dysfunction and high mortality rates. The intensification of international relations and tourist flows, including those to the YF endemic areas in recent years has substantially increased the value of vaccination against this infection in patients on immunosuppressive therapy for immunological disorders, including rheumatic diseases (RDs). In this connection, the recently published guidelines by the experts of the Brazilian Society of Rheumatology on the efficiency and safety of immunization against YL in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases (including RDs) are of great interest. The main provisions of these guidelines are presented in this paper.

Keywords: yellow fever; vaccination; rheumatic diseases.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Tarasova GM, Muravyeva NV. Vaccination against yellow fever in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(4):99–103.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-99-103

В современной ревматологии коморбидные инфекции (КИ) вносят существенный вклад в морбидность и летальность, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани. Однако многочисленные проблемы, связанные с КИ в ревматологии и иных разделах клинической медицины, нельзя решить только применением доступных антиинфекционных препаратов.

Одним из самых эффективных методов профилактики инфекций и наиболее важным достижением медицины XX в. является вакцинация. Многочисленные данные, накопленные в настоящее время, свидетельствуют об отсутствии какого-либо значимого негативного влияния вакцинации на течение основного ревматического заболевания (РЗ). Эксперты Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR), Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) [1–3], а также других национальных медицинских ревматологических ас-

социаций настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию инактивированными вакцинами против гриппа и пневмококковой инфекции всем больным, страдающим аутоиммунными воспалительными РЗ и получающим иммуносупрессивную терапию, вследствие высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. В то же время вопросы, касающиеся применения живых вакцин, предупреждающих развитие серьезных, угрожающих жизни инфекций у больных РЗ, практически не разработаны. Одной из таких инфекций является желтая лихорадка (ЖЛ).

Желтая лихорадка

ЖЛ — облигатное трансмиссивное природно-очаговое инфекционное заболевание, возбудитель которого передается человеку кровососущими комарами. Болезнь характеризуется лихорадкой, выраженной интоксикацией, геморрагическим синдромом, поражением нервной, сердечно-сосудистой систем, печени и почек. Летальность среди гос-

питализированных больных достигает 40–50%, при эпидемиях — до 80%. Этиотропных препаратов для лечения не существует, используется в основном симптоматическая терапия.

В связи с этим вакцинопрофилактика ЖЛ рассматривается как жизненно важное противоинфекционное мероприятие, которое должно быть проведено у детей с 9-месячного возраста и у взрослых (среди которых могут быть больные РЗ), выезжающих за рубеж в эндемичные по ЖЛ регионы (в командировку, путешествие или по иным причинам). При этом посещение (или проезд транзитом с остановкой) ряда стран, представленных в *Приложении*, возможно лишь при наличии международного свидетельства о вакцинации против ЖЛ.

Вакцина против желтой лихорадки

Отечественная вакцина против ЖЛ (ВЖЛ) представляет собой лиофилизированную вирус-содержащую суспензию ткани куриных SPF-эмбрионов (свободные от специфической патогенной микрофлоры), зараженных аттенуированным штаммом «17Д» вируса ЖЛ. Вакцина стимулирует выработку иммунитета к вирусу ЖЛ на 10–15 лет.

После введения вакцины могут развиваться местные и общие реакции. Местные реакции (гиперемия, отек, диаметром не более 2,5 см, болезненность в месте инъекции) появляются через 12–24 ч и исчезают спустя 2–3 сут после иммунизации. В редких случаях наблюдается уплотнение подкожной клетчатки, сопровождающееся зудом, болевыми ощущениями и увеличением регионарных лимфатических узлов.

Общая реакция может отмечаться между 4-м и 10-м днем после прививки в виде озноба, повышения температуры тела до 38°C, недомогания, головокружения, головной боли. Длительность общей реакции не превышает 3 сут.

Серьезные нежелательные явления (СНЯ), связанные с ВЖЛ, встречаются крайне редко. По данным J.E. Staples и соавт. [4], по состоянию на февраль 2017 г. в мире зарегистрировано по меньшей мере 100 случаев СНЯ. Их частота составляет в США 0,3 случая, в Бразилии — 0,04 случая, в Аргентине — 0,6 случая на 100 тыс. вакцинаций. Основные СНЯ представлены так называемыми висцеротропными и нейротропными болезнями — острыми поствакцинальными нарушениями функций различных органов и систем организма, которые обычно развиваются через 2–4 нед после вакцинации и варьируются от легких мультисистемных проявлений до тяжелой полиорганной недостаточности с летальностью около 50% [5]. Показано, что частота ВЖЛ-ассоциированных висцеротропных нарушений у пожилых лиц значительно превышает таковую у детей [6].

Имеющиеся на сегодняшний день немногочисленные данные свидетельствуют о достаточной иммуногенности и безопасности ВЖЛ у больных с хроническими иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями (ХИОВЗ). Так, первичная или вторичная вакцинация ВЖЛ индуцировала протективный серологический ответ у большинства (94%) больных ревматоидным артритом (РА), получавших инфликсимаб [7], и у 100% взрослых пациентов с различными ХИОВЗ, находившихся на терапии глюкокортикоидами (ГК) в дозе 5–20 мг/сут в пересчете на преднизолон в среднем в те-

чение 10 мес [8]. В исследовании, включавшем 15 больных с различными ХИОВЗ (РА, псориаз, псориатический артрит, системная склеродермия и др.), получавших метотрексат (n=11), преднизолон (n=1), лефлуномид (n=1) и этанерцепт (n=2), титры поствакцинальных протективных антител к вирусу ЖЛ были сопоставимы с таковыми у здоровых лиц группы контроля [9]. В целом больные переносили вакцину хорошо, однако в работе S.Kerneis и соавт. [8] частота транзиторных локальных реакций в виде эритемы и легкой болезненности в месте инъекции была достаточно высокой (ОР 8,0; 95% ДИ 1,4–45,9). Авторы систематического обзора, посвященного анализу безопасности ВЖЛ у различных категорий пациентов, делают вывод, что наличие РА, псориатического артрита и других спондилоартритов, системной красной волчанки, по-видимому, не играет существенной роли в развитии нежелательных реакций, связанных с данной вакциной [10].

Интенсификация международных связей и туристических потоков, в том числе в эндемичные по ЖЛ регионы, в последние годы существенно повысила значение вакцинопрофилактики данной инфекции у больных с иммунологическими нарушениями, среди которых встречаются пациенты с РЗ, в том числе получающие иммуносупрессивную терапию. Учитывая чрезвычайную актуальность данной проблемы, представляют несомненный интерес недавно опубликованные рекомендации, посвященные эффективности и безопасности иммунизации против ЖЛ у больных с ХИОВЗ (включая РЗ), подготовленные бразильскими ревматологами с привлечением экспертов в области дерматологии, воспалительных заболеваний кишечника и вакцинопрофилактики. Ниже представлены основные положения этих рекомендаций.

Рекомендации по вакцинации больных с ХИОВЗ

Основные рекомендации бразильских экспертов по применению ВЖЛ у больных с ХИОВЗ [11].

1. ВЖЛ не следует назначать больным с ХИОВЗ при высокой степени иммуносупрессии¹. У пациентов с низкой степенью иммуносупрессии или отсутствием таковой рекомендуется индивидуальная оценка риска вакцинации. Эта оценка должна выполняться врачом, предпочтительно специалистом, курирующим больного.

2. ВЖЛ не следует назначать больным с ХИОВЗ на фоне высокой активности. У клинически стабильных больных или таковых с отсутствием активности основного заболевания противопоказаний для вакцинации нет. Риск вакцинации в этих случаях должен быть оценен индивидуально врачом, предпочтительно специалистом, курирующим больного.

3. ВЖЛ не следует назначать больным с ХИОВЗ, получающим высокие дозы ГК. Риск вакцинации у больных, получающих низкие дозы ГК, должен быть оценен индивидуально врачом, предпочтительно специалистом, который их курирует.

4. Ревакцинацию ВЖЛ не следует назначать больным с ХИОВЗ при высокой иммуносупрессии. В особых ситуациях, когда необходим бустер, риск вакцинации у больных с низкой степенью иммуносупрессии или отсутствием таковой оценивается индивидуально врачом, предпочтительно специалистом, курирующим этих пациентов.

¹См. табл. 1.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

5. В ситуациях риска, когда ВЖЛ показана, рекомендуется минимальный интервал в 4 нед между вакцинацией и началом/возобновлением иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии.

6. В ситуациях риска, когда ВЖЛ показана, рекомендуется минимальный интервал от момента приостановления приема препарата до вакцинации, который может варьироваться в зависимости от степени иммуносупрессии. Рекомендации по приостановке лечения должны быть даны специалистом в индивидуальном порядке.

7. При назначении ВЖЛ больному с ХИОВЗ рекомендуется избегать одновременного назначения других живых аттенуированных вакцин (корь-краснуха-паротит). При наличии показаний интервал между введением этих вакцин должен составлять 28 дней.

8. Противопоказания к применению ВЖЛ у лиц, находящихся в тесном контакте с больными с ослабленным иммунитетом, отсутствуют, поскольку передача вакцинного вируса без участия переносчика документально подтверждена только через грудное молоко, донорскую кровь и, возможно, при случайном контакте с биологическими жидкостями.

В соответствии с рекомендациями бразильских экспертов ВЖЛ не назначается больным с ХИОВЗ с высокой степенью иммуносупрессии (табл. 1), выраженной воспалительной активностью фоновой патологии, а также пациентам, получающим высокие дозы ГК.

Как следует из рекомендаций Консультативного комитета по иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) Центра по контролю за заболеваниями (Center for Disease Control and Prevention, CDC), бустерная доза вакцины назначается только особым группам больных (ВИЧ-инфицированные, реципиенты трансплантатов костного мозга), а также лицам, пребывающим в эндемичной зоне и получавшим ВЖЛ >10 лет назад [12]. Однако данные одной из последних работ, включавших 122 больных РА, свидетельствуют о том, что сочетанная терапия базисными противовоспалительными препаратами и ГИБП приводила, по данным реакции нейтрализации бляшкообразования, к преждевременной ингибиции поствакцинального иммунного ответа (т. е. в период от 5 до 9 лет) и снижению содержания CD8⁺ эффекторных Т-клеток памяти через 1–5 лет после применения ВЖЛ [13]. Полученные данные, вероятно, потребуют пересмотра подходов к бустерной вакцинации у больных с РЗ.

По данным большинства между-

Таблица 1. Степени иммуносупрессии, обусловленной препаратами для лечения ХИОВЗ [11]

Отсутствие иммуносупрессии

Клинически стабильные пациенты при следующих ситуациях:

- отсутствие лекарственной терапии
- применение только сульфасалазина, или гидроксихлорохина, или мезасалазина, или ацитретина
- применение ГК местно, в ингаляциях, пери- или внутрисуставно

Низкая степень иммуносупрессии

Применение следующих лекарственных схем:

- метотрексат в дозе ≤0,4 мг/кг/нед или ≤20 мг/нед
- лефлуномид в дозе ≤20 мг/сут*
- ГК в дозе ≤20 мг/сут (или 2 мг/кг/сут для больных с массой тела <10 кг) в пересчете на преднизолон

Высокая степень иммуносупрессии

Применение следующих лекарственных схем:

- ГК в дозе >20 мг/сут (или >2 мг/кг/сут для больных с массой тела <10 кг) в пересчете на преднизолон в течение ≥14 сут
- пульс-терапия метилпреднизолоном
- иммуносупрессоры: микофенолата мофетил или микофенолат натрия, циклоспорин, циклофосфамид, такролимус, азатиоприн
- ингибиторы Янус-киназ (тофацитиниб)
- ГИБП

*Поскольку риск иммунизации больных, получающих лефлуномид, не изучен, перед вакцинацией рекомендуется проведение процедуры «отмывки»: холестирамин 8 г 3 раза в день или активированный уголь 50 г 4 раза в день в течение 11 дней; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

народных и национальных рекомендаций, интервал от момента иммунизации живыми вакцинами до начала или возобновления иммуносупрессивной терапии должен составлять не менее 4 нед с учетом длительности постиммунизационной виремии. Для решения вопроса о продолжительности минимального интервала от момента приостановления приема препарата до вакцинации необходимо принимать во внимание степень иммуносупрессии, а также особенности фармакокинетики лекарственного средства, которое получает пациент (табл. 2).

В связи с отсутствием феномена интерференции, т. е. взаимного подавления иммунного ответа, инактивированные вакцины могут быть назначены независимо от времени

Таблица 2. Рекомендуемый минимальный интервал между отменой препарата и применением ВЖЛ у больных с ХИОВЗ [11]

Препарат, схема применения	Интервал
Преднизолон >20 мг/сут или пульс-терапия метилпреднизолоном	Как минимум 1 мес
Гидроксихлорохин, сульфасалазин, ацитретин, метотрексат ≤20 мг/нед, лефлуномид 20 мг/день*	Без интервала
Метотрексат >20 мг/нед	Как минимум 1 мес
Азатиоприн, микофенолата мофетил или микофенолат натрия, циклоспорин, такролимус, циклофосфамид	Как минимум 3 мес
Тофацитиниб	Как минимум 2 мес
Антицитокиновые препараты и ингибиторы костимуляции	4–5 периодов полувыведения
Анти-В-клеточные препараты	6–12 мес

*См. примечание к табл. 1.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

иммунизации ВЖЛ. Вместе с тем одновременное применение другой живой вакцины может ослабить эффект ВЖЛ. В рандомизированном исследовании J.R. Nascimento Silva и соавт. [14], в котором участвовали 1769 здоровых детей, изучали иммуногенность ВЖЛ, назначаемой одновременно (1-я группа) с другой живой аттенуированной комбинированной вирусной вакциной (корь-краснуха-паротит) или с 30-дневным интервалом (2-я группа). У испытуемых 2-й группы выявлены более высокие показатели сероконверсии по отношению к вирусам краснухи (97%), ЖЛ (87%) и паротита (71%) при сопоставлении с 1-й группой (90; 70 и 61% соответственно). Средние геометрические титры антител к вирусам краснухи и ЖЛ во 2-й группе втрое превышали таковые в 1-й группе. Для подтверждения этих результатов необходимы дополнительные исследования, однако на сегодняшний день признано целесообразным соблюдение 4-недельного интервала между введением указанных вакцин.

Здоровые и иммунокомпетентные лица, проживающие вместе с пациентами, страдающими иммунологическими расстройствами, могут и должны (при наличии показаний) получать живые вакцины, включая рекомендуемые для пу-

тешественников (ЖЛ, брюшной тиф). Согласно данным CDC, на сегодняшний день нет сведений о том, что у ВЖЛ-вакцинированных лиц вирус может активно элиминироваться с продуктами экскреции [15]. Циркуляция вакцинального вируса ЖЛ, даже при определении его в моче вакцинированных индивидов, никоим образом не связана с этим путем передачи [16]. Однако имеется теоретический риск трансмиссии вируса ЖЛ через препараты крови. Поэтому ВЖЛ-иммунизированным лицам разрешается сдавать кровь только через 2–4 нед после вакцинации [17]. В апреле 2009 г. впервые был констатирован факт заражения вакцинальным вирусом ЖЛ через грудное молоко [18]. Поэтому беременность и кормление грудью являются противопоказаниями для назначения ВЖЛ, за исключением периодов эпидемических вспышек, когда вероятность инфицирования крайне высока.

Завершая рекомендации, их авторы выразили надежду, что данный документ будет способствовать более активному внедрению ВЖЛ в клиническую практику (включая ревматологических больных) и ее адекватному назначению с учетом безопасности и достаточной иммуногенности.

Приложение

Перечень стран:

а) требующих международное свидетельство о вакцинации против ЖЛ:

Бенин, Буркина Фасо, Габон, Гана, Заир, Камерун, Конго, Кот-д'Ивуар, Либерия, Мавритания, Мали, Нигер, Руанда, Сан-Томе и Принсипи, Того, Французская Гвиана, Центральноафриканская Республика;

б) эндемичных по ЖЛ или имеющих эндемичные по этой инфекции зоны, при въезде в которые (или проезде транзитом с остановкой) рекомендуется иметь международное свидетельство о вакцинации против ЖЛ:

— страны Южной Америки: *Венесуэла, Боливия, Бразилия, Гайана, Колумбия, Панама, Суринам, Эквадор;*

— страны Африки: *Ангола, Бурунди, Гамбия, Гвинея, Гвинея-Бисау, Замбия, Кения, Нигерия, Сенегал, Сомали, Судан, Сьерра-Леоне, Танзания, Уганда, Экваториальная Гвинея, Эфиопия, Чад.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug 14. pii: annrheumdis-2019-215882. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. [Epub ahead of print]
2. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan; 68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6.
3. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):e44-100. doi: 10.1093/cid/cit684. Epub 2013 Dec 4.
4. Staples JE, Monath TP, Gershman MD, Barrett ADT. Yellow fever vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. *Plotkin's vaccines*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. P. 1191-1265.
5. Whittembury A, Ramirez G, Hernandez H, et al. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. *Vaccine*. 2009 Oct 9;27(43):5974-81. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.07.082.
6. World Health Organization. Vaccine safety basics, module 2: types of vaccine and adverse reactions. <http://vaccine-safety-training.org/overview-and-outcomes-2.html>.
7. Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Manguera C, et al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):896-8. doi: 10.1002/acr.20045
8. Kerneis S, Launay O, Ancelle T, et al. Safety and immunogenicity of yellow fever 17D vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: an observational cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Sep; 65(9):1522-8. doi: 10.1002/acr.22021.
9. Wieten RW, Jonker EF, Pieren DK, et al. Comparison of the PRNT and an immune fluorescence assay in yellow fever vaccines receiving immunosuppressive medication. *Vaccine*. 2016 Mar 4;34(10):1247-51. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.01.037.
10. Porudominsky R, Gotuzzo EH. Yellow fever vaccine and risk of developing serious adverse events: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica*. 2018 Jun 5;42:e75. doi: 10.26633/RPSP.2018.75.

11. Pileggi GS, Da Mota LMH, Kakehasi AM, et al. Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Rheumatol*. 2019 Apr 29;59(1):17. doi: 10.1186/s42358-019-0056-x.
12. Gershman MD, Staples JE. Yellow fever. <https://cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/yellow-fever.htm>.
13. Ferreira CC, Campi-Azevedo AC, Peruhype-Magalhaes V, et al. Impact of synthetic and biological immunomodulatory therapy on the duration of 17DD yellow fever vaccine-induced immunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Mar 14; 21(1):75. doi: 10.1186/s13075-019-1854-6.
14. Nascimento Silva JR, Camacho LA, Siqueira MM, et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*. 2011 Aug 26; 29(37):6327-34. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.05.019/
15. Staples JE, Bocchini JA Jr, Rubin L, et al. Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 Jun 19;64(23):647-50.
16. Domingo C, Yactayo S, Agbenu E, et al. Detection of yellow fever 17D genome in urine. *J Clin Microbiol*. 2011 Feb;49(2):760-2. doi: 10.1128/JCM.01775-10.
17. CDC. Transfusion-related transmission of yellow fever vaccine virus-California, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010 Jan 22;59(2):34-7.
18. CDC. Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding — Brazil, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010 Feb 12;59(5):130-2.

Поступила 27.08.2019

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.

Костно-мышечные потери у больных анкилозирующим спондилитом

Раскина Т.А., Григорьева И.И., Малышенко О.С.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия
650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Анкилозирующий спондилит (АС) — одно из наиболее распространенных аутовоспалительных заболеваний, приводящих к ранней утрате трудоспособности больных и высокому уровню преждевременной смертности. Наряду со снижением минеральной плотности кости для больных АС характерно и уменьшение мышечной массы — саркопения. Костно-мышечные потери, обусловленные хроническим иммунным воспалением и ограничением физического функционирования, значительно ухудшают прогноз и обуславливают высокий риск падений и переломов у больных АС.

В обзоре рассмотрены патогенетические механизмы взаимосвязи АС и саркопии и основные подходы к лечению дегенеративных изменений мышечной ткани у больных АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; саркопения; остеопороз.

Контакты: Татьяна Алексеевна Раскина; rassib@mail.ru

Для ссылки: Раскина ТА, Григорьева ИИ, Малышенко ОС. Костно-мышечные потери у больных анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2019;13(4):104–109.

Musculoskeletal losses in patients with ankylosing spondylitis

Raskina T.A., Grigorieva I.I., Malyschenko O.S.

*Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia
22A, Voroshilov St., Kemerovo 650056*

Ankylosing spondylitis (AS) is one of the most common autoinflammatory diseases that lead to early disability and high premature mortality rates. Along with lower bone mineral density, patients with AS are characterized by muscle mass decrease, such as sarcopenia. Musculoskeletal losses due to chronic immune inflammation and limited physical functioning significantly worsen prognosis and result in an increased risk of falls and fractures in patients with AS.

The review considers the pathogenetic mechanisms of the relationship between AS and sarcopenia and the main approaches to treating degenerative changes in muscle tissue in patients with AS.

Keywords: ankylosing spondylitis, sarcopenia; osteoporosis.

Contact: Tatiana Alekseevna Raskina; rassib@mail.ru

For reference: Raskina TA, Grigorieva II, Malyschenko OS. Musculoskeletal losses in patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):104–109.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-104-109

Определение саркопии и критерии ее диагностики разрабатывались под эгидой трех сообществ — Европейской рабочей группы по саркопии у пожилых людей (The European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWG-SOP), Европейского общества по клиническому питанию и обмену веществ (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, Special Interest Groups, ESPEN-SIGs) и Международной рабочей группы по саркопии (The International Working Group on Sarcopenia, IWGS). В 2010 г. на основе консенсусного решения членов EWG-SOP было принято рабочее определение саркопии: «синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей скелетной мышечной массы и силы, который приводит к повышению риска развития таких неблагоприятных событий, как смерть и снижение качества жизни» [1, 2]. Вместе с тем многие вопросы, касающиеся методов диагностики, пороговых значений для отдельных показателей саркопии, лечебных и превентивных вмешательств оставались открытыми. В 2018 г. на конференции British Geriatrics Society

Autumn Meeting был представлен обновленный документ, содержащий новое определение и критерии диагностики саркопии. В соответствии с этим документом под термином «саркопения» понимают «синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей массы и силы скелетных мышц, сопровождающийся высоким риском неблагоприятных исходов, таких как физическая нетрудоспособность, низкое качество жизни и смерть» [3].

Согласно консенсусу 2010 г., который широко используется в клинической практике, диагноз саркопии устанавливается при наличии сниженной мышечной массы в сочетании по крайней мере с одним из двух критериев — низкой мышечной силой и/или нарушением мышечной функции. При наличии всех трех критериев говорят о тяжелой степени саркопии, а при наличии изолированного снижения мышечной массы — о пресаркопии.

Для определения количественных и качественных характеристик мышечной ткани используются следующие инструментальные методы диагностики: двухэнергетическая

рентгеновская абсорбциометрия (DXA) в режиме «все тело», биоимпедансный анализ композиционного состава тела, компьютерная и магнитно-резонансная томографии (КТ и МРТ), являющиеся «золотым стандартом» диагностики саркопении, а также УЗИ мышц. Важным преимуществом КТ и МРТ является возможность оценивать качественные характеристики мышечной ткани (например, степень жировой инфильтрации). Использование УЗИ мышечной ткани не является общепринятым методом, однако может оказаться полезным для обследования лежачих больных [4].

При DXA саркопению диагностируют на основании подсчета индекса аппендикулярной тощей массы (ИАТМ), который определяется по соотношению суммарной тощей массы верхних и нижних конечностей (в кг) к росту (в м²). Значения ИАТМ $\leq 7,26$ кг/м² у мужчин и $\leq 5,45$ кг/м² у женщин указывают на наличие саркопении. Для оценки мышечной массы при помощи мультиспиральной КТ определяют общую площадь (в см²) поясничных мышц аксиального среза на уровне L_{III}. Отношение полученного показателя площади скелетной мускулатуры к квадрату показателя роста пациента — это скелетно-мышечный индекс L_{III} (СМИ). Пороговым значением СМИ, ниже которого состояние расценивается как саркопения, считают 52,4 см²/м² для мужчин и 38,5 см²/м² для женщин [3, 4].

Наиболее доступным и дешевым методом оценки мышечной силы является кистевая динамометрия. Показано, что данный показатель имеет сильную корреляционную связь с силой мышц нижних конечностей и площадью поперечного сечения мышц голени, определенной по данным КТ [5]. Доступность метода позволяет рекомендовать его для повседневного использования в рутинной практике.

Физическое функционирование является многомерным параметром, определяющим не только объективно измеренные показатели физической работоспособности, но и состояние центральной и периферической нервной системы (способность поддерживать равновесие). Наиболее полную характеристику физического функционирования можно получить, используя краткую батарею тестов физического функционирования (Short Physical Performance Battery, SPPB), включающую измерение времени, затраченного на прохождение расстояния в 4 м, пятикратное вставание со стула и возможность больного удерживать равновесие в течение 10 с.

Определение количественных и качественных характеристик мышечной ткани в большей степени используется в клинических исследованиях и ограничено — в рутинной практике. Это обусловило необходимость создания универсальных скрининговых методов для упрощения диагностики саркопении практикующими клиницистами, в связи с чем в 2018 г. была проведена ревизия критериев EWGSOP. Обновленный набор диагностических критериев EWGSOP2 схематично разделен на четыре этапа: Find-Assess-Confirm-Severity (FACS) [3]. На первом этапе экспертами EWGSOP рекомендуется выявление случаев заболевания. В качестве скрининга предложен опросник SARC-F (sluggishness, assistance in walking, rise from a chair, climb stairs, falls), состоящий из 5 пунктов. Ответы основаны на восприятии пациентом своих ограничений в мышечной силе, скорости ходьбы и подъеме со стула и по лестнице, оценке нарушений равновесия (случаи падений). Диагностически значимым счита-

ется результат ≥ 4 балла. Обновленная дефиниция саркопении EWGSOP2 предполагает использование показателей измерения мышечной силы как ведущего параметра саркопении. Диагноз считается достоверным при наличии снижения мышечной силы в сочетании с одним из двух признаков: снижением количества или функции скелетной мускулатуры. Обнаружение всех трех критериев свидетельствует о тяжелой саркопении.

Механизмы развития саркопении активно изучаются, и уже ясно, что универсального патогенетического пути потери мышечной массы не существует. На сегодняшний день выделен ряд внешних и внутренних факторов, потенциально способных влиять на состояние поперечнополосатой мускулатуры. Среди внутренних факторов ведущую роль отводят возрастной нейромышечной дегенерации, снижению уровня анаболических гормонов, развитию хронического воспаления и оксидативного стресса. Среди внешних факторов наибольшее влияние на мышечную ткань оказывают дефицит потребления белков и углеводов с пищей, а также уменьшение физической активности вследствие наличия острых или хронических заболеваний. Роль внутренних факторов в развитии саркопении увеличивается с возрастом [6].

В настоящее время термин «саркопения» получил более широкое толкование и перестал рассматриваться как сугубо гериатрический синдром. В зависимости от причины выделяют первичную и вторичную саркопению. Саркопения считается первичной (или возраст-ассоциированной), если исключены другие ее причины, кроме старения организма. Вторичная саркопения обусловлена особенностями образа жизни, питания, а также часто является последствием острых и хронических заболеваний.

Недавние исследования продемонстрировали высокую распространенность данного феномена у пациентов с онкологическими заболеваниями (15–50%), печеночной недостаточностью (30–45%) и у больных в критическом состоянии, находящихся в отделениях интенсивной терапии (60–70%) [7, 8]. Было показано, что за 10 сут пребывания в реанимации больной теряет около 17% массы мышц бедра, а уже после 6 нед соблюдения постельного режима сила в нижних конечностях уменьшается на 20%. Величина потери мышечной массы прямо связана с развитием полиорганных нарушений. Так, при потере от 5 до 10% массы мышц отмечается нарушение работы одного внутреннего органа, от 10 до 20% — двух или трех органов, а свыше 20% — четырех органов и более [9]. Показатели массы и функции скелетных мышц являются важными в плане прогнозирования общей выживаемости больных с солидными опухолями, в том числе после операций. Концепция саркопении активно изучается при хронической сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, хронической почечной недостаточности [10–12].

В последнее десятилетие особое внимание исследователей привлекают вопросы взаимосвязи саркопении и ревматических заболеваний (РЗ). Развитие саркопении при РЗ связано с воспалительным стрессом, приводящим к дегенеративным изменениям скелетной мускулатуры. Кроме того, системное воспаление и воспаление в суставах ограничивает ежедневную двигательную активность больных. Исходя из этого, некоторые авторы предполагают наличие общих патогенетических механизмов между саркопенией и РЗ.

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, частым вовлечением в патологический процесс энтезисов (энтезит) и периферических суставов (артрит), а в ряде случаев глаз (увеит) и луковицы аорты (аортит) [13, 14].

В последнее десятилетие получены данные, достоверно свидетельствующие о высокой частоте саркопении у больных РЗ и, в частности, АС. Наиболее фундаментальным стало исследование М. Barone и соавт. [15], в которое было включено 168 пациентов с ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом (ПсА) и АС. Общая частота саркопении в исследуемой когорте составила 21% и была сопоставима у больных с различными РЗ. По данным других авторов, частота саркопении при АС колеблется от 20 до 62% [16–18].

Частота пресаркопении у больных РЗ также характеризуется высокой вариабельностью. Так, М. Barone и соавт. [15] показали, что в исследуемой когорте изолированное снижение мышечной массы определялось у 20,2% больных, при этом наиболее часто данный феномен регистрировался при АС — у 36,3% (при РА — у 10,5%, при ПсА — у 25,7%; $p=0,006$). В исследовании А. El Maghraoui и соавт. [17] у пациентов с АС была выявлена значимо большая частота пресаркопении — 50,4%.

При АС активно обсуждается взаимосвязь возраста и развития саркопении. Показано, что возраст старше 60 лет является независимым фактором риска развития саркопении при данном заболевании (ОШ 4,3; 95% ДИ 2,0–9,6; $p<0,001$) [15]. Авторы полагают, что полученные результаты могут быть обусловлены большей длительностью болезни, высокой частотой инвалидизации и низким уровнем физической активности у пожилых больных, а также активацией возрастных дегенеративных процессов в мышечной ткани. Механизмы возраст-ассоциированных изменений скелетной мускулатуры гетерогенны, и одним из наиболее изученных среди них является нейромышечная дегенерация. Так, результаты электромиографического исследования у пожилых больных свидетельствуют об уменьшении числа функционирующих моторных единиц в мышцах, при этом потери особенно велики в самых крупных и самых быстрых волокнах (II типа) [19].

В то же время имеются работы, в которых продемонстрирован аналогичный механизм дегенеративных изменений мышечной ткани у молодых больных АС. Так, в исследовании К. Roren Norden и соавт. [20], выполненном на относительно небольшой когорте пациентов с АС (включено 10 мужчин с АС в возрасте $39\pm 4,1$ года, контрольную группу составили 10 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту и уровню физической активности), были оценены композиционный состав тела, мышечная сила квадрицепса бедра и гистоморфологические параметры мышечной ткани. Показано, что при АС индекс аппендикулярной мышечной массы и сила четырехглавой мышцы бедра были значимо ниже по сравнению с контролем ($p=0,02$ и $p=0,03$ соответственно). При биопсии выявлено значительное уменьшение площади поперечного сечения мышечных волокон II типа ($p=0,04$), при этом размер волокон I типа у больных АС и здоровых лиц был сопоставим. В связи с

этим авторами выдвинута гипотеза о связи АС и саркопении через механизм дегенеративного поражения мышечной ткани за счет редукции мышечных волокон II типа независимо от возраста.

Справедливо полагать, что длительность заболевания может оказывать влияние на развитие саркопении, однако в исследовании SARCOSPA [18] были получены противоположные результаты: выявлено отсутствие связи между изменениями мышечной массы и продолжительностью АС. Это вызывает определенные вопросы, поскольку возможная связь между АС и саркопенией предполагает ухудшение показателей мышечной массы, силы и функции пропорционально длительности заболевания.

Некоторые авторы полагают, что саркопении при АС имеет гендерные различия и характерна в большей степени для мужчин. Так, в исследовании SARCOSPA [18] у мужчин с АС индекс мышечной массы был значимо ниже, чем в контроле ($7,65\pm 0,98$ против $8,25\pm 0,92$; $p=0,001$) и имел отрицательную корреляцию с активностью заболевания и функциональным статусом: $r=-0,536$ для BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и $r=-0,445$ для BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), при этом у женщин с АС указанные параметры были сопоставимы с аналогичными параметрами в контрольной группе. В работе G. Fitzgerald и соавт. [16] (включено 43 больных АС, 79% лиц мужского пола, средний возраст $50,8\pm 11,1$ года; средняя продолжительность заболевания $24\pm 11,7$ года) показана большая частота саркопении у мужчин по сравнению с женщинами (50% против 11%).

Поведенческие факторы, такие как статус питания и снижение физической активности, являются важными, но потенциально обратимыми причинами развития саркопении [6]. Уменьшение потребления пищи, в частности белка, является одним из самых значимых факторов развития саркопении [6]. В то же время М. Barone и соавт. [15] были получены неоднозначные результаты. Саркопении в изученной ими когорте встречалась в 21% случаев и не была связана с характером и статусом питания и уровнем потребления белка. Авторы полагают, что противоречивость результатов обусловлена исключением из исследования больных, страдающих синдромом мальнутриции. Данное предположение было подтверждено более высокой частотой выявления саркопении в других исследованиях, в которых данная категория больных не исключалась из статистического анализа. В одной из таких работ частота саркопении при АС составила 34,3% [17]. Высокая частота саркопении зарегистрирована и у больных РА, треть из которых имела нарушения нутритивного статуса [21].

Многие авторы полагают, что ограничение физической активности, обусловленное АС, может быть связано с уменьшением мышечной массы. Данное предположение остается дискуссионным. Так, G. Plasqui и соавт. [22], при сравнении 25 больных АС (15 мужчин, средний возраст 48 ± 11 лет) со здоровыми добровольцами не обнаружили различий в уровне ежедневной физической активности, связав полученные результаты с преимущественным поражением позвоночника у больных АС. Вместе с тем М. Barone и соавт. [15] показали, что имеющиеся ограничения в повседневной двигательной активности, вызванные АС, являются независимым фактором риска развития саркопении (ОШ 4,5; 95% ДИ 1,8–11,2; $p=0,001$).

Существует мнение, что хроническое воспаление, играющее ключевую роль в патогенезе РЗ, может приводить к дегенеративным изменениям в мышечной ткани, что обуславливает актуальность изучения взаимосвязи саркопении при РЗ и показателей активности системного воспаления.

Крупное observational исследование, в котором оценивали связь уровня СРБ и саркопении, было выполнено в 2018 г. в Южной Корее и включало 238 000 участников. Показано, что у пациентов с более высоким уровнем СРБ саркопения встречалась значимо чаще. Наиболее сильная связь между содержанием СРБ и саркопенией выявлена у женщин моложе 60 лет с избыточной массой тела [23]. Связь между увеличением концентрации СРБ и уменьшением мышечной силы была отмечена и в других исследованиях [15, 24, 25].

Необходимо отметить, что у больных РА также была обнаружена отрицательная корреляция между уровнем СРБ, СОЭ и снижением мышечной массы [26]. В то же время ассоциации между уменьшением мышечной массы и активностью заболевания, оцененной по DAS28, при РА не выявлено [27, 28]. В свою очередь, Н.Н. Дао и соавт. [29] обнаружили связь между увеличением частоты саркопенического ожирения и активностью заболевания у женщин с серопозитивным РА.

Имеются работы, в которых оценивалась взаимосвязь саркопении и активности заболевания у больных АС. Так, в исследовании SARCOSPA определена отрицательная корреляция между индексом мышечной массы и BASDAI у мужчин с АС ($r = -0,536$) [18]. При сравнении больных АС с сопоставимой группой контроля (включено 70 больных АС, 60% мужчин, средний возраст 42 ± 16 лет) обнаружено, что низкий индекс аппендикулярной мышечной массы и низкий индекс жировой массы имеют отрицательную корреляционную связь с активностью заболевания, оцененной по индексу ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, CPB) [30]. Исследование биоптатов мышечной ткани больных АС показало, что количество иммунокомпетентных клеток CD66 и CD68 на 100 мышечных волокон больше у пациентов, имеющих сниженную мышечную массу ($2,8 \pm 2,1$ против $1,7 \pm 0,9$ и $10,6 \pm 3,9$ против $7,9 \pm 1,8$ соответственно), по сравнению со здоровым контролем, хотя различия не достигли уровня значимости [20].

Активно обсуждаются проблемы лечения саркопении. В течение последних двух десятилетий был разработан ряд терапевтических стратегий. Почти все они предусматривают увеличение физической активности, в первую очередь аэробных нагрузок и упражнений на сопротивление, которые могут увеличить мышечную силу [2, 3, 31, 32]. Было показано, что коррекция питания также имеет решающее значение для пациентов, у которых в рационе отмечается низкое содержание белка [33]. Несколько исследований продемонстрировали эффективность сбалансированной высокопротеиновой диеты (до $1,5$ г/кг/сут) с дополнением основных аминокислот и витамина D [34, 35].

В настоящее время нет лекарственных средств, одобренных FDA (Food and Drug Administration), для лечения саркопении [36, 37]. Предприняты попытки применения тестостерона, эстрогена и заместительной терапии гормоном роста, но использование данных препаратов ограничено из-за возможного развития тяжелых побочных эффектов [31, 38]. Тем не менее лечение пожилых пациентов с

саркопенией инъекциями гормона роста не привело к статистически значимому увеличению мышечной силы. В то же время S. Giovannini и соавт. [39] продемонстрировали, что системное введение инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) увеличивает скорость восстановления функции скелетных мышц после острой травмы. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании, проведенном в Австралии и включавшем 69 пожилых мужчин с низким уровнем тестостерона, было установлено, что прием 80 мг перорального тестостерона каждые 12 ч в течение 12 мес приводит к увеличению аппендикулярной массы тела на 2% при одновременном уменьшении массы жировой ткани [40]. Аналогичная тенденция прослеживается и у женщин в постменопаузе. Существует положительная связь между снижением мышечной массы и уровнем эстрогенов [41]. Кроме того, эстроген может оказывать прямое анаболическое влияние на мышечное волокно, поскольку клеточные мембраны скелетных мышц содержат бета-эстрогеновые рецепторы [42]. Другие варианты лечения включают ингибиторы миостатина и рецепторов миостатина, растительные добавки и омега-3, однако эти терапевтические подходы не получили широкого распространения в клинической практике [34, 43].

М. Vagros и соавт. [44] изучили состояние скелетной мускулатуры (индекс массы тела, ИМТ; общая масса жировой ткани, общая обезжиренная масса и аппендикулярная обезжиренная масса тела методом DXA) у 30 пациентов с АС до и через 6, 12 и 24 мес терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α). Исходно саркопения была диагностирована у 16,6% больных. Через 24 мес терапии иФНО α были отмечены значительное снижение частоты саркопении с ее полным регрессом у всех пациентов (через 6 мес — у 13,3%; через 12 мес — у 6,6%; через 24 мес — у 0%; $p < 0,001$), а также увеличение ИМТ. Исследователи полагают, что положительное влияние иФНО α на мышечную массу и функциональное состояние пациентов, вероятно, связано с противовоспалительным эффектом данной терапии.

В последнее время большинство исследователей склонны выделять определенные фенотипы саркопении, поскольку в клинической практике часто встречается уменьшение мышечной массы в сочетании со снижением костной массы (саркоостеопороз или остеосаркопения), повышением жировой массы (саркопеническое ожирение) либо с тем и другим (остеосаркопеническое ожирение) [1].

Сочетание саркопении и остеопороза представляется опасным, так как вдвое увеличивает риск переломов и преждевременной смерти [1]. Установлены многочисленные эндокринные факторы, оказывающие воздействие одновременно на мышечную и костную ткань. На состояние данных тканей влияют эстрогены, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, инсулин, лептин и адипонектин, но решающая роль принадлежит витамину D, гормону роста, ИФР1 и тестостерону [43].

Доказано, что снижение обезжиренной массы ассоциировано с узкими костями и малой толщиной кортикального слоя кости, при этом увеличение мышечной силы приводит к усилению периостальной оппозиции путем стимулирующего воздействия на механорецепторы остеоцитов [45].

Проведено несколько исследований, в которых была изучена связь между саркопенией и остеопоротическими

ОБЗОРЫ

переломами. Японскими исследователями обнаружена высокая частота саркопении у пациентов с переломом шейки бедренной кости по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Это позволило авторам сделать вывод о том, что саркопения является независимым фактором риска перелома шейки бедренной кости [46].

Низкие показатели минеральной плотности кости, повышенный риск падений, ухудшение качества жизни, функциональных возможностей и, соответственно, рост летальности достоверно ассоциированы со снижением массы скелетных мышц и их функции [47].

Таким образом, саркопения и остеопороз при РЗ, в том числе при АС, — мультифакторные перекрестные синдромы, характеризующиеся снижением костной и мышечной массы, увеличением риска падений и переломов, ранней инвалидизацией и потерей трудоспособности. В настоящее время остается открытым ряд вопросов, касающихся изменений композиционного состава тела при АС. Работы, посвященные данной проблеме, немногочисленны и выполнены с использованием различных методик и диагностических подходов, что создает трудности при анализе их результатов и определяет актуальность дальнейших исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

- Шостак НА, Мурадянц АА, Кондрашов АА. Саркопения и перекрестные синдромы — значение в клинической практике. Клиницист. 2016;10(3):10-4. [Shostak NA, Muradyants, AA Kondrashov AA. Sarcopenia and cross-syndromes are important in clinical practice. *Klinitsist*. 2016;10(3):10-4. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-3-10-14>.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034. Epub 2010 Apr 13.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
- Roubenoff R. Sarcopenia effects on body composition and function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Nov;58(11):1012-7.
- Ling CH, Taekema D, de Craen AJ, et al. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus study. *CMAJ*. 2010 Mar 23;182(5):429-35. doi: 10.1503/cmaj.091278. Epub 2010 Feb 8.
- Лесняк ОМ. Остеопороз: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 с. [Lesnyak OM. *Osteoporoz: rukovodstvo dlya vrachei* [Osteoporosis: a guide for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 464 p.]
- Kizilarlanoglu MC, Kuyumcu ME, Yesil Y, Halil M. Sarcopenia in critically ill patients. *J Anesth*. 2016 Oct;30(5):884-90. doi: 10.1007/s00540-016-2211-4. Epub 2016 Jul 4.
- Peterson SJ, Braunschweig CA. Prevalence of Sarcopenia and Associated Outcomes in the Clinical Setting. *Nutr Clin Pract*. 2016 Feb;31(1):40-8. doi: 10.1177/0884533615622537. Epub 2015 Dec 24.
- Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013 Oct 16;310(15):1591-600.
- Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer*. 2016 Apr;57:58-67. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.030. Epub 2016 Feb 13.
- Collamati A, Marzetti E, Calvani R, et al. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *J Geriatr Cardiol*. 2016 Jul;13(7):615-24. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.004.
- Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and Physical Inactivity in Patients With Chronic Kidney Disease. *Nephrourol Mon*. 2016 Apr 26;8(3):e37443. doi: 10.5812/numonthly.37443. eCollection 2016 May.
- 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.]
- Эрдес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
- Barone M, Viggiani MT, Anelli MG, et al. Sarcopenia in Patients with Rheumatic Diseases: Prevalence and Associated Risk Factors. *J Clin Med*. 2018 Dec 1;7(12). pii: E504. doi: 10.3390/jcm7120504.
- Fitzgerald G, O'Shea F. High Prevalence of Sarcopenia in Axial Spondyloarthritis Cohort [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/highprevalence-of-sarcopenia-in-axial-spondyloarthritis-cohort/>
- El Maghraoui A, Ebo'o FB, Sadni S, et al. Is there a relation between pre-sarcopenia, sarcopenia, cachexia and osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis? *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Jul 11;17:268. doi: 10.1186/s12891-016-1155-z.
- Aguiar R, Sequeira J, Meirinhos T, et al. SARCOSPA — Sarcopenia in spondyloarthritis patients. *Acta Reumatol Port*. 2014 Oct-Dec;39(4):322-6.
- Korhonen MT, Cristea A, Alen M, et al. Aging, muscle fiber type, and contractile function in sprint-trained athletes. *J Appl Physiol (1985)*. 2006 Sep;101(3):906-17. Epub 2006 May 11.
- Roren Norden K, Dagfinrud H, Llavstad A, Raastad T. Reduced Appendicular Lean Body Mass, Muscle Strength, and Size of Type II Muscle Fibers in Patients with Spondyloarthritis versus Healthy Controls: A Cross-Sectional Study. *ScientificWorld-Journal*. 2016;2016:6507692. Epub 2016 Sep 8.
- Torii M, Hashimoto M, Hanai A, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019 Jul;29(4):589-595. doi: 10.1080/14397595.2018.1510565. Epub 2018 Sep 11.
- Plasqui G, Boonen A, Geusens P, et al. Physical activity and body composition in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jan;64(1):101-7. doi: 10.1002/acr.20566.
- Park CH, Do JG, Lee YT, et al. Sarcopenic obesity associated with high sensitivity C-reactive protein in age and sex comparison: a two-center study in South Korea. *BMJ Open*. 2018 Sep 19;8(9):e021232. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021232.
- Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002 May;57(5):M326-32.
- Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med*. 2006 Jun;119(6):526.e9-17.
- Engvall IL, Elkan AC, Tengstrand B, et al. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand J Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;37(5):321-8. doi: 10.1080/03009740802055984.
- Ceyhan Dogan S, Hizmetli S, Hayta E, et al. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol*. 2015 Jun;2(2):57-61. Epub 2015 Mar 31.
- Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun 15;59(6):807-15. doi: 10.1002/art.23719.
- Dao HH, Do QT, Sakamoto J. Abnormal

- body composition phenotypes in Vietnamese women with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jul;50(7):1250-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker004. Epub 2011 Feb 3.
30. Vodnizza SE, Visman IM, Denderen CJ, et al. FRI0461 Muscle wasting in male TNF- α blocker naïve ankylosing spondylitis patients: a comparison of gender differences in body composition with dual-energy X-ray absorptiometry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76:661.
31. Gupta S, Dhillon RJS, Hasni S. Sarcopenia: A Rheumatic Disease? *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Aug;44(3):393-404. doi: 10.1016/j.rdc.2018.03.001. Epub 2018 Jun 12.
32. Taaffe DR, Duret C, Wheeler S, Marcus R. Once-Weekly Resistance Exercise Improves Muscle Strength and Neuromuscular Performance in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 1999 Oct;47(10):1208-14.
33. Rondanelli M, Klersy C, Terracol G, et al. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am J Clin Nutr*. 2016 Mar;103(3):830-40. doi: 10.3945/ajcn.115.113357. Epub 2016 Feb 10.
34. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Katsanos CS, et al. Differential stimulation of muscle protein synthesis in elderly humans following isocaloric ingestion of amino acids or whey protein. *Exp Gerontol*. 2006 Feb;41(2):215-9. Epub 2005 Nov 23. doi: 10.1016/j.exger.2005.10.006.
35. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):537S-540S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.537S.
36. Dhillon RJ, Hasni S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2017 Feb;33(1):17-26. doi: 10.1016/j.cger.2016.08.002.
37. Cruz-Jentoft AJ. Sarcopenia: what should a pharmacist know? *Farm Hosp*. 2017 Jul 1;41(4):543-549. doi: 10.7399/fh.2017.41.4.10802.
38. Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Jan;51(1):101-15; discussion 115. doi:10.1034/j.1601-5215.2002.51018.x.
39. Giovannini S, Marzetti E, Borst SE, Leeuwenburgh C. Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. *Mech Ageing Dev*. 2008 Oct;129(10):593-601. doi: 10.1016/j.mad.2008.08.001. Epub 2008 Aug 13.
40. Wittert GA, Chapman IM, Haren MT, et al. Oral testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low-normal gonadal status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Jul;58(7):618-25.
41. Van Geel TA, Geusens PP, Winkens B, et al. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle mass, muscle strength and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*. 2009 Apr;160(4):681-7. doi: 10.1530/EJE-08-0702. Epub 2009 Jan 27.
42. Brown M. Skeletal muscle and bone: effect of sex steroids and aging. *Adv Physiol Educ*. 2008 Jun;32(2):120-6. doi: 10.1152/advan.90111.2008.
43. Kaji H. Interaction between Muscle and Bone. *J Bone Metab*. 2014 Feb;21(1):29-40. doi: 10.11005/jbm.2014.21.1.29. Epub 2014 Feb 28.
44. Barros M, Saad C, Takayama L, et al. THU0266 Sarcopenia reversal in ankylosing spondylitis (AS) under anti-tnf therapy: A 24-month longitudinal analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;71:244-5.
45. Orsatti FL, Nahas EA, Nahas-Neto J, et al. Low appendicular muscle mass is correlated with femoral neck bone mineral density loss in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Oct 7;12:225. doi: 10.1186/1471-2474-12-225.
46. Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, et al. High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. *Geriatr Gerontol Int*. 2013 Apr;13(2):413-20. doi: 10.1111/j.1447-0594.2012.00918.x. Epub 2012 Jul 23.
47. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2006 Jan;17(1):61-7. Epub 2005 Jul 2. doi: 10.1007/s00198-005-1900-x.

Поступила 25.08.2019

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.

Голимуаб в лечении внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита

Дёмина А.Б.

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

Внескелетные проявления (ВП) анкилозирующего спондилита (АС) могут возникать и протекать параллельно с воспалительными изменениями со стороны суставов и позвоночника и зачастую выходят на первый план в клинической картине АС, определяя его высокую активность и значимо ухудшая качество жизни пациентов. В ряде случаев ВП характеризуются недостаточным ответом на стандартную противовоспалительную терапию, которая применяется при боли в спине, артрите, энтезите, и возникает необходимость в назначении другого класса лекарственных средств.

В обзоре освещены результаты исследований эффективности голимуаба (ГЛМ) при лечении ВП у больных АС: увеита — GO-EASY Study и язвенного колита (ЯК) — PURSUIT-SC, PURSUIT-M. Анализ данных исследований показал высокую эффективность и безопасность ГЛМ в отношении уменьшения клинических проявлений АС и предотвращения обострений увеита и ЯК. Однако, несмотря на достигнутые успехи в лечении АС и его ВП, остается много нерешенных вопросов, в том числе касающихся разработки оптимальных схем лечения, что требует проведения более длительных наблюдательных исследований с большим размером выборок.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; внескелетные проявления; увеит; язвенный колит; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; голимуаб.

Контакты: Анастасия Борисовна Дёмина; deminaab@yandex.ru

Для ссылки: Дёмина А.Б. Голимуаб в лечении внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2019;13(4):110–115.

Golimumab in the treatment of extra-skeletal manifestations of ankylosing spondylitis

Demina A.B.

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

Extra-skeletal manifestations (EMs) of ankylosing spondylitis (AS) can occur and proceed in parallel with inflammatory changes in the joints and spine and often dominate in the clinical picture of AS, determining its high activity and significantly worsening the quality of life in patients. In a number of cases, EMs are characterized by an insufficient response to standard anti-inflammatory therapy for back pain, arthritis, and enthesitis; and there is a need to prescribe another class of drugs.

The review highlights the results of studies evaluating the efficacy of golimumab (GLM) in treating EMs in patients with AS: uveitis (GO-EASY Study) and ulcerative colitis (UC) (PURSUIT-SC, PURSUIT-M studies). Analysis of these studies have shown the high efficacy and safety of GLM in reducing the clinical manifestations of AS and in preventing the exacerbations of uveitis and UC. However, despite the successes achieved in treating AS and its EMs, there are many unresolved issues, including those related to the elaboration of optimal treatment regimens, which required longer observational studies with a large sample size.

Keywords: ankylosing spondylitis; extra-skeletal manifestations; uveitis; ulcerative colitis; tumor necrosis factor- α inhibitors; golimumab.

Contact: Anastasia Borisovna Demina; deminaab@yandex.ru

For reference: Demina A.B. Golimumab in the treatment of extra-skeletal manifestations of ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):110–115.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-110-115

Анкилозирующий спондилит (АС) — воспалительное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением аксиального скелета, суставов и энтезисов. Однако наряду с опорно-двигательным аппаратом в патологический процесс могут вовлекаться другие органы и системы, что принято называть внескелетными проявлениями (ВП) АС. ВП могут возникать и протекать параллельно с воспалительными изменениями со стороны суставов и позвоночника, но зачастую они выходят на первый план в клинической картине АС, определяя высокую активность заболевания и существенно ухудшая качество жизни пациентов. По данным разных авторов, в среднем в 40% случаев течение АС сопровож-

дается каким-либо ВП [1, 2]. Так, А.А. Годзенко и соавт. [2] почти у половины (48%) из 452 больных АС наблюдали различные ВП. Наиболее частым ВП был увеит, диагностированный у 140 (30%) пациентов, нарушение сердечной проводимости выявлено у 61 (13,5%), нефрит — у 16 (3,5%), воспалительные заболевания кишечника — ВЗК (язвенный колит — ЯК или болезнь Крона — БК) — также у 16 (3,5%), псориаз — у 17 (3,7%). Особенностью ВП в ряде случаев является недостаточный ответ на стандартную противовоспалительную терапию, которая применяется при боли в спине, артрите, энтезите, в связи с чем возникает необходимость усиления терапии и назначения другого класса лекарственных средств.

Уже практически два десятилетия в ревматологической практике используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), точно блокирующие основные провоспалительные цитокины. Фактор некроза опухоли α (ФНО α) — один из основных медиаторов, вызывающих воспаление и последующее повреждение тканей при АС. В России зарегистрировано пять препаратов для лечения АС, блокирующих ФНО α : инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП). Каждый из них эффективен в отношении основных проявлений АС. В настоящее время продолжается изучение влияния этих препаратов на ВП у больных с АС. Такие ВП, как увеит и ВЗК, осложняют течение АС, приводя к значимому ухудшению качества жизни и трудоспособности пациентов, а в ряде случаев и к инвалидизации.

Увеит — воспаление сосудистой оболочки глаза, наиболее распространенное ВП при АС. По данным разных авторов, частота увеита при этом заболевании составляет 20–40% [2–5]. Клинические проявления увеита — боль в пораженном глазу, покраснение, светобоязнь, снижение остроты зрения [6]. Увеит чаще всего бывает односторонним, однако могут поражаться одновременно оба глаза. Течение увеита при АС, как правило, носит рецидивирующий характер. По данным А.А. Годзенко и соавт. [2], в четверти случаев (24,3% — 34 из 140 больных) увеит протекал с частыми рецидивами: ≥ 3 обострения в год, иногда до 5–6 раз в год и > 10 эпизодов на протяжении болезни. Обострения увеита бывают затяжными и плохо поддаются локальной противовоспалительной терапии, что увеличивает риск тяжелых инвалидизирующих осложнений. Рецидивирующее течение увеита приблизительно у 20% больных приводит к развитию осложнений, а у 4% — к стойкому снижению остроты зрения [7–9]. По данным исследования, проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у 41 (29,3%) пациента были отмечены осложнения увеита, которые сопровождались нарушением зрительных функций: иридокорнеальные сращения (синехии), деструкция стекловидного тела, катаракта, постувеальная глаукома, макулопатия, лентовидная дегенерация роговицы, частичная атрофия зрительного нерва. Полная слепота на один глаз вследствие катаракты или атрофии зрительного нерва развилась у 7 (5%) пациентов [2]. Аналогичные данные приводят и другие авторы [9, 10].

При рецидивирующем и хроническом течении увеита традиционные схемы лечения, включающие локальное применение глюкокортикоидов (ГК) в виде инстилляций и инъекций в сочетании с мидриатиками, а также их системное использование, в том числе совместно с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и цитостатиками, малоэффективны для профилактики рецидивов и осложнений и нередко вызывают многочисленные неблагоприятные реакции [5, 11, 12].

Расширение терапевтических возможностей благодаря применению ингибиторов ФНО α (иФНО α) значительно улучшило контроль за течением и активностью АС [13]. Кроме того, в некоторых исследованиях была отмечена тенденция к уменьшению частоты обострений увеита на фоне терапии этими препаратами [14, 15]. Снижение числа эпизодов увеита изначально было показано при лечении моноклональными антителами, такими как ИНФ и АДА: с 51,8–21,4 эпизода на 100 пациентов/лет до 15,6–3,4 на 100 пациентов/лет [15–18]. В 2017 г. D. van der

Heijde и соавт. [19] представили результаты 4-летнего исследования эффективности и безопасности ЦЗП, в котором было продемонстрировано положительное влияние этого препарата на течение увеита.

Обсуждение действия ЭТЦ при увеите продолжается, поскольку в ряде исследований не выявлено уменьшения частоты этого ВП или, напротив, отмечался повышенный риск его возникновения [16, 17, 20, 21]. Актуальным остается вопрос о появлении первого эпизода увеита во время терапии иФНО α , особенно в случаях, когда другие проявления АС уменьшились или были купированы: действительно ли это парадоксальное влияние иФНО α или обычное течение АС с недостаточным ответом на терапию [22–25]?

ГЛМ одобрен для лечения АС в 2009 г., после публикации исследования III фазы GO-RAISE, в котором были показаны эффективность и безопасность этого препарата [26]. ГЛМ представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела, относящиеся к классу IgG1, связывающие растворимый и трансмембранный ФНО α [27]. Уже в первых сообщениях о применении ГЛМ при увеите отмечена его эффективность, но это было лишь несколько исследований с небольшим числом пациентов [28, 29]. В дальнейшем стали появляться публикации, в которых обсуждалось влияние иФНО α на течение увеита неинфекционного генеза, при этом эффективность ГЛМ рассматривалась в общей структуре этой группы препаратов [30]. В настоящее время одной из наиболее крупных работ, в которой изучалось непосредственно влияние ГЛМ на течение увеита у пациентов с достоверным диагнозом АС, является проспективное многоцентровое исследование эффективности ГЛМ в повседневной клинической практике с историческим контролем — GO-EASY Study, краткие итоги которого были представлены в качестве постерного доклада на EULAR в 2016 г. [31], а полные результаты с выводами опубликованы в 2019 г. Целью исследования была оценка частоты возникновения увеита у пациентов с АС за год до начала терапии ГЛМ и в течение 12 мес на фоне его применения. Второй целью стала оценка эффективности и безопасности терапии ГЛМ у пациентов с АС в повседневной клинической практике. Исследование проводилось в Амстердамском центре ревматологии и иммунологии и 9 крупных ревматологических клиниках в Нидерландах. В исследование было включено 93 пациента с достоверным диагнозом АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.). Критерием исключения было предшествующее применение ГЛМ в терапии основного заболевания, однако допускалось использование ранее другого иФНО α . Средний возраст пациентов составил 44 ± 13 лет, а средняя продолжительность болезни — 7 лет, больше половины больных (55%) были бионаивными.

Все пациенты получали ГЛМ в дозе 50 мг подкожно 1 раз в месяц в течение 12 мес. Визиты в центр осуществлялись через 1, 3, 6, 9 и 12 мес после начала лечения.

До начала терапии ГЛМ эпизоды увеита в анамнезе имели 27% пациентов. В течение года, предшествовавшего лечению ГЛМ, у 7 пациентов отмечено в общей сложности 10 эпизодов увеита. К началу лечения ГЛМ увеит диагностирован у 5 пациентов (у 4 — односторонний и у 1 — двусторонний), из них 4 ранее получали другие иФНО α . Во время терапии ГЛМ только у 2 пациентов были зафиксированы 2 новых эпизода увеита.

ОБЗОРЫ

Таблица 1. Характеристика заболевания до ($n=93$) и во время лечения ГЛМ

Параметр	До лечения	Через 12 мес лечения
BASMI	0,6 (0,2–1,0)	0,4 (0,2–0,8)
MASES	2 (0–4)	0 (0–2)*
≥1 припухший сустав	16 (17)	8 (9)
СРБ, мг/л	4 (2–11)	3 (1–4)*
СОЭ, мм/ч	10 (5–24)	5 (2–9)*
BASDAI	5,4 (3,8–6,5)	3,3 (1,5–5,1)*
BASFI	4,5 (2,6–6,0)	3,2 (0,8–5,5)*
ASDAS	3,1 (2,4–4,1)	1,9 (1,1–2,6)*
BAS-G по ЧРШ	6,5 (5,5–7,9)	4,3 (1,5–6,5)*
Боль по ЧРШ	5,8 (3,5–7,1)	2,5 (0,5–5,0)*
Оценка активности болезни пациентом по ЧРШ	7 (5–8)	3 (1–6)*
Оценка активности болезни врачом по ЧРШ	6 (4–7)	2 (1–3)*
ASQoL	9 (4–13)	4 (1–10)*
ASAS20		39 (49)*

Примечание. * – клинически значимые изменения ($p<0,01$) по сравнению с исходным уровнем; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BAS-G – Bath AS Global Score; ASQoL – Ankylosing Spondylitis Quality of Life; ASAS20 – комбинированный индекс Международной организации по оценке спондилоартрита, используется для определения эффективности терапии лекарственных средств в клинических исследованиях и рутинной клинической практике.

Клинический ответ на терапию ГЛМ выявлен уже через 3 мес лечения: в 41% случаев наблюдалось клинически значимое улучшение ($p<0,001$), а в 19% – значительное улучшение ($p<0,001$). Не выявлено значимого различия между HLA-B27-положительными и отрицательными пациентами. Ответ на лечение по ASAS20 (Ankylosing Spondylitis Assessment Study) получен у 36% больных через 3 мес ($p<0,001$) и у 49% в конце срока наблюдения – через 12 мес ($p<0,001$). Кроме того, статистически значимое улучшение констатировано после 12 мес наблюдения при оценке большинства других параметров активности болезни (табл. 1). Однако через 12 мес число пациентов, использующих НПВП или базисные противовоспалительные препараты, уменьшилось незначительно: соответственно с 76 до 72% и с 11 до 10%.

Переносимость терапии ГЛМ была хорошей, несмотря на то, что на фоне лечения у 80% пациентов было выявлено хотя бы одно неблагоприятное явление (НЯ), выраженность которого была незначительной. Среди НЯ зафиксированы инфекции средней степени выраженности и реакции в месте введения препарата. Только в 1 случае отмечено появление симптомов псориаза.

К серьезным нежелательным явлениям (СНЯ) были отнесены всего 12 событий у 7 пациентов, госпитализация потребовалась 5 больным. СНЯ включали инфекции (4 пациента), обострение ЯК, кровотечение из язвы толстой кишки, гиповолемический шок после кровотечения, рак пред-

стательной железы, целлюлит, бурсит, острый коронарный синдром и сердечную недостаточность. Летальных исходов не было. Прекратили лечение 17 (18%) из 93 пациентов: из-за отсутствия эффекта лечения – 8, вследствие НЯ – 5 и по причине некомплаентности – 4.

Таким образом, по мнению авторов, исследование GO-EASY Study позволило оценить частоту возникновения увеита у пациентов с АС во время лечения ГЛМ и продемонстрировало значительное снижение числа его эпизодов на фоне проводимой терапии.

В GO-EASY Study частота увеита оказалась несколько ниже, чем в предыдущих исследованиях (хотя и была сопоставимой: 11,1/100 пациентов/лет против 15,6/100 пациентов/лет) [15, 16, 18], возможно, из-за меньшего количества носителей В27-антигена, включенных в исследование. Тем не менее это исследование действительно продемонстрировало значительное снижение риска развития нового эпизода увеита во время лечения ГЛМ. Еще более важным оказалось то, что такое снижение было отмечено в группе пациентов, почти половина (45%) из которых имела меньшую вероятность ответа на лечение, так как уже получала другие ИФНОα [32, 33]. Более того, у пациентов, которые пере-

несли увеит в течение года перед началом терапии ГЛМ или были включены в исследование с клинической картиной увеита, во время лечения ГЛМ не отмечено ни одного его нового эпизода. Эти данные позволяют предположить, что ГЛМ может снижать риск возникновения увеита при АС.

Еще одним из наиболее тяжелых ВП являются ВЗК – ЯК и болезнь Крона (БК). ВЗК характеризуются рецидивирующим воспалением толстой кишки, степень и тяжесть которого могут варьироваться от легкого проктита до тотального поражения кишечника. Заболевание сопровождается спастической болью в животе, поносом с появлением примеси крови и слизи, похуданием, общим недомоганием. Хирургическое лечение (колэктомия) до сих пор остается неблагоприятным исходом для пациентов с тяжелым рецидивирующим течением ВЗК. По данным литературы, частота поражения кишечника у пациентов с АС составляет от 4 до 6,8% [2, 34]. Как и при увеите, так и при ВЗК на фоне АС на сегодняшний день нет достаточного количества работ, подтверждающих эффективность ГЛМ. В нескольких исследованиях эффективность ГЛМ рассматривалась в рамках всей группы ИФНОα [35, 36]. Однако в доклинических исследованиях было показано, что ГЛМ обладает более высокой связывающей способностью в отношении растворимого и трансмембранного ФНОα по сравнению с другими представителями данной группы препаратов, что затем было подтверждено в сравнительных клинических исследованиях, продемонстрировавших сходную эффективность

ОБЗОРЫ

Таблица 2. Анализ вторичных конечных точек на 6-й неделе исследования PURSUIT-SC

Показатель	Плацебо (n=251)	ГЛМ 200/100 мг (n=253)	ГЛМ 400/200 мг (n=253)
Клиническая ремиссия, n (%) p	16 (6,4)	45 (17,8) <0,0001	46 (17,9) <0,0001
Заживление слизистой, n (%) p	72 (28,7)	107 (42,3) 0,0014	116 (45,1) <0,0001
IBDQ (по сравнению с базовым визитом), n Среднее $\pm$ СО Me [25-й; 75-й перцентили] p	250 14,8 $\pm$ 31,25 11,0 [-3,0; 29,0]	252 27,0 $\pm$ 33,72 22,5 [0,5; 48,5] <0,0001	255 26,9 $\pm$ 34,28 21,0 [0,0; 50,0] <0,0001
Mayo score (по сравнению с базовым визитом) Среднее $\pm$ СО Me [25-й; 75-й перцентили] p	-1,6 $\pm$ 2,53 -1,0 [-3,0; 0,0]	-3,1 $\pm$ 2,90 -3,0 [-6,0; 0,0] <0,0001	-3,1 $\pm$ 2,95 -3,0 [-5,0; -1,0] <0,0001
Норма или отсутствие активности заболевания (эндоскопический счет = 0), n (%) p	10 (4,0)	21 (8,3) 0,0437	31 (12,1) 0,0008

Примечание. Статистическая значимость рассчитана при сравнении ГЛМ с плацебо. СО — стандартное отклонение; Me — медиана.

ГЛМ с ИНФ и его более выраженный клинический эффект при сопоставлении с АДА. На сегодняшний день ориентиром для оценки эффективности ГЛМ в лечение ВЗК у пациентов с АС может служить многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PURSUIT, состоявшее из двух фаз — PURSUIT-SC и PURSUIT-M [37–39].

Исследование PURSUIT-SC включало этапы определения дозы (фаза 2) и подтверждения дозы (фаза 3). На этих этапах в исследование было включено 1356 пациентов с гистологически подтвержденным ЯК. Все включенные в исследование пациенты ранее не получали иФНО α . Около трети пациентов продолжили лечение ГК в сочетании с 6-меркаптопурином или азатиоприном. В рамках фазы 2 в группу плацебо было рандомизировано 169 пациентов, которые также получили ГЛМ на неделях 0 и 2 в режимах: 100/50, 200/100, 400/200 мг. В дальнейшем, после анализа фармакокинетики, эффективности и безопасности, для исследования фазы 3 были отобраны режимы дозирования 400/200 и 200/100 мг (774 пациента). В рамках фазы 3 к 6-й неделе исследования был получен статистически значимый уровень клинического ответа (достигнута первичная конечная точка) у пациентов, леченных ГЛМ (оба режима дозирования: 400/200 и 200/100 — 54,9% и 51,0% соответственно) по сравнению с плацебо (30,3%). Такие же результаты получены и для вторичных конечных точек: клинической ремиссии, заживления слизистой оболочки, динамики показателей качества жизни по данным специфического опросника для больных ВЗК IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), оценки тяжести ЯК (Mayo score; табл. 2). Как видно из табл. 2, значимых различий в эффективности между индуцирующими дозами ГЛМ 400/200 и 200/100 мг не было.

На следующем этапе исследования (PURSUIT-M) все пациенты предыдущей фазы, ответившие на индукционную терапию ГЛМ (n=464), были рандомизированы для получения плацебо, 50 или 100 мг ГЛМ каждые 4 нед в течение 52 нед. Клинический ответ был достигнут у 47% пациентов группы ГЛМ 50 мг и у 49,7% пациентов группы ГЛМ 100 мг по сравнению с 31,2% участников группы плацебо. К 54-й неделе исследования у 27,8% пациентов группы ГЛМ 100 мг

констатирована клиническая ремиссия и у 42,4% больных отмечалось заживление (восстановление) слизистой оболочки кишечника, в отличие от группы плацебо (15,6 и 26,6% пациентов соответственно) или группы ГЛМ 50 мг (23,2 и 41,7% пациентов соответственно).

Также в рамках исследования был проведен дополнительный анализ пациентов, у которых не получен клинический ответ на индуцирующую дозу препарата к 6-й неделе, но которые ответили на лечение на 14-й неделе. Результаты данного анализа показали, что две группы пациентов (ответ на 6-й неделе и ответ на 14-й неделе) оказались сравнимы по достижению клинической ремиссии к 30-й неделе (39,7 и 35,7% соответственно) и к 54-й неделе (33,8 и 30,4% соответственно). Представленные данные позволили сделать вывод, что в некоторых случаях для оценки эффекта важно дождаться 14-й недели лечения ГЛМ. При отсутствии эффекта к 14-й неделе терапия ГЛМ должна быть прекращена.

В течение 2 лет лечение ГЛМ продолжали 195 пациентов. Эффективность терапии определяли по следующим критериям: глобальная оценка состояния пациента врачом каждые 3 мес и заполнение пациентом опросника IBDQ каждые 6 мес. При анализе данных было показано, что к 104-й неделе исследования в 86% случаев заболевание было неактивно или отмечалась его низкая активность. Из 174 пациентов, у которых ГК были отменены к 54-й неделе исследования, 88,5% возобновления данного вида терапии не потребовалось.

Результаты исследования PURSUIT-M позволили авторам сделать вывод о важности измерения фармакокинетических параметров препарата, поскольку было показано, что поддержание клинического ответа и достижение клинической ремиссии отмечалось преимущественно у пациентов, имевших более высокую концентрацию ГЛМ в сыворотке крови на 54-й неделе. На основании статистического анализа было определено, что концентрация ГЛМ в сыворотке крови 2,5 мкг/мл на 6-й неделе и 1,4 мкг/мл на 54-й неделе оптимальна для поддержания стойкого клинического ответа. Авторы полагают, что в будущем станет возможным внедрение в реальную клиническую практику методик

ОБЗОРЫ

фармакокинетического обследования пациентов с целью прогнозирования клинического ответа на терапию.

При сравнении групп пациентов, получавших и не получавших комбинированную терапию ГЛМ и иммуносупрессантами, оказалось, что концентрация антител к ГЛМ была ниже в группе комбинированного лечения (1,1% против 3,8%). Однако для уточнения полученных данных необходимы дополнительные сравнительные исследования.

В проведенных исследованиях была изучена безопасность терапии ГЛМ. Местные нежелательные реакции были редкими: из 464 пациентов СНЯ развились у 7,7; 8,4 и 14,3% в группах плацебо, ГЛМ 50 мг и ГЛМ 100 мг соответственно. Среди СНЯ было 4 случая туберкулеза, в том числе 1 со смертельным исходом. У 2 пациентов отмечено развитие серьезных оппортунистических инфекций: активной цитомегаловирусной инфекции, выявленной по результатам анализа крови, и бактериальной инфекции

(*Staphylococcus aureus* и *Nocardia*, рост получен при посеве из абсцесса головного мозга). В 3 случаях выявлены злокачественные образования (аденокарцинома легкого, щитовидной железы и прямой кишки). Необходимо отметить, что СНЯ наблюдались только у пациентов, получавших 100 мг препарата.

Таким образом, анализ представленных исследований свидетельствует об эффективности и безопасности ГЛМ для лечения не только основных проявлений АС, но и ВП, протекающих параллельно с воспалительными изменениями суставов и позвоночника или выходящих на первый план в клинической картине заболевания. Однако, несмотря на достигнутые успехи в лечении АС и его ВП, остается много нерешенных вопросов, в том числе касающихся разработки оптимальных схем лечения, что требует проведения более длительных наблюдательных исследований с большим размером выборок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis.* 2007 Aug;66(8):1072-7. doi: 10.1136/ard.2006.064543
2. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцев ОА и др. Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):169-76. [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. The frequency and severity of extraskeletal manifestations of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):169-76. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-169-176
3. Edmunds L, Elsworth J, Calin A. New light on uveitis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1991 Jan;18(1):50-2.
4. Banares A, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998 Nov;24(4):771-84
5. Демина АБ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. HLA-B27-ассоциированный увеит: от патогенеза к терапии. Современная ревматология. 2015;9(4):98-105. [Demina AB, Dubinina TV, Erdes ShF. HLA-B27-associated uveitis: From pathogenesis to therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(4):98-105. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-98-105
6. O'Rourke M, Haroon M, Alfarasy S, et al. The effect of anterior uveitis and previously undiagnosed spondyloarthritis: results from the DUET cohort. *J Rheumatol.* 2017 Sep;44(9):1347-1354. doi: 10.3899/jrheum.170115. Epub 2017 Jul 1.
7. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):955-9. Epub 2007 Oct 25.
8. Loh AR, Acharya NR. Incidence rates and risk factors for ocular complications and vision loss in HLA-B27-associated uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2010 Oct;150(4):534-542.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2010.04.031.
9. Gritz DC, Schwaber EJ, Wong IG. Complications of uveitis: the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(4):584-594. doi: 10.1080/09273948.2016.1247174. Epub 2017 Jan 23.
10. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012 Feb;142(2):257-65.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.032. Epub 2011 Nov 4.
11. Дроздова ЕА. Увеит при ревматических заболеваниях: особенности клиники, диагностика, иммунопатогенез и лечение. Дисс. докт. мед. наук. Уральская государственная Академия Дополнительного Образования; 2006. [Drozdova EA. Uveitis in rheumatic diseases: clinical features, diagnosis, immunopathogenesis and treatment. Diss. doct. med. sci. *Ural'skaya gosudarstvennaya Akademiya Dopolnitel'nogo Obrazovaniya*; 2006.]
12. Годзенко АА. Особенности клинических проявлений и лечения увеита при анкилозирующем спондилите. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2013;(2):26-35. [Godzenko AA. Characteristics of clinical manifestations and treatment of uveitis in ankylosing spondylitis. *Effektivnaya farmakoterapiya. Revmatologiya, travmatologiya i ortopediya.* 2013;(2):26-35. (In Russ.)].
13. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 18;(4):CD005468. doi: 10.1002/14651858.CD005468.pub2.
14. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec;65(12):1631-4. Epub 2006 Aug 10.
15. van Denderen JC, Visman IM, Nurmohamed MT, et al. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2014 Sep;41(9):1843-8. doi: 10.3899/jrheum.131289. Epub 2014 Aug 1.
16. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2447-51.
17. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec;65(12):1631-4. Epub 2006 Aug 10.
18. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):696-701. doi: 10.1136/ard.2008.092585. Epub 2008 Jul 28.
19. van der Heijde D, Dougados M, Landewe R, et al. Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Sep 1;56(9):1498-1509. doi: 10.1093/rheumatology/kex174.
20. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum.* 2007 Oct;56(10):3248-52.
21. Lie E, Lindström U, Zverkova-Sandström T, et al. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results

- from the Swedish biologics register. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1515-1521. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210931. Epub 2017 Mar 2.
22. Wendling D, Joshi A, Reilly P, et al. Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating anti-tumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: an analysis of a large US claims database. *Curr Med Res Opin*. 2014 Dec;30(12):2515-21. doi: 10.1185/03007995.2014.969368. Epub 2014 Oct 8.
23. Wu D, Guo YY, Xu NN, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 10;16:19. doi: 10.1186/s12891-015-0489-2.
24. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Dec;4(6):413-22. doi: 10.1177/1759720X12458372.
25. Sampaio-Barros PD, van der Horst-Bruinsma IE. Adverse effects of TNF inhibitors in SpA: are they different from RA? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Oct;28(5):747-63. doi: 10.1016/j.berh.2014.10.001. Epub 2014 Oct 31.
26. Inman RD, Davis JC, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402-12. doi: 10.1002/art.23969.
27. 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.].
28. Yazgan S, Celik U, Isik M, et al. Efficacy of golimumab on recurrent uveitis in HLA-B27-positive ankylosing spondylitis. *Int Ophthalmol*. 2017 Feb;37(1):139-145. doi: 10.1007/s10792-016-0239-y. Epub 2016 May 6.
29. Calvo-Rio V, Blanco R, Santos-Gomez M, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Aug;46(1):95-101. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.002. Epub 2016 Mar 9.
30. Tosi GM, Sota J, Vitale A, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Jul-Aug;37(4):680-683. Epub 2019 Apr 3.
31. Heslinga SC, Nurmohamed MT, Gerards AH, et al. Significantly reduced recurrence rate of acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis during treatment with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2016;75 (Suppl 2):820.
32. Grintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1149-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201933. Epub 2012 Aug 31.
33. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Dec;47(3):343-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.04.005. Epub 2017 Apr 25.
34. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):65-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203582. Epub 2013 Sep 2.
35. Kawalec P, Pilc A. An indirect comparison of infliximab versus adalimumab or golimumab for active ulcerative colitis. *Arch Med Sci*. 2016 Oct 1;12(5):1097-1109. Epub 2016 Mar 22.
36. Thorlund K, Druyts E, Toor K, et al. Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis accounting for differences in trial designs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;9(5):693-700. doi: 10.1586/17474124.2015.1024657. Epub 2015 Mar 12.
37. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):85-95; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048. Epub 2013 Jun 2.
38. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):96-109.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.010. Epub 2013 Jun 14.
39. Flamant M, Paul S, Roblin X. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Jul;17(7):879-886. Epub 2017 May 16.

Поступила 24.06.2019

Публикация статьи поддержана ООО «МСД Фармасьютикалс». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Клиническая значимость ингибиторов Янус-киназ в терапии ревматоидного артрита: достижения и перспективы

Мазуров В.И., Беляева И.Б.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

В лечении ревматоидного артрита (РА) достигнуты значительные успехи, связанные с применением генно-инженерных биологических препаратов, тем не менее примерно у 36% пациентов не удается получить ответ на терапию или не достичь ожидаемого эффекта. Новым направлением в лечении РА является использование ингибиторов Янус-киназ (ЯК) — таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (химических молекул с молекулярной массой < 1 кДа для перорального приема), которые подавляют деятельность внутриклеточных сигнальных систем. Рассмотрены клинические достижения и перспективы, которые открывает применение ингибиторов ЯК в лечении РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; таргетная терапия; ингибиторы Янус-киназ; тофацитиниб; барицитиниб; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Вадим Иванович Мазуров; maz.nwgm@yandex.ru

Для ссылки: Мазуров В.И., Беляева И.Б. Клиническая значимость ингибиторов Янус-киназ в терапии ревматоидного артрита: достижения и перспективы. Современная ревматология. 2019;13(4):116–123.

Clinical significance of Janus kinase inhibitors in the therapy of rheumatoid arthritis: achievements and prospects

Mazurov V.I., Belyaeva I.B.

*I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia
41, Kirochnaya Saint Petersburg 191015*

Significant successes in the use of biological agents (BA) have been achieved in the treatment of rheumatoid arthritis (RA); nonetheless, about 36% of patients cannot respond to therapy or achieve the expected effect. A new area in the treatment of RA is the use of Janus kinase (JAK) inhibitors, targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (chemical molecules with a molecular weight < 1 kDa for oral administration) that inhibit the activity of intracellular signaling systems. The authors consider the clinical achievements and prospects, which open the use of JAK inhibitors in the treatment of RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; targeted therapy; Janus kinase inhibitors; tofacitinib; baricitinib; biological agents.

Contact: Vadim Ivanovich Mazurov; maz.nwgm@yandex.ru

For reference: Mazurov V.I., Belyaeva I.B. Clinical significance of Janus kinase inhibitors in the therapy of rheumatoid arthritis: achievements and prospects. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):116–123.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-116–123

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое воспалительное заболевание суставов, характеризующееся эрозивным симметричным полиартритом в сочетании с системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов. Распространенность РА среди взрослого населения находится на уровне 0,5–2% (у женщин 65 лет — около 5%). Соотношение женщин и мужчин составляет 2–3:1. Поражаются все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста, наиболее часто заболевают люди трудоспособного возраста. Пик начала заболевания приходится на 40–55 лет. Ежегодная частота возникновения новых случаев — около 0,02%. Примерно в 70% наблюдений эрозивно-деструктивные изменения суставов появляются в первые 3–6 мес после дебюта заболевания, что указывает на неблагоприятный прогноз [1]. Патогенетические механизмы развития РА определяются сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности,

ведущих к нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета, которые выявляются задолго до развития клинических симптомов болезни [2]. Ранняя фаза РА характеризуется сосудистой и клеточной активацией, развернутая — нарушением ангиогенеза, активацией эндотелия, клеточной миграцией, инфильтрацией активированными CD4+ лимфоцитами синовиальной оболочки суставов, образованием ревматоидного фактора (РФ) и иммунных комплексов, синтезом провоспалительных цитокинов, простагландинов, коллагеназы, металлопротеиназ, а поздняя стадия — развитием апоптоза синовиальных клеток с формированием паннуса [3]. В основе возникновения ранней стадии РА лежит антиген-специфическая активация CD4+ Т-лимфоцитов по Th1-типу, проявляющаяся избыточным синтезом интерлейкина (ИЛ) 2, интерферона (ИФН) γ , ИЛ12, ИЛ17, фактора некроза опухоли (ФНО) α . Прогрессирование заболевания определяется нарушением

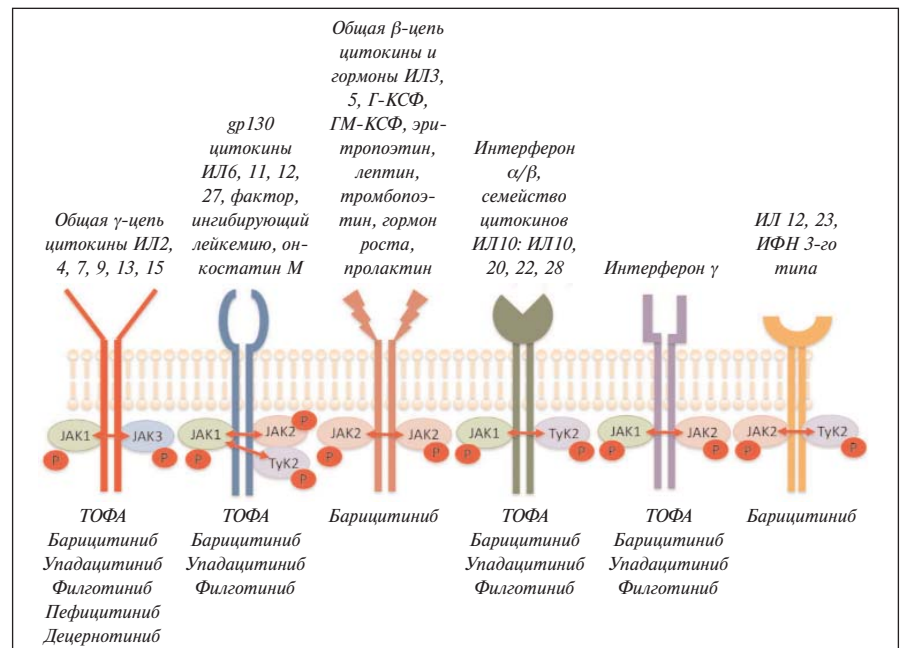
ОБЗОРЫ

равновесия между синтезом провоспалительных цитокинов, преимущественно макрофагальной природы, таких как ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8 и др., и противовоспалительных цитокинов — ИЛ4, ИЛ10, растворимый антагонист ИЛ1 β и др. с преобладанием продукции первых над вторыми [3].

Современная стратегия лечения РА базируется на его ранней диагностике и возможно более раннем («окно возможности») начале активной терапии. Ее целью является максимально быстрое достижение ремиссии (концепция «Лечение до достижения цели»). Эта концепция была сформулирована EULAR (European League Against Rheumatism) в 2010 г. и дополнена в 2016 г. с учетом научных достижений и клинического опыта последних лет [4]. Она предусматривает использование традиционных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а также таргетных синтетических БПВП, таких как ингибиторы Янус-киназ (janus kinases, JAK). К ГИБП, официально зарегистрированным в России для лечения РА, относят ингибиторы ФНО α — этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пэгол, ингибитор рецепторов ИЛ6 — тоцилизумаб, анти-В-клеточный препарат ритуксимаб, а также блокатор активации Т-лимфоцитов — абатацепт [3]. Показанием для назначения ГИБП является сохранение средней и высокой активности иммунновоспалительного процесса в течение 6 мес у больных РА, несмотря на терапию БПВП. Показана высокая эффективность ГИБП в лечении РА. Они позволяют предотвращать структурные повреждения, существенно повышать трудоспособность и качество жизни пациентов [2, 5]. Однако примерно у 36% пациентов ГИБП не дают ожидаемого эффекта. Для них (в первую очередь для моноклональных антител) также характерен феномен «ускользания эффекта» [5], обусловленный выработкой антител против препарата, что ведет к развитию вторичной резистентности [2, 6]. Кроме того, ГИБП вводятся парентерально (подкожно или внутривенно), и это создает риск развития постинфузионных реакций, а также удорожает и усложняет лечение.

Новым направлением в лечении РА является применение синтетических таргетных БПВП — химических молекул с молекулярной массой <1 кДа для перорального приема, которые подавляют деятельность внутриклеточных сигнальных систем [7]. Внутриклеточный сигнальный путь опосредует ответ клетки на стимулы окружающей среды путем проведения и усиления сигналов, инициированных при связывании лигандов с рецепторами клеточной мембраны. Блокирование «сигнальной сети» может приводить к значимому снижению продукции цитокинов и других воспалительных медиаторов. Среди таких терапевтических агентов особое место занимают ингибиторы JAK, которые получили свое название в честь мифического римского божества Яну-

са двуликого, так как содержат два киназных домена, но лишь С-терминальный проявляет тирозинкиназную активность. Кроме того, JAK ассоциированы с рецепторами других цитокинов: ИЛ6, ИФН 1-го типа, ИЛ12 и др. Ряд цитокинов воздействует на различные типы клеток, вовлеченных в патогенез РА: клетки, происходящие из моноцитов (макрофаги, дендритные клетки, остеокласты) и из мезенхимы (остеобласты, хондроциты, синовиоциты). При назначении ингибиторов JAK сочетанное подавление активности JAK1 и JAK3 (в меньшей степени JAK2 и тирозинкиназы 2, TYK2) сопровождается противовоспалительным и антидеструктивным эффектами [8]. Семейство JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и Tyk2), а также семейство факторов транскрипции STAT (signal transducer and activator of transcription) играют ключевую роль в цитокин-опосредованном преобра-



Цитокиновая сигнализация, зависящая от различных изоформ JAK, и их ингибиторы [8]. Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

зовании внутриклеточных сигналов (см. рисунок) [9]. JAK1, JAK2 и TYK2 экспрессируются всеми клеточными структурами организма, в то время как JAK3 содержится преимущественно в гематopoэтических клетках, регулируя их развитие и активацию. Взаимодействие с определенными лигандами приводит к аутофосфорилированию JAK с активацией фосфорилирования каскада белков (семейство STAT, фосфатидилинозитол-3-киназа АКТ, MAP-киназа), которые передают сигналы, направленные на активацию пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников к ядру. Функция JAK заключается в передаче сигналов от ряда биологически активных молекул (ИФН, эритропоэтинов и цитокинов, в частности ИЛ6) и обеспечении ответа на эти сигналы клеток-мишеней [10, 11]. Избирательное действие на определенные внутриклеточные мишени сближает ингибиторы JAK с ГИБП. Однако в отличие от последних, ингибиторы JAK не являются белками (моноклональными антителами или циркулирующими рецепторами), а представляют собой низкомолекулярные вещества, как и традицион-

ные синтетические БПВП, такие как метотрексат (МТ) или лефлуномид, поэтому их и называют таргетными синтетическими БПВП. Благодаря своей химической структуре ингибиторы JAK используются в таблетированной форме и не обладают иммуногенностью, т. е. не вызывают образования нейтрализующих антител, которые могут снижать эффективность ГИБП и ассоциируются с развитием инфузионных реакций [12].

В настоящее время прошли регистрацию и используются в клинической практике три ингибитора JAK: руксолитиниб (Джакави) — ингибитор JAK1 и JAK2 для лечения первичного миелофиброза, эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемии; тофациитиниб (ТОФА, Яквинус) — ингибитор JAK1, JAK3 и в меньшей степени JAK2 для лечения РА, псориатического артрита (ПсА), бляшечного псориаза и язвенного колита (ЯК); барицитиниб — ингибитор JAK1 и JAK2 для лечения РА [13].

ТОФА — низкомолекулярное соединение, обратимый конкурент АТФ-связывающего домена JAK, структурный аналог АТФ. ТОФА ингибирует JAK3 и JAK1 и в меньшей степени JAK2 и обладает ограниченной аффинностью к TYK2 [5]. Он прерывает JAK-STAT-сигнальный путь и, следовательно, предотвращает реализацию биологических эффектов ряда цитокинов. Ингибируя JAK 1 и JAK 3, ТОФА блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих γ -цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ2, 4, 7, 9, 15 и 21, участвующих в регуляции иммунного ответа. Кроме того, ингибирование JAK1 ослабляет передачу сигнала других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ6 и ИФН γ . ТОФА — первый ингибитор JAK, включенный в международные и российские клинические рекомендации по лечению РА, который следует назначать при недостаточной эффективности терапии БПВП, в первую очередь МТ [14, 15].

Барицитиниб преимущественно блокирует JAK1 и JAK2 и, в отличие от ТОФА, метаболизируется в почках без участия цитохрома P450 [16, 17]. Эффективность обоих препаратов для лечения РА была изучена в III и IV фазах длительных контролируемых исследований у пациентов с неадекватным ответом на терапию МТ и другими БПВП (Oral-StandardTofacininib 5 мг/сут; Oral-StandardTofacininib 10 мг/сут; RA-BEAMBaricitinib 4 мг/сут; Oral-SyncTofacininib 5 мг/сут; Oral-SyncTofacininib 10 мг/сут; RA-BUILDBaricitinib 2 мг/сут; RA-BUILDBaricitinib 4 мг/сут), у больных, не получавших МТ (Oral-STARTTofacininib 5 мг/сут; Oral-STARTTofacininib 10 мг/сут; RA-BEGINBaricitinib 4 мг/сут + МТ), у пациентов с неадекватным ответом на ГИБП (ORAL-STEPTofacininib 5 мг/сут; ORAL-STEPTofacininib 10 мг/сут; RA-BEACONBaricitinib 2 мг/сут; RA-BEACONBaricitinib 4 мг/сут), а также в виде монотерапии (ORAL-SOLOTofacininib 5 мг/сут; ORAL-SOLOTofacininib 10 мг/сут; RA-BEGINBaricitinib 4 мг/сут) [18, 19]. Следует отметить, что клиническое улучшение при назначении ингибиторов JAK развивается довольно быстро — уже через 2 нед после начала лечения, а полный ответ — через 3 мес терапии [20].

У больных РА при неадекватном ответе на терапию МТ ТОФА (5 и 10 мг/сут, Oral-Standard) и барицитиниб (4 мг/сут, RA-BEAM) в комбинации с МТ продемонстрировали одинаково высокую эффективность по критериям ACR (American College of Rheumatology) по сравнению с плацебо.

Клиническая эффективность ТОФА при неадекватном ответе на МТ была сравнима с таковой адалимумаба по частоте 20% улучшения по критериям ACR, в то время как барицитиниб (RA-BEAM) был достоверно более эффективен (соответственно 61 и 70%). При отсутствии эффекта от ГИБП ТОФА (5 и 10 мг/сут, ORAL-STEP) и барицитиниб (2 и 4 мг/сут) в комбинации с МТ были эффективнее плацебо по критериям ACR [20].

Динамика рентгенологических изменений на фоне терапии ТОФА или барицитинибом у больных РА

Терапия ТОФА 10 мг/сут (ORAL-Standard) и барицитинибом 2 и 4 мг/сут (RA-BUILD) в комбинации с МТ у больных РА способствовала статистически значимому снижению скорости рентгенологического прогрессирования по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + МТ. В исследовании ORAL Start ТОФА и МТ задерживали прогрессирование деструктивных изменений суставов, однако доля больных, у которых оно отсутствовало (увеличение общего счета Шарпа $\leq 0,5$), при лечении ТОФА была достоверно выше (79,9 и 83,7%), чем при назначении и МТ (64,9%) [18, 21].

Монотерапия барицитинибом в дозе 4 мг/сут (RA-BEGIN) также способствовала замедлению рентгенологического прогрессирования, однако значимых различий в сравнении с плацебо + МТ не наблюдалось [22]. Полученные данные свидетельствуют о том, что ТОФА в дозах 5 и 10 мг 2 раза в сутки и барицитиниб в дозах 2 и 4 мг/сут в сочетании с МТ или другими традиционными БПВП по эффективности и безопасности превосходили комбинацию плацебо + МТ и не уступали другим схемам комбинированной терапии.

Клиническая эффективность монотерапии ТОФА или барицитинибом по сравнению с комбинированной терапией с МТ

Монотерапия ТОФА в дозах 5 и 10 мг/сут (ORAL-SOLO, Oral-START) и барицитинибом в дозе 4 мг/сут (RA-BEGIN) у пациентов с РА оказалась эффективнее монотерапии МТ [22]. В 24-месячном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) ORAL Start у 958 больных РА, не получавших ранее МТ или не принимавших его в терапевтических дозах, сравнивалась эффективность МТ и ТОФА. Средняя частота 70% улучшения по ACR через 6 мес в группах ТОФА 5 и 10 мг (25,5 и 37,7%) была достоверно выше, чем в группе МТ (12,0%; $p < 0,001$ в обоих случаях), а достигнутое преимущество сохранялось в течение 2 лет. Сходные различия были выявлены и при анализе частоты ремиссии и низкой активности РА, которые оценивали по DAS28 [20].

Эффективность монотерапии ТОФА и комбинированной терапии ТОФА + МТ сравнивалась в 12-месячном двойном слепом РКИ в следующих группах (ORAL-STRATEGY): монотерапия ТОФА 5 мг/сут, ТОФА 5 мг/сут в комбинации с МТ, адалимумаб (40 мг подкожно) в комбинации с МТ у пациентов с неадекватным ответом на МТ. Частота 50% улучшения по критериям ACR через 6 мес для пациентов этих групп составила 38; 46 и 44% соответственно [23]. Важно отметить, что в исследовании RA-BEGIN монотерапия барицитинибом 4 мг/сут была столь же эффективна, как и назначение его в комбинации с МТ. Установлена возможность снижения дозы барицитиниба в 2 раза с 4 до 2 мг/сут у больных РА после достижения ремиссии или низкой активности заболевания [22]. Полученные данные про-

ОБЗОРЫ

Таблица 1. Степень селективности различных ингибиторов JAK по критерию 50% снижения максимальной концентрации JAK (IC50), нМ [9]

Ингибиторы JAK	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	JAK2:JAK1	JAK3: JAK1	TYK2: JAK1
ТОФА	15,1	77,4	55,0	489	5,1	3,6	32,4
Барicitиниб	4,0	6,6	787	61	1,5	196,8	15,3
Филготиниб	363	2400	>10 000	2600	6,6	>27,5	7,2
Упадацитиниб	8	600	139	Нет данных	75	17,4	Нет данных
Пецитиниб	3,9	5,0	0,7	4,8	1,3	0,2	1,2
Децемотиниб	112	619	74,4	>10 000	5,5	0,67	>89

Таблица 2. Перспективы применения новых ингибиторов JAK в лечении РА, других ревматических и неревматических заболеваний [26]

Новые ингибиторы JAK	Селективность JAK	Исследуемые заболевания
Упадацитиниб (ABT 494)	JAK1	РА (фаза IIb), atopический дерматит, ЯК, БК, гигантоклеточный артериит, ювенильный артрит, ПсА, АС
Децернотиниб (VX-509)	JAK3	РА (фаза IIb)
Пефитиниб (ASPO 15 K)	JAK1, 2, 3, TYK2	РА (фаза III), ЯК, псориаз
Филготиниб (GLPG 0634)	JAK1	РА (фаза III), ПсА (фаза III), БК
Итацитиниб (INCBO39110)	JAK1	РА, миелофиброз, псориаз
Момелитиниб (CYT 387)	JAK1, 2	Первичный миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия
Парцитиниб (SBI 518)	JAK2, FLT3	Миелофиброз (фаза III), профилактика реакции отторжения «трансплантат против хозяина» (фаза II)
Гардотиниб (LY-2784544)	JAK2	Миелопролиферативные заболевания
Лестауртиниб (CER-701)	JAK2	Миелопролиферативные заболевания, псориаз

Примечание. БК — болезнь Крона. АС — анкилозирующий спондилит.

демонстрировали, что монотерапия барицитинибом может быть более эффективна, чем назначение адалимумаба, а комбинация ТОФА с МТ была сравнима по эффективности с комбинацией адалимумаба с МТ. Таким образом, ТОФА и барицитиниб продемонстрировали позитивные результаты у пациентов с тяжелым и среднетяжелым РА, не отвечающих на МТ или другие традиционные БПВП, особенно при наличии неблагоприятных прогностических факторов, таких как высокие СОЭ и концентрация СРБ, большое число припухших суставов, наличие РФ и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду, особенно в высоких титрах, ранние эрозии. ТОФА по эффективности не уступает ГИБП, а барицитиниб может быть более эффективен, чем адалимумаб. Применение ТОФА и барицитиниба позволяет существенно улучшить результаты лечения РА [24].

Результаты РКИ эффективности ингибиторов JAK, селективных в отношении определенных изоформ JAK у больных РА

В настоящее время зарегистрировано более 150 клинических исследований, в которых оценивалась эффективность ингибиторов JAK при более чем 20 аутоиммунных заболеваниях [25]. Степень селективности различных инги-

биторов JAK, установленная *in vitro*, представлена в табл. 1. Низкая концентрация ингибиторов, необходимая для 50% снижения активности (IC50) различных изоформ JAK, оценивается как высокая селективность, однако не абсолютна и имеет дозозависимый эффект [9].

Перспективы применения ингибиторов JAK при РА, а также других ревматических и неревматических заболеваниях представлены в табл. 2.

В РКИ II фазы селективные ингибиторы JAK1 — упадацитиниб и филготиниб [27, 28], селективный ингибитор JAK1 и JAK2 — пефитиниб [29] и селективный ингибитор JAK3 — децернотиниб [30] при РА превосходили по эффективности плацебо. В III фазе РКИ подтверждена эффективность упадацитиниба у больных РА с неадекватным ответом на БПВП (SELECTNext) [31] и ГИБП (SELECTBeyond) [32]. Установлено, что селективные ингибиторы JAK1 могут вызывать более выраженную блокаду ИЛ6, который является основным провоспалительным цитокином, инициирующим развитие и прогрессирование РА, и в то же время не сопровождается гематологическими неблагоприятными реакциями (НР), ассоциирующимися с ингибированием JAK2 (цитопения) [33]. В настоящее время не представляется возможным однозначно оценить баланс пользы и риска инги-

бирования JAK2, JAK3 и TYK2 у больных РА, что обуславливает необходимость дальнейших исследований [9]. Преимущество в отношении эффективности и безопасности этих препаратов по сравнению с неселективными ингибиторами JAK в настоящее время не доказано [9].

Профиль безопасности ингибиторов JAK у больных РА

НР, возникающие на фоне терапии ингибиторами JAK, представлены в табл. 3 [9]. Частота серьезных инфекционных осложнений была сопоставима для ТОФА и барицитиниба и равнялась соответственно 2,7 и 2,9 на 100 пациенто-лет (95% доверительный интервал, ДИ 2,5–3,9 и 2,5–3,4) [34, 35]. Лечение ТОФА и барицитинибом ассоциируется с увеличением риска опоясывающего герпеса (3–4 на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 3,6–4,2) по сравнению с плацебо, а также ГИБП, особенно у людей пожилого возраста и жителей Кореи и Японии [36]. Отмечено, что применение глюкокортикоидов у данной категории больных являлось дополнительным фактором риска развития этого осложнения. Можно полагать, что реактивация герпетической инфекции является класс-специфическим осложнением ингибиторов JAK и связана со снижением антивирусных эффектов ИФН и ИЛ15, активность которых регулируется JAK1. Учитывая высокий риск герпетической инфекции, пациентам старше 50 лет до назначения ингибиторов JAK рекомендуется вакцинация против вируса герпеса [37].

Частота туберкулеза и других оппортунистических инфекций при лечении ТОФА и барицитинибом была одинаково низкой – 0,2 (95% ДИ 0,1–0,3) и 0,3 (95% ДИ 0,2–0,4) на 100 пациенто-лет соответственно [9].

На фоне терапии барицитинибом в наблюдательных исследованиях определялось развитие венозных тромбозов и тромбэмболических осложнений (0,5 на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 0,3–0,7), однако причины этих осложнений до конца неясны. На фоне терапии ТОФА формирование тромбозов и тромбэмболических осложнений практически не регистрировалось [38].

К другим НР относят развитие гастроинтестинальных перфораций при терапии ТОФА (0,11 на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 0,07–0,17) и барицитинибом (0,05 на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 0,01–0,13), ассоциированных с ингибированием ИЛ6, за счет блокады активности регуляторных JAK1, JAK2 и TYK2. Важно отметить, что частота этих осложнений на фоне терапии ингибиторами JAK оказалась существенно ниже, чем при лечении ингибиторами ФНО α [39].

Увеличения риска злокачественных опухолей при лечении ТОФА и барицитинибом не выявлено [40].

При назначении ТОФА и барицитиниба могут отмечаться следующие гематологические нарушения: анемия, нейтропения, лимфопения. Кроме того, при использовании барицитиниба описано развитие тромбоцитоза. Гематологические изменения в большей степени определялись на фоне терапии барицитинибом и были связаны с ингибированием активности JAK2, которая регулирует активность гемоэтических цитокинов (в том числе эритропоэтина), поддерживающих пролиферацию и выживаемость гемоэтических клеток, а также активность тромбоцитов [41, 42].

Как селективные, так и неселективные ингибиторы JAK у больных РА вызывают снижение уровня нейтрофилов и лимфоцитов, что является класс-специфическим эффек-

том этих препаратов. В то же время отмечены различия во влиянии селективных ингибиторов JAK на уровень гемоглобина и количество тромбоцитов. Так, филготиниб, децемотиниб и ТОФА индуцируют повышение уровня гемоглобина и снижение числа тромбоцитов. В то же время на фоне терапии пефцитинибом, упадацинибом и барицитинибом, особенно в высоких дозах, определялись снижение уровня гемоглобина и развитие тромбоцитоза. Влияние упадациниба и децернамотиниба на количество тромбоцитов не описано. Эти расхождения объясняются разной степенью ингибирования JAK2, которое наиболее значимо у барицитиниба и пефцитиниба [9].

К другим НР относятся увеличение концентрации трансаминаз, повышение уровня креатинина, креатинфосфокиназы и липопротеинов высокой и низкой плотности без увеличения индекса атерогенности, что связывают с блокированием эффектов ИЛ6 за счет ингибирования JAK1 [43–45].

Заключение

Таким образом, в настоящее время в рамках совершенствования стратегии лечения РА «до достижения цели» появились новые возможности применения синтетических таргетных БПВП – ингибиторов JAK (ТОФА и барицитиниб), которые, как и ГИБП, оказывают избирательное действие на определенные мишени, но одновременно являются низкомолекулярными синтетическими средствами и, следовательно, не обладают иммуногенностью. Важное достоинство ингибиторов JAK – пероральная форма применения, что гораздо более удобно, чем парентеральное введение ГИБП. Применение таблетированных лекарственных средств может способствовать лучшей приверженности пациентов лечению и существенно снижать его стоимость. Согласно рекомендациям EULAR, опубликованным в 2017 г., ингибиторы JAK могут быть использованы наравне с ГИБП у больных тяжелым и среднетяжелым РА, не отвечающих на терапию МТ или другими БПВП. В настоящее время продолжают активно разрабатываться селективные в отношении отдельных изоформ ингибиторы JAK, применение которых потенциально может способствовать снижению риска НР. Однако их селективность в отношении различных изоформ JAK является дозозависимой, а преимущество по эффективности и безопасности в сравнении с ТОФА и барицитинибом пока не доказано. Требуется дальнейшее накопление клинического опыта для уточнения места этих препаратов в лечении РА. Несмотря на высокую эффективность ингибиторов JAK, их применение сопряжено с риском возникновения инфекционных процессов, в частности простого герпеса; с нарушением липидного обмена и связанной с ним вероятностью развития сердечно-сосудистых заболеваний; повышением уровня печеночных ферментов и креатинина, что требует мониторингирования. Безопасность ингибиторов JAK может быть повышена с помощью использования биомаркеров для выявления лиц, генетически предрасположенных к развитию тяжелых НР на фоне терапии этими препаратами.

Следует констатировать, что ингибиторы сигнальных молекул могут стать следующим краеугольным камнем в терапии РА. Полученные за последние годы фундаментальные знания об этих препаратах дают основания для изучения их эффективности при ряде аутоиммунных (включая

ОБЗОРЫ

Таблица 3. НР на фоне терапии различными ингибиторами JAK [9]

Ингибиторы JAK (мишени)	ТОФА (JAK1, JAK3)	Барицитиниб (JAK1, JAK2)	Пефилитиниб (JAK1, JAK2)	Филготииниб (JAK1)	Упадацитиниб (JAK1)	Децемотииниб (JAK3)
НР						
Серьезные инфекции на 100 пациенто-лет, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,7 [2,5; 2,9]	2,9 [2,5; 3,4]				
<i>Herpes zoster</i> на 100 пациенто-лет, медиана	3–4	3–4				
Злокачественные опухоли, на 100 пациенто-лет Me, [25-й; 75-й перцентили]	0,9 [0,8; 1,0]	0,8 [0,6; 1,0]				
Лимфомы на 100 пациенто-лет, Me, [25-й; 75-й перцентили]	0,1 [0,1; 0,2]	0,09 [0,03; 0,19]				
Немеланомный рак кожи на 100 пациенто-лет, Me, [25-й; 75-й перцентили]	0,6 [0,5; 0,7]	0,84 [0,2; 0,5]				
Гастроинтестинальные перфорации на 100 пациенто-лет, Me, [25-й; 75-й перцентили]	0,11 [0,07; 0,17]	0,05 [0,01; 0,13]				
Венозные тромбозы/ТЭЛА на 100 пациенто-лет, Me, [25-й; 75-й перцентили]	0,2 [0; 0,4]	0,5 [0,3; 0,7]				
Лабораторные изменения						
Гемоглобин, г/дл (M±β)	+0,47±0,05 (5 мг/сут) +0,28±0,05 (10 мг/сут)	-0,17	Снижение	Повышение	Снижение на высоких дозах	Повышение
Нейтрофилы, ·10 ⁹ /мм ³ (M±β)	-1,09±0,1 (5 мг/сут) -1,49±0,1 (10 мг/сут)	-1,08±0,07	Снижение	Снижение	Снижение	Снижение на высоких дозах
Лимфоциты, ·10 ⁹ /мм ³ (M±β)	-0,24±0,03 (5 мг/сут) -0,36±0,03 (10 мг/сут)	-0,01 (2 мг/сут) -0,05 (4 мг/сут)	Снижение	Без изменений (у некоторых пациентов развивается лимфопения)	Снижение	Снижение
Тромбоциты	-30%	Повышение	Снижение	Снижение	Нет данных	Нет данных
Печеночные трансаминазы	Повышение	Повышение	Повышение на высоких дозах	Повышение	Повышение	Повышение
Холестерин	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение
Креатинин	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение	Повышение
Креатинфосфокиназа	Повышение	Повышение	Повышение	Нет данных	Повышение	Повышение
Примечание. ТЭЛА — тромбоз легочной артерии.						

ОБЗОРЫ

псориаз, ПсА, ЯК, БК, системную красную волчанку, ювенильный артрит, гигантоклеточный артериит, atopический дерматит) и миелолиферативных заболеваний, а также состоянии после трансплантации.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья представлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают

точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуров ВИ, Лила АМ, Зоткин ЕГ, редакторы. Клиническая ревматология. Москва: ФОЛИАНТ; 2005. 515 с. [Mazurov VI, Lila AM, Zotkin EG, editors. *Klinicheskaya revmatologiya* [Clinical rheumatology]. Moscow: FOLIANT; 2005. 515 p.]
2. Мазуров ВИ, Трофимов ЕА. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: Руководство для врачей. Москва: Е-нот; 2017. 528 с. [Mazurov VI, Trofimov EA. *Revmatologiya. Farmakoterapiya bez oshibok: Rukovodstvo dlya vrachei* [Rheumatology. Pharmacotherapy without mistakes: A guide for doctors]. Moscow: E-noto; 2017. 528 p.]
3. Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Трофимова ТН, Трофимов ЕА. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения. Санкт-Петербург: Медфорум; 2017. 138 с. [Belyaeva IB, Mazurov VI, Trofimova TN, Trofimov EA. *Rannii revmatoidnyi artrit: sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya* [Early rheumatoid arthritis: modern possibilities of diagnosis and treatment]. Saint-Petersburg: Medforum; 2017. 138 p.]
4. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
5. Насонов ЕЛ. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.]
6. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan;68(1):1-25. doi: 10.1002/acr.22783. Epub 2015 Nov 6.
7. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul;75(7):1293-301. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207178. Epub 2015 Aug 14.
8. Giacomelli R, Afeltra A, Alunno A, et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases — evidence based analysis. *Autoimmun Rev*. 2019 Jan;18(1):93-106. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.003. Epub 2018 Nov 5.
9. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1;58(6):953-962. doi: 10.1093/rheumatology/key339.
10. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. 10.1038/nrd.2017.201
11. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017 Apr;77(5):521-546. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9.
12. Gadina M, Johnson C, Schwartz D, et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol*. 2018 Sep;104(3):499-514. doi: 10.1002/JLB.SRI0218-084R. Epub 2018 Jul 12.
13. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
14. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
15. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul;75(7):1293-301. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207178. Epub 2015 Aug 14.
16. Kunwar S, Collins CE, Constantinescu F. Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2018 Oct;37(10):2611-2620. doi: 10.1007/s10067-018-4199-7. Epub 2018 Jul 13.
17. Shi JG, Chen X, Lee F, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2014 Dec;54(12):1354-61. doi: 10.1002/jcp.354.
18. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017 Dec;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9.
19. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul;75(7):1293-301. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207178. Epub 2015 Aug 14.
20. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Apr;13(4):234-243. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23. Epub 2017 Mar 2.
21. Strand V, Kavanaugh A, Kivitz AJ, et al. Long-Term Radiographic and Patient-Reported Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tofacitinib: ORAL Start and ORAL Scan Post-hoc Analyses. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2):341-353. doi: 10.1007/s40744-018-0113-7. Epub 2018 May 14.
22. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):652-662. doi: 10.1056/NEJMoa1608345.
23. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jul 29;390(10093):457-468. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5. Epub 2017 Jun 16.

24. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib inpatients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1243-52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247.
25. Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1; 58(Supplement_1):i17-i26. doi: 10.1093/rheumatology/key225.
26. Roman Muller. Jak ingibitors in 2019, synthetic review in 10 points. *Eur J Intern Med*. 2019 Aug;66:9-17. doi: 10.1016/j.ejim.2019.05.022. Epub 2019 Jun 6.
27. Genovese MC, Smolen JS, Weinblatt ME, et al. Efficacy and safety of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in a phase IIb study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Dec;68(12):2857-2866. doi: 10.1002/art.39808.
28. Westhovens R, Taylor PC, Alten R, et al. Filgotinib (LPG0634/GS-6034), an oral JAK1 selective inhibitor, is effective in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis and insufficient response to MTX: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 1). *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):998-1008. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210104. Epub 2016 Dec 19.
29. Genovese MC, Greenwald M, Coddling C, et al. Peficitinib, a JAK inhibitor, in combination with limited conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 May;69(5):932-942. doi: 10.1002/art.40054.
30. Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, twelve-week, dose-ranging study of decernotinib, an oral selective JAK-3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Feb;67(2):334-43. doi: 10.1002/art.38949.
31. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2503-2512. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2. Epub 2018 Jun 18.
32. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying antirheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2513-2524. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4. Epub 2018 Jun 18.
33. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590-9. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55(6):590-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
34. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global-clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul; 76(7):1253-1262. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210457. Epub 2017 Jan 31.
35. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 5.5 years: an updated integrated safety analysis. ACR/ARHP Annual Meeting. San Diego: 38 November 2017. Abstr. 511.
36. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes zoster and tofacitinib. Clinical outcomes and the risk of concomitant therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Oct;69(10):1960-1968. doi: 10.1002/art.40189. Epub 2017 Sep 6.
37. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, et al. The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis before starting tofacitinib: a randomized phase II trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Oct;69(10):1969-1977. doi: 10.1002/art.40187. Epub 2017 Sep 6.
38. Weinblatt M, Taylor PC, Burmester G, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in patients with rheumatoid arthritis. ACR/ARHP Annual Meeting. San Diego: 38 November 2017. Abstr. 499.
39. Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief report: risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Nov;68(11):2612-2617. doi: 10.1002/art.39761.
40. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: an integrated analysis. European League Against Rheumatism (EULAR). London; 8-11 June 2016. Poster THU0166.
41. Schulze-Koops H, Strand V, Nduka C, et al. Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jan;56(1):46-57. doi: 10.1093/rheumatology/kew329. Epub 2016 Oct 22.
42. Kremer JM, Checn L, Saifan CG, et al. Analysis of neutrophils, lymphocytes, and platelets in pooled phase 2 and phase 3 studies of baricitinib for rheumatoid arthritis. European League Against Rheumatism (EULAR). Madrid; 14-17 June 2017. Poster 1325.
43. Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Aug;46(1):71-80. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.004. Epub 2016 Mar 9.
44. Isaacs JD, Zuckerman A, Krishnaswami S, et al. Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: results from clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jul 25;16(4):R158. doi: 10.1186/ar4673.
45. McInnes IB, Kremer J, Emery P, et al. Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase 2 and phase 3 baricitinib studies. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract No. 3023.

Поступила 12.09.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Пфайзер Инновации».

Место ацеклофенака в подготовке больных с ревматическими заболеваниями к операциям на суставах

Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е.

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

Выявление факторов риска развития желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых, тромботических осложнений, а также послеоперационных кровотечений при индивидуальном подборе анальгетической противовоспалительной терапии, в том числе нестероидными противовоспалительными препаратами, является важнейшей задачей при предоперационной подготовке больных с ревматическими воспалительными заболеваниями суставов.

Представлен обзор исследований, касающихся эффективности и безопасности длительного применения ацеклофенака у пациентов, которым предстоит хирургическое лечение суставов.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; предоперационная подготовка; ревматические заболевания; желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые осложнения; низкие дозы ацетилсалициловой кислоты.

Контакты: Вера Николаевна Амирджанова; amirver@yandex.ru

Для ссылки: Амирджанова ВН, Каратеев АЕ. Место ацеклофенака в подготовке больных с ревматическими заболеваниями к операциям на суставах. Современная ревматология. 2019;13(4):124–129.

The place of aceclofenac in the preparation of patients with rheumatic diseases for joint surgery

Amirdzhanova V.N., Karateev A.E.

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

To identify risk factors for gastrointestinal, cardiovascular, and thrombotic complications, as well as postoperative bleeding, by individually choosing analgesic anti-inflammatory therapy, including that with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, is the most important task in the preoperative preparation of patients with rheumatic inflammatory joint diseases.

The paper reviews studies evaluating the efficiency and safety of long-term aceclofenac use in patients who are to undergo joint surgery.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; preoperative preparation; rheumatic diseases; gastrointestinal and cardiovascular complications; low-dose acetylsalicylic acid.

Contact: Vera Nikolaevna Amirdzhanova; amirver@yandex.ru

For reference: Amirdzhanova VN, Karateev AE. The place of aceclofenac in the preparation of patients with rheumatic diseases for joint surgery. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):124–129.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-124-129

Хроническая боль — один из ведущих симптомов у пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ), которые нуждаются в эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей. Деструкция суставов, существенное ограничение их функции, потеря трудоспособности и катастрофическое ухудшение качества жизни приводят к необходимости хирургического лечения. При предоперационной подготовке таких пациентов ревматолог сталкивается с такими важными проблемами, как снижение активности заболевания до минимально возможной; санация очагов инфекции; профилактика венозных тромбозов; коррекция лекарственной терапии (глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты); выявление факторов риска развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений и индивидуальный подбор анальгетической противовоспалительной терапии, в том числе нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Хронический болевой синдром, который формируется у этих пациентов, способствует активации симпатико-адреналовой системы, возбуждению центральной нервной системы, увеличению сердечного выброса и числа сердечных сокращений, учащению дыхания, повышению тромбообразования, снижению почечной фильтрации и торможению перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. При этом недостаточное купирование боли у хирургических пациентов — одна из главных причин развития тяжелых осложнений со стороны сердца, легких и кишечника, а также усиления хронического болевого послеоперационного синдрома [2]. К сожалению, НПВП могут вызывать серьезные нежелательные реакции (НР), прежде всего со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Появление этих осложнений связано с основным механизмом действия этих препаратов — блокадой циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го и 2-го типов, приводящей к дисбалансу в синтезе простагландинов, простаглицина и тромбоспандина (Тх),

важнейших регуляторов резистентности и репаративного потенциала слизистой оболочки ЖКТ, тонуса сосудов почек, а также тромбообразования [3–5].

Данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что:

1) все НПВП могут вызывать НР со стороны ЖКТ: диспепсию (боль и дискомфорт в эпигастральной области), язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, в том числе вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника;

2) все НПВП способны приводить к развитию НР со стороны ССС (дестабилизация артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, возникновение мерцательной аритмии), повышают риск сердечно-сосудистых катастроф и сердечно-сосудистой смерти;

3) все НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), а в ряде случаев и вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции;

4) НПВП могут повышать риск кровотечения при хирургических операциях и травматичных медицинских манипуляциях;

5) НПВП могут обусловить гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм.

Однако риск развития НР со стороны ЖКТ и ССС существенно различается при использовании различных НПВП. В связи с этим при подготовке больных к воспалительным РЗ к операции выбор НПВП должен проводиться индивидуально, с учетом имеющихся сопутствующих заболеваний, кардиоваскулярного, желудочно-кишечного риска, вероятности развития послеоперационного кровотечения, венозных тромбозов. НПВП должны обеспечивать длительное обезболивание, а в некоторых ситуациях и быстрое купирование боли при резком обострении суставного синдрома у пациентов имеющих ограничения для их внутримышечного введения.

Анализ факторов риска НР, использование препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью, комплексная оценка лекарственного взаимодействия — основа рациональной фармакотерапии с применением НПВП при подготовке больных к операциям на суставах.

В последние годы при предоперационной подготовке больных все большее внимание ревматологов привлекает ацеклофенак¹, обладающий выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием и преимуществом по переносимости перед другими НПВП [6, 7]. Ацеклофенак зарегистрирован в Российской Федерации в 2002 г. Он представляет собой производное фенилуксусной кислоты и применяется для лечения боли и воспаления при остеоартрите (ОА), ревматоидном артрите (РА) и анкилозирующем спондилите (АС). Препарат быстро и эффективно абсорбируется при приеме внутрь, длительность периода полувыведения составляет 4 ч, степень связывания с белками плазмы — до 99%. Ацеклофенак выводится с мочой в виде гидроксированных метаболитов. Пик его плазменной концентрации достигается через 1–3 ч. 50% дозы ацеклофенака проникает в синовиальную жидкость, подавляя местную активность, что особенно важно для пожилых больных с сопутствующей коморбидной патологией.

Экспериментальные исследования показали, что ацеклофенак способен подавлять продукцию провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ, запускающих и хронизирующих воспаление и негативно действующих на хрящ при ОА. Ацеклофенак имеет хороший профиль фармакокинетики и высокую биодоступность, которая не зависит от возраста пациента или приема пищи. Как и другие НПВП, ацеклофенак ингибирует обе изоформы ЦОГ — ключевого фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицлин (PGI₂), Тх. Изоферменты играют различную, хотя и перекрывающуюся роль в регуляции многих физиологических, адаптационных и патофизиологических процессов, протекающих в организме человека. Недавно были опубликованы данные об открытии ЦОГ3, роль и место которой при хроническом воспалении еще обсуждаются [8].

Анальгетическое и противовоспалительное действие

Подавление активности ЦОГ2 — один из ведущих механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП. Преимущественное ингибирование ацеклофенаком ЦОГ2 показано в культуре нормальных и пораженных воспалительным процессом хондроцитов при ОА [9, 10]. Различная степень эффективности и ингибирования ЦОГ, а также вариабельность фармакодинамических и фармакокинетических свойств НПВП, по-видимому, и объясняют весьма широкий спектр их фармакологической активности. Такая функциональная гетерогенность применима также и к анальгетической эффективности этих препаратов, хотя определение НПВП как «слабых анальгетиков» не вполне корректно, поскольку при послеоперационной боли некоторые НПВП оказывают более выраженное обезболивающее действие, чем опиоидные анальгетики.

Анальгетический и противовоспалительный эффект ацеклофенака показан во многих исследованиях, в том числе при лечении ОА коленных суставов, наиболее часто подвергающихся хирургическому лечению [11]. В недавно опубликованном метаанализе 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ) [12] не выявлено достоверных различий между ацеклофенаком и препаратами сравнения (другие НПВП и парацетамол) в снижении выраженности боли в коленном суставе [SMD: -0,30 (-0,62; 0,01); I² = 88%]. Однако ацеклофенак имел достоверное преимущество в отношении улучшения функции коленного сустава [SMD: -0,27 (-0,50; -0,03); I² = 88%]. Метаанализ 13 РКИ с активным контролем (суммарно — 142 746 больных), а также наблюдательных когортных и нерандомизированных исследований [13] показал эффективность ацеклофенака для купирования боли у пациентов и с другими ревматическими воспалительными заболеваниями суставов. Подтверждено позитивное влияние препарата на число воспаленных суставов и утреннюю скованность при РА и АС. По обезболивающему и противовоспалительному действию ацеклофенак не уступал или превосходил такие препараты, как диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен. Предоперационное назначение ацеклофенака позволяло достичь более выраженного анальгезирующего эффекта в раннем послеоперационном периоде. Эти данные были подтверждены и в других областях медицины, в частности в стоматологии при

¹Аэртал® («Гедеон Рихтер»).

экстракции зубов [14]. Важнейшим доказательством терапевтических возможностей ацеклофенака стала масштабная европейская программа оценки удовлетворенности врачей и пациентов результатами обезболивающей терапии этим препаратом [6]. В исследование было включено 23 407 больных из Австрии, Бельгии, Голландии и Греции, которые испытывали боль вследствие РЗ, травм или перенесенной операции. Важно отметить, что более половины из них были недовольны эффектом предшествующей терапии НПВП, что и явилось причиной переключения на ацеклофенак. Продолжительность лечения и число визитов при этом определялись лечащими врачами исходя из индивидуальной клинической ситуации. В конце периода наблюдения 85% пациентов определили терапевтическое действие ацеклофенака как «очень хорошее», 32% сообщили о полном прекращении боли. При этом число пациентов, которые на момент включения в исследование оценивали боль как «тяжелую», сократилось с 41 до 2%.

Влияние на ЖКТ

Особое внимание при длительном приеме НПВП, в частности при предоперационной подготовке больных, уделяется желудочно-кишечной безопасности [15, 16]. Поскольку риск гастроинтестинальных осложнений представляет собой серьезную проблему, в рамках проекта по изучению безопасности НПВП были выполнены систематический обзор 2984 международных статей и метаанализ 28 обсервационных исследований для оценки относительного риска (ОР) осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, связанных с применением НПВП [17]. Была показана значительная вариабельность риска гастроинтестинальных осложнений для различных препаратов: суммарный ОР варьировался от 1,43 [0,65; 3,15] до 18,45 [10,99; 30,97]; ацеклофенак характеризовался наименьшим ОР (1,43) по сравнению с другими НПВП — цефекоксибом (1,45), ибупрофеном (1,84), диклофенаком (3,34), мелоксикамом (3,47), нимесулидом (3,83), кеторолаком (11,50).

Установлено, что ацеклофенак обладает улучшенной переносимостью, что связано со слабым угнетением простагландинов слизистой оболочки желудка. Индекс ингибирования ЦОГ1/ЦОГ2 позволяет судить о потенциальной токсичности препарата: чем меньше соотношение ЦОГ1/ЦОГ2, тем менее токсичен препарат. Средняя ингибирующая концентрация для ацеклофенака — 0,26 мкМ, тогда как для цефекоксиба, наиболее безопасного с точки зрения поражения ЖКТ, — 0,70 мкМ [18].

В проспективном открытом многоцентровом 12-месячном исследовании SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines) [19], включавшем 10 142 пациентов с РА, ОА и АС, проводилось сравнение безопасности ацеклофенака 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут при длительном применении. Поскольку в состав ацеклофенака входит дихлорфениламиногруппа, это существенно отличает его от других производных уксусной кислоты, в частности от диклофенака. Ацеклофенак имеет умеренную селективность к ЦОГ2 и значительно меньше влияет на ЦОГ1. Анализ частоты НР выявил, что у больных, получавших ацеклофенак, НР возникали в 22,4% случаев, тогда как при приеме диклофенака — в 27,1%. Наиболее частыми были НР со стороны ЖКТ (диспепсия, боль, диарея, тошнота): 10,6 и 15,2% ($p < 0,05$) соответственно. Не отмечено тяжелых НР со стороны гепатоби-

лиарной системы. Таким образом, применение ацеклофенака характеризовалось меньшим риском развития НПВП-гастропатий и лучшей переносимостью, хотя среди получавших ацеклофенак было значительно больше пациентов с патологией ЖКТ в анамнезе, и при этом ацеклофенак не уступал диклофенаку по эффективности.

Важнейшим доказательством относительно низкого риска желудочно-кишечных осложнений при использовании ацеклофенака стали и популяционные исследования по типу случай-контроль [20, 21]. В этих работах ацеклофенак продемонстрировал наименьший риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) по сравнению со всеми неселективными НПВП (н-НПВП), а также мелоксикамом и нимесулидом. ОР развития этого осложнения при использовании ацеклофенака составил 2,6 (1,5–4,6), диклофенака — 3,1 (2,3–4,2), ибупрофена — 4,1 (3,1–5,3), напроксена — 7,3 (4,7–11,4), кетопрофена — 8,6 (2,5–29,2), индометацина — 9,0 (3,9–20,7), пироксикама — 12,6 (7,8–20,3). Анализ частоты ЖКК при приеме 13 различных НПВП в течение 4 лет у 180 995 больных показал, что частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ была наиболее низкой (1,7 случая на 1000 больных/год) при использовании ацеклофенака и наиболее высокой (25,8 случая на 1000 больных/год) при терапии кетопрофеном [22]. ОР кровотечений у пациентов, принимавших ацеклофенак, был почти в 4 раза ниже, чем при лечении диклофенаком. По данным 12-месячного сравнительного исследования [23], частота побочных эффектов, рассчитанная на 1 млн суточных приемов препарата, составила 8,7 (6,1–12,0) для ацеклофенака и 24,8 (23,1–26,6) и 52,6 (49,9–55,4) для мелоксикама и рофекоксиба соответственно. По сравнению с пациентами, получавшими мелоксикам и рофекоксиб, ацеклофенак реже вызывал токсические поражения печени, тромбоэмболические осложнения, повышение артериального давления (АД) и отеки конечностей, установлена также более низкая частота ЖКК и боли в животе. Авторы отметили лучший профиль безопасности ацеклофенака по сравнению с селективными ингибиторами ЦОГ2.

Эти данные были подтверждены в российских исследованиях при сравнении эффективности и безопасности ацеклофенака и нимесулида у больных РА в течение 4 нед [24, 25]. Для определения осложнений со стороны ЖКТ всем пациентам до и после курса терапии выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). При проведении ЭГДС изменения со стороны слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ были обнаружены у 5 (17,8%) больных, получавших ацеклофенак. У всех пациентов имелись лишь единичные (от 2 до 5, в среднем $3,2 \pm 1,5$) эрозии слизистой оболочки желудка. При этом у 3 больных эрозии были случайной находкой, а у 2 — сопровождалась диспепсией. В контрольной группе (нимесулид) признаки НПВП-гастропатии выявлялись несколько чаще — в 25% случаев. У большинства пациентов это были единичные эрозии (от 2 до 6, в среднем $3,4 \pm 1,7$). Однако у 2 больных контрольной группы патология носила более серьезный характер: в одном случае возникли множественные (более 10) эрозии, в другом — язва двенадцатиперстной кишки (ДПК). В группе нимесулида те или иные жалобы со стороны верхних отделов ЖКТ предъявляли 3 пациента, имевших видимые изменения слизистой ЖКТ (включая больного с язвой ДПК). У 4 больных контрольной группы появление эрозий не сопровождалось ка-

кими-либо клиническими симптомами. Общее число пациентов, у которых были выявлены осложнения со стороны ЖКТ (пациенты с диспепсией и пациенты с бессимптомными эрозивными изменениями), составило в группе ацеклофенака 9 (32,1%), в контрольной группе — 13 (46,4%; $p=0,0408$).

Таким образом, ацеклофенак реже вызывает диспепсию и бессимптомные язвы при лечении больных с воспалительными ревматическими заболеваниями суставов. Риск развития ЖКТ при длительном использовании ацеклофенака может быть ниже, чем при применении других н-НПВП.

Влияние на ССС

Осложнения со стороны ССС при использовании НПВП свойственны всем препаратам данной группы, при этом риск развития осложнений зависит от особенностей препарата и используемой дозы, но не от селективности в отношении ЦОГ2. В последние годы накапливаются данные о физиологической роли ЦОГ2-зависимого синтеза простагландинов [26], в частности о сердечно-сосудистых эффектах НПВП. Воспалительный процесс, как известно, протекает с нарушением баланса между ЦОГ-зависимым синтезом PGI₂ и Tx, что может играть существенную роль в пусковых механизмах атеротромбоза. При этом сосудистые эффекты НПВП, опосредованные ингибитором ЦОГ2, могут проявляться у пациентов с повышенным риском ССО, в том числе у пожилых людей, страдающих артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом (СД), а также ревматическими воспалительными заболеваниями суставов.

Пока имеется не так много данных о риске класс-специфических осложнений со стороны ССС, связанных с приемом ацеклофенака. Пожалуй, единственной крупной работой, посвященной данному вопросу, является масштабное исследование случай-контроль, проведенное финскими учеными [27]. Авторы оценили ОР инфаркта миокарда при использовании различных н-НПВП на основании данных о 33 309 эпизодах этого опасного осложнения (контроль — 138 949 эпизодов). Прием ацеклофенака ассоциировался с более низким ОР развития инфаркта миокарда — 1,23 (0,97–1,62), чем прием индометацина — 1,56 (1,21–2,03), ибупрофена — 1,41 (1,28–1,55) и диклофенака — 1,35 (1,18–1,54). При использовании нимесулида выявлен более высокий кардиоваскулярный риск: ОШ 1,69 (1,43–1,99). В приведенных выше работах, включая масштабное 12-месячное исследование SAMM, значимого различия между ацеклофенаком и другими НПВП в частоте развития и дестабилизации артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, а также кардиоваскулярных катастроф не отмечено. Поскольку фармакокинетика ацеклофенака не меняется с возрастом, это является важным основанием при назначении его пожилым больным с высоким кардиоваскулярным риском [28]. Кроме того, не выявлено неблагоприятных последствий взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами, в частности с диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антикоагулянтами и др. Так, при сочетанном назначении ацеклофенака и диуретиков не отмечено изменений АД и осмолярности мочи [29–30]. Не наблюдалось каких-либо нарушений при совместном приеме ацеклофенака с метотрексатом, широко использующимся в комплексной терапии РЗ [31].

Влияние на тромботический статус и риск послеоперационных кровотечений

За счет обратимой блокады ЦОГ1 и снижения синтеза TxA₂ н-НПВП могут оказывать антитромботическое действие и повышать риск кровотечений после хирургических вмешательств. Этот риск всегда следует учитывать при использовании НПВП у пациентов после операций, даже относительно небольших и амбулаторных. Частота кровотечений из области операционной раны у больных, получавших НПВП, превышает 1%, однако большинство кровотечений имеют низкую интенсивность и не требуют повторного хирургического вмешательства или гемотрансфузии. Наличие исходных гемокоагуляционных нарушений и применение антикоагулянтов может увеличить опасность кровотечения в 2–3 раза. Эта проблема приобретает все большее значение на фоне постоянно растущего использования в хирургической и травматологической практике новых пероральных антикоагулянтов — прямых ингибиторов тромбина и Ха-фактора. Совместный прием ацеклофенака и варфарина натрия, хотя и приводит к некоторому повышению плазменной концентрации последнего, существенного влияния на показатели коагулограммы не оказывает.

Особое значение в периоперационной подготовке больных с РЗ приобретает необходимость применения НПВП у пациентов, получающих с целью кардиопротекции низкие дозы ацетилсалициловой кислоты — АСК (НДА). Назначение НДА рассматривается как действенное средство профилактики тромбоэмболических осложнений при приеме НПВП, которое следует использовать у всех больных, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск. Так, по данным популяционного исследования [32], комбинированное применение НПВП и НДА снижало риск развития сердечно-сосудистых катастроф на 20–30%. Если у больных, получавших цеlexоксиб, ОР их развития без использования АСК составлял 1,12, то при комбинации с АСК — 0,88. Важным исключением является ибупрофен, который снижает антитромботическое действие АСК и поэтому не должен с ней сочетаться. При одновременном приеме ибупрофена и АСК конкурентно подавляется антиагрегантное действие последней, тем самым увеличивается вероятность тромботических осложнений у пациентов с кардиоваскулярными факторами риска. ОР инфаркта миокарда у пациентов, принимавших ибупрофен без АСК и с АСК, составил 1,08 и 1,2 соответственно. Следует отметить, что ацеклофенак, диклофенак, парацетамол, мелоксикам и коксибы не взаимодействуют с АСК и не снижают ее антитромботический эффект. Сложность комбинированной терапии НПВП и НДА объясняется, с одной стороны, ростом риска кровотечений и эрозивно-язвенных поражений органов ЖКТ, а с другой — снижением эффективности кардиопротективного эффекта АСК. Следует учитывать, что комбинация НПВП в высоких дозах с НДА может повышать риск осложнений со стороны ЖКТ до 13,3 раза. Поэтому в предоперационном периоде необходимо обсудить с кардиологом целесообразность применения НДА или возможность прекращения их совместного с НПВП приема [33]. НДА могут быть назначены по жизненным показаниям пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (уровень общего холестерина ≥ 8 ммоль/л или АД $\geq 180/100$; СД без поражения органов-мишеней, за исключением молодых пациентов с СД 1-го типа без факто-

ОБЗОРЫ

ров риска; хроническая болезнь почек — скорость клубочковой фильтрации, СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м², SCORE² >5 и <10%) или с очень высоким риском кардиоваскулярных осложнений (установленный диагноз сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реваскуляризация коронарных артерий и других артериальных бассейнов; в анамнезе — аортокоронарное шунтирование, стентирование, острое нарушение мозгового кровообращения, аневризма аорты, заболевания периферических артерий); с подтвержденным субклиническим атеросклерозом (атеротромбоз сонных и коронарных артерий); осложненным СД; хронической болезнью почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м², SCORE ≥10%). У пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, постоянно принимающих НДА, за 10 дней до операции рекомендуется отменить все содержащие АСК препараты (аспирин, тромбо АСС, кардиоаспирин, кардиомагнил и т. д.). При очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений необходима индивидуальная его оценка с привлечением кардиологов, анестезиологов, гематологов, при этом прием НДА не отменяют, пока риск периоперационного кровотечения не будет значительным. В то же время из-за слабой доказательной базы НДА не назначают для первичной про-

филактики (например, у больных с артериальной гипертензией без стенокардии).

Заключение

Результаты крупномасштабных исследований свидетельствуют о бесспорных преимуществах ацеклофенака в лечении воспалительных заболеваний суставов. Аэртал® — универсальный анальгетик, который занимает достойное место в предоперационной подготовке больных с РЗ. Препарат используется как для быстрого обезболивания в ургентных ситуациях, так и для длительного контроля боли. Доказана его высокая клиническая эффективность — достаточное противовоспалительное и анальгетическое действие; безопасность и хорошая переносимость, преимущества перед другими «стандартными» НПВП: быстрый период полураспада, который уменьшает возможность кумуляции препарата и, соответственно, риск развития побочных эффектов; высокая биодоступность, не зависящая от приема пищи; сравнимая фармакокинетика у лиц разных возрастных групп; лучшая желудочно-кишечная переносимость; возможность сочетанного приема с непрямые антикоагулянтами, НДА, что особенно важно в предоперационном и раннем послеоперационном периодах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bo' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (practical guide for doctors)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
2. Carpintero P, Caeiro JR, Carpintero R, et al. Complications of hip fractures: A review. *World J Orthop.* 2014 Sep 18; 5(4):402-11. doi: 10.5312/wjo.v5.i4.402. eCollection 2014.
3. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015; 9(1): 4-24. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
4. Scarpignato C, Lanis A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis - an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med.* 2015 Mar 19; 13: 55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
5. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821-47.
6. Lemmel E, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. *Curr Med Res Opin.* 2002;18(3):146-53.
7. Peris F, Bird H, Serni U, et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a metaanalysis. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1996;(16):37-45.
8. Willoughby D, Moore A, Colville-Nash P. COX-1, COX-2 and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet.* 2000 Feb 19;355(9204):646-8.
9. Saraf S. Aceclofenac: A Potent NonSteroidal Anti-Inflammatory Drug. *In Latest Reviews* 2006; 4(3):119-24.
10. Hinz B, Rau T, Augel D, et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Sep;74(3):222-35.
11. Насонова ВА, Каратеев АЕ. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака. Современная ревматология. 2009;3(3): 58-65. [Nasonova VA, Karateev AE. Symptomatic therapy for pain in rheumatic diseases: a place of aceclofenac. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2009;3(3):58-65. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2009-560
12. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
13. 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.
14. Presser Lima PV, Fontanella V. Analgesic efficacy of aceclofenac after surgical extraction of impacted lower third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Jun;35(6):518-21.
15. Насонов ЕЛ Специфические ингибиторы ЦОГ-2: решенные и нерешенные проблемы. Клиническая фармакология и терапия. 2000;(1):57-64. [Nasonov EL Specific COX-2 inhibitors: solved and unsolved problems. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2000;(1):57-64. (In Russ.).]
16. Vane J, Botting R. Mechanism of action in nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998 Mar 30;104(3A):2S-8S; discussion 21S-22S.
17. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
18. Henrotin Y, De Leval X, Mathy-Hartet M, et al. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm*

²Systematic COronary Risk Evaluation.

- Res. 2001 Aug;50(8):391-9.
19. Huskisson E, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Europ J Rheumatol Inflamm.* 2000; 7(1):1-7.
 20. Lanas A, Garsia-Rodriguez L, Arroyo M, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. *Gut.* 2006 Dec;55(12):1731-8. Epub 2006 May 10.
 21. Laporte J, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004;27(6):411-20.
 22. Llorente Melero MJ, Tenias Burillo JM, Zaragoza Marcet A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig.* 2002 Jan; 94(1):7-18.
 23. Raber A, Heras J, Costa J, et al. Incidence of spontaneous notifications of adverse reactions with aceclofenac, meloxicam, and rofecoxib during the first year after marketing in the United Kingdom. *Ther Clin Risk Manag.* 2007 Jun;3(2):225-30.
 24. Каратеев АЕ. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). *Consilium Medicum.* 2013;15(2): 48-53. [Karateev AE. Results of the clinical study AEROPLAN (analysis of the effectiveness and risk of complications in the treatment of arthritis with aceclofenac and nimesulide). *Consilium Medicum.* 2013;15(2): 48-53. (In Russ.)].
 25. Каратеев АЕ. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина». Современная ревматология. 2013;7(2):88-94. [Karateev AE. Aceclofenac in rheumatology: The golden mean. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(2):88-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2389
 26. Huskisson EC. Aceclofenac: Ace or just another Jack? *Europ J Rheum Inform.* 1996; 16(1):1-2.
 27. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Veslainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J.* 2006 Jul;27(14):1657-63. Epub 2006 May 26.
 28. Wood SG, Fitzpatrick K, et al. Pharmacokinetics and metabolism a new NSAID/analgesic aceclofenac in man. *Pharm Res.* 1990;7(9):212.
 29. Ли́ла АМ. Применение препарата Аэртал (ацеклофенак) в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2009;17(4):291-4. [Lila AM. The use of Aertal (aceclofenac) in clinical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2009;17(4): 291-4. (In Russ.)].
 30. Ли́ла АМ. Применение Аэртала в ревматологической практике. Справочник поликлинического врача. 2010;(8):47-9. [Lila AM. The use of Aertal in rheumatological practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2010;(8):47-9. (In Russ.)].
 31. Насонова ВА. Ацеклофенак — безопасность и эффективность. Русский медицинский журнал. 2003;11(5):3-6. [Nasonova VA. Aceclofenac-safety and efficacy. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2003; 11(5):3-6. (In Russ.)].
 32. Singh G, Graham D, Wang H, et al. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(Suppl. II):61.
 33. Ашихмин ЯИ, Драпкина ОМ. Лечение болевого синдрома с позиции эффективности и безопасности. Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия. 2011;(1):38-43. [Ashikhmin YaI, Drapkina OM. Pain syndrome treatment from the position of efficiency and safety. *Effektivnaya farmakoterapiya. Revmatologiya. Travmatologiya. Ortopediya.* 2011;(1):38-43. (In Russ.)].

Поступила 19.07.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Гедеон Рихтер». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Остеоартрит суставов кистей: патогенез, диагностика, подходы к терапии

Шостак Н.А.¹, Правдюк Н.Г.¹, Лиля А.М.^{2,3}, Громова О.А.⁴

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 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; ⁴Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Институт фармакоинформатики, Москва, Россия

¹117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴119333, Москва, Вавилова, 44, корп. 2

Остеоартрит (ОА) — широко распространенное заболевание, сопровождающееся стойким поражением суставов с выраженной функциональной недостаточностью, что приводит к ранней инвалидизации больных. При ОА в патологический процесс вовлекаются различные группы суставов. Одной из классических локализаций ОА являются суставы кистей. Обсуждается роль механической нагрузки, генетических факторов, дефицита половых гормонов в развитии заболевания. Лечебная тактика включает сочетание нефармакологических, фармакологических и хирургических методов.

Ключевые слова: остеоартрит суставов кистей; нестероидные противовоспалительные препараты; капсаицин; хондроитин сульфат; глюкозамина сульфат; Хондрогард; Сустагард Артро; витамин D; эстрогенсодержащие препараты; таргетная терапия.

Контакты: Наталья Григорьевна Правдюк; pravda547@yandex.ru

Для ссылки: Шостак НА, Правдюк НГ, Лилля АМ, Громова ОА. Остеоартрит суставов кистей: патогенез, диагностика, подходы к терапии. Современная ревматология. 2019;13(4):130–136.

Hand osteoarthritis: pathogenesis, diagnosis, and approaches to therapy

Shostak N.A.¹, Pravdyuk N.G.¹, Lila A.M.^{2,3}, Gromova O.A.⁴

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 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; ⁴Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ⁴44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333

Osteoarthritis (OA) is a widespread disease accompanied by persistent joint damage with obvious functional failure, which leads to early disability in patients. In OA, different groups of joints are involved in the pathological process. Hand joints are one of the classical sites of OA. The paper discusses the role of mechanical load, genetic factors, and sex hormone deficiency in the development of the disease. The treatment policy includes a set of non-pharmacological, pharmacological, and surgical methods.

Keywords: hand osteoarthritis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; capsaicin; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; Chondroguard; Sustaguard Arthro; vitamin D; estrogen-containing drugs; targeted therapy.

Contact: Natalia Grigoryevna Pravdyuk; pravda547@yandex.ru

For reference: Shostak NA, Pravdyuk NG, Lila AM, Gromova OA. Hand osteoarthritis: pathogenesis, diagnosis, and approaches to therapy. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(4):130–136.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-130-136

Эпидемиология

Остеоартрит (ОА) широко распространен во всем мире, этим заболеванием страдают до 10% мужчин и 13% женщин [1]. ОА сопровождается стойким поражением суставов с выраженной функциональной недостаточностью, что приводит к ранней инвалидизации больных [2]. При ОА отмечается вовлечение различных групп суставов, одной из классических его локализаций являются суставы кистей (СК). По данным крупномасштабного исследования, проведенного в 13 странах Латинской Америки (n=3040), изолированное поражение СК отмечалось у 9,5% пациентов с ОА [3]. В дру-

гом исследовании (n=18 490) также была продемонстрирована высокая распространенность ОА СК — им страдали 16,0% больных [4].

Принято выделять три основных варианта ОА СК: ОА межфаланговых СК с формированием узелков или без такового; ОА I запястно-пястного сустава (ЗППС) и эрозивный ОА (ЭОА).

Факторы риска и патогенез

Механизмы развития ОАСК до конца неясны. Обсуждается роль механической нагрузки в развитии заболева-

ния, что подтверждается более высокой распространенностью ОА с вовлечением суставов доминирующей руки (80% правой имеют правосторонний симптоматический ОА СК), при этом заболевание не встречается у пациентов с обездвиженной конечностью (например, вследствие гемипареза). Механическая нагрузка играет центральную роль в патогенезе ОА СК и влияет на биодоступность факторов роста, воспаление и деградацию матрикса. Связки, сухожилия и энтезисы, по-видимому, воздействуют на фенотипическую экспрессию костных и мягкотканых изменений при ОА. По мнению авторов, воспалительные изменения в энтезисах межфаланговых СК у пациентов с ОА свидетельствуют о том, что они являются ранней мишенью и зоной, где формируются изменения, индуцирующие развитие ОА [5]. Полученные данные совпадают с наблюдениями на моделях ОА у животных, в которых повреждение связок коленного сустава служило предпосылкой к развитию спонтанного нетравматического ОА [6, 7]. Ранняя воспалительная фаза заболевания предшествует ремоделированию кости, что обуславливает уменьшение боли в суставах с течением времени [8].

Влияние пола на риск возникновения ОА СК достигает пика в период пери- и постменопаузы. У женщин 50–60 лет этот риск в 3,5 раза выше по сравнению с мужчинами аналогичного возраста [9]. Резкое снижение уровня эстрогенов способствует развитию хронического воспаления, в том числе в хрящевой и соединительной ткани [10]. Дефицит эстрогенов отрицательно влияет на целостность суставного хряща и повышает болевую чувствительность суставов. Появление таких перименопаузальных симптомов, как приливы и нарушение менструального цикла, совпадает с дебютом ОА СК. Является ли эта связь следствием утраты установленных противовоспалительных и прорепаративных эффектов эстрогенов или обусловлена воздействием других половых гормонов, неизвестно. Клинико-эпидемиологические исследования показали, что более высокие уровни эндогенных эстрогенов соответствуют снижению риску ОА СК [11].

Среди всех типов ОА наиболее часто (около 60%) наследуется ОА СК независимо от предрасполагающих факторов внешней среды или демографических особенностей. В крупномасштабном обзоре, опубликованном в 2008 г., обобщены все генетические исследования в области ОА [12]. Анализ генетических ассоциаций (исследование патологических полиморфизмов в генах-кандидатах) выявил два варианта, ассоциированных с ОА СК: в генах *ACAN* (кодирует агрекан С белок, также известный как хрящевой специфичный протеогликановый ядерный белок, или протеогликановый хондроитин сульфат, — неотъемлемый компонент внеклеточного матрикса в хрящевой ткани) и *HFE* (кодирует белок наследственного гемохроматоза) [12]. В дальнейшем был проведен ряд полногеномных исследований (genome-wide association studies, GWASs), в которых были получены данные, позволяющие сгруппировать гены в зависимости от их роли в развитии заболевания [13–18].

Ведущим признаком ОА являются дегенеративно-деструктивные изменения суставного хряща, сопровождающиеся воспалением с формированием хондрита, синовита и остеоита. Хронический воспалительный процесс в синовиальной оболочке способствует изменению метаболизма

хондроцитов и нарушению баланса между анаболическими (синтетическими) и катаболическими (деструктивными) процессами с преобладанием последних. В основе нарушения метаболизма хряща лежат количественные и качественные изменения протеогликанов — белково-полисахаридных комплексов, обеспечивающих стабильность структуры коллагеновой сети, которая является основой хрящевого матрикса.

Роль воспаления в развитии и поддержании ОА СК в настоящее время активно изучается. Данные проспективных исследований демонстрируют прогностическое значение синовита, верифицированного при магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвуковым исследованием (УЗИ), в прогрессировании заболевания и формировании центральных эрозий [19–22]. Широкий спектр биомаркеров сыворотки, таких как СРБ, адипокины, маркеры гомеостаза хряща и кости, был изучен при ОА СК. Однако до настоящего времени не выявлены биомаркеры ОА СК, обладающие диагностической и прогностической ценностью. В исследовании С.Н. Roux и соавт. [23] повышенный сывороточный уровень интерлейкина (ИЛ) 1 ассоциировался со структурными нарушениями и потерей функции сустава при ОА СК. Однако попытки использования традиционных базисных противовоспалительных препаратов (гидрохлорохин) и генно-инженерных биологических препаратов, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли α и ИЛ1, в лечении ОА СК потерпели неудачу [24–28].

Клинические проявления и диагностика

Наиболее типичным объективным признаком ОА межфаланговых СК является возникновение плотных, величиной с горошину, иногда болезненных при пальпации узелков в проекции дистальных межфаланговых суставов (ДМФС; узелки Гебердена) и проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС; узелки Бушара). Рентгенологически в указанных суставах определяются сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз, формирование остеофитов. Возникновение узелков связано с костными краевыми остеофитами.

Клинические проявления ОА I ЗППС характеризуются болью, деформацией и нарушением функции. Интенсивная боль и функциональные нарушения наблюдаются при сочетанном поражении I ЗППС и межфаланговых суставов.

Наиболее тяжелым вариантом является ЭОА, к типичным признакам которого относятся внезапное начало, локальное воспаление, субхондральные эрозии и худшие исходы по сравнению с неэрозивным вариантом ОА СК.

Критерии диагностики ОА СК представлены в таблице.

Более информативны для выявления синовита и структурных изменений в суставах, особенно на ранних стадиях, инструментальные методы исследования (УЗИ, МРТ), позволяющие обнаружить воспаление даже при незначительно выраженной клинической симптоматике.

Подходы к терапии

Современная терапия ОА СК включает нефармакологические, фармакологические и хирургические методы.

Нефармакологические методы

В последнее время опубликован ряд исследований, посвященных эффективности физических упражнений

Критерии диагностики ОА СК (обобщенные данные)

Клинические критерии	Рентгенологические критерии
Критерии ОА СК ACR [29] Боль или скованность в сочетании с 3 из 4 критериев: • плотные узелки в области ≥ 2 суставов из 10 оцениваемых* • плотные узелки в области ≥ 2 ДМФС • < 3 припухших ПФС • деформация по крайней мере 1 из 10 оцениваемых суставов*	• Изменения по крайней мере в 1 суставе кисти, соответствующие $\geq$ II стадии по Kellgren—Lawrence [30] • Изменения по крайней мере в 2 суставах кисти, соответствующие $\geq$ II стадии по Kellgren—Lawrence [31] • Изменения, соответствующие $\geq$ II стадии по Kellgren—Lawrence в 2 из 3 групп суставов (ДМФС, ПМФС, I ЗППС) [32] • Счет Altman ≥ 1, остеофит или сужение суставного пространства в ≥ 1 суставе кисти [33]

Примечание. ACR — Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); ПФС — пястно-фаланговые суставы; * — II и III ДМФС, II и III ПМФС и I ЗППС обеих кистей.

при ОА СК, а также систематический Кокрейновский обзор [34–37]. Физические упражнения признаны эффективным методом лечения у пациентов с любым клиническим вариантом ОА. Снижение массы тела — часть целостного подхода, в том числе в случаях, когда ОА СК является проявлением генерализованного ОА. При ОА I ЗППС рекомендуется длительное использование ортезов [38]. Однако по-прежнему существует неопределенность в отношении их оптимальной конструкции. Имеются данные о применении шин при ОА межфаланговых СК и компрессионных перчаток при ОА СК. К другим нефармакологическим методам лечения ОА СК относят спа-терапию, иммобилизацию суставов, тейпирование, ультразвуковую терапию и диету. Хотя доказательства эффективности указанных методов лечения ограничены, они внесены в клинические рекомендации European League Against Rheumatism (EULAR) [39].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Систематический обзор литературы, касающейся терапии ОА СК, показал, что эффекты перорального и трансдермального применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) сравнимы. Однако при трансдермальном использовании отмечается меньшее количество неблагоприятных реакций (НР), особенно у пациентов старше 75 лет [40]. Назначение НПВП внутрь или парентерально характеризуется более значительным ulcerогенным действием вследствие обеднения кровотока слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), перегрузкой системы цитохромов P450 в печени, повышением артериального давления (из-за дисбаланса синтеза простагландина и тромбосана) и угнетением красного ростка костного мозга. При необходимости возможно использование пероральных или парентеральных форм НПВП (напроксен, селективные ингибиторы циклооксигеназы 2, ЦОГ2) после оценки кардиоваскулярного и ЖКТ риска. D. Sanders и соавт. [41] с помощью функциональной МРТ продемонстрировали снижение активности области мозга, связанной с восприятием боли, после введения напроксена у пациентов с хронической болью, ассоциированной с ОА I ЗППС. Трансдермальное применение НПВП на 40% уменьшает потребность в их пероральном приеме [42]. В многоцентровом исследовании показана эффективность диклофенака для снижения

выраженности болевого синдрома у пациентов с ОА СК. Хотя трансдермальное применение НПВП приводило к повышению сухости кожи, наблюдалось существенно меньше НР со стороны ЖКТ, чем при пероральном приеме этих препаратов [40]. В систематическом обзоре анализировались результаты 43 работ: 36 рандомизированных контролируемых исследований — РКИ (7900 пациентов с ОА всех локализаций) и 7 наблюдательных исследований (218 074 участников) [43]. На этом материале продемонстрирована эффективность топической формы диклофенака натрия в лечении боли и воспаления

при ОА. Трансдермальные формы пироксикама оказались лучшим вариантом при нарушении функции сустава. Гели, содержащие салицилат, имеют худший профиль безопасности из-за более высокой скорости всасывания.

Капсаицин

В систематическом обзоре, в который вошли публикации 2004–2016 гг., отмечен хороший профиль безопасности и эффективности капсаицина в снижении боли при ОА СК, омартрозе, гонартрозе, коксартрозе [44]. Аппликации капсаицина сопровождаются жжением, которое достигает максимума к 1-й неделе лечения, после чего симптомы уменьшаются. Поэтому препарат не рекомендуется пациентам с реактивным синовитом. Показано назначение капсаицина при хроническом болевом синдроме, в том числе с невропатическим компонентом.

Глюкокортикоиды и гиалуроновая кислота

Преимущества и недостатки внутрисуставного введения глюкокортикоидов (ГК) и препаратов гиалуроновой кислоты (ГнК) в I ЗППС и межфаланговые СК оценивались в систематическом обзоре, включавшем 13 исследований (суммарно 864 пациента с ОА СК) [45]. 11 из них были посвящены ОА I ЗППС, и 2 — ОА межфаланговых суставов. При наблюдении за пациентами до 6 мес отмечен благоприятный профиль безопасности внутрисуставных инъекций ГК и ГнК. По некоторым данным, внутрисуставное введение ГК может быть эффективным при ОА межфаланговых СК.

Эстрогенсодержащие препараты

До настоящего времени не проводилось фармакологически обоснованных клинических исследований влияния менопаузальной гормональной терапии на ОА СК [46]. При планировании и проведении таких исследований следует учитывать не только действующее начало (конъюгированные эстрогены, «натуральные» эстрогены, комбинации с прогестинами и др.) и дозу эстрогенов, но и способ их введения (перорально, инъекционно, трансдермально в виде гелей). Трансдермальное применение эстрогенов характеризуется ярко выраженными фармакокинетическими преимуществами, позволяющими уменьшить их дозу без потери эффективности, избежать такой НР, как избыточная активация коагуляции крови [47].

Витамин D

Снижение минеральной плотности кости (МПК) отягчает течение ОА. По данным датского исследования ($n=3913$, средний возраст 60 лет), снижение МПК было ассоциировано с сужением суставной щели у женщин с ОА [48]. Витамин D, являясь основным регулятором костного метаболизма, способствует повышению МПК [49, 50]. Кроме того, витамин D, воздействуя на геном, проявляет широкий круг внекостных эффектов, в том числе способствует поддержанию структуры хряща, уменьшению выраженности хронического воспаления и боли [51], а также риска опухолевых заболеваний [52]. Высокая распространенность дефицита витамина D у россиян различного возраста делает его восполнение важным резервом реабилитации пациентов с ОА [53]. При ОА коленного сустава ($n=340$) нормальная обеспеченность витамином D ($25(\text{ОН})\text{D} >30$ нг/мл) способствует уменьшению деградации хрящевой ткани, воспалительных изменений синовиальной оболочки и функциональных нарушений по WOMAC [54]. Систематический анализ 11 исследований ($n=5137$) показал, что дефицит витамина D (<20 нг/мл) связан с прогрессированием ОА коленного сустава, подтвержденного рентгенологически [55]. Низкий уровень $25(\text{ОН})\text{D}$ в крови ассоциируется с более высоким риском ОА СК у лиц пожилого возраста ($n=2756$, 40,7% мужчин, возраст $74,2 \pm 7,1$ года). У людей с самым низким уровнем $25(\text{ОН})\text{D}$ (<15 нг/мл) риск ОА СК был выше на 26% (отношение шансов 1,26; 95% доверительный интервал, ДИ 1,15–1,38), а риск симптоматического ОА СК — на 18% (относительный риск 1,18; 95% ДИ 1,06–1,32), чем у лиц с наиболее высокими значениями этого показателя [56].

Хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат

Одной из составляющих лечения ОА СК является использование хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС). Молекулярные механизмы противовоспалительного эффекта ХС включают в себя взаимодействие с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов и других клеток, которые приводят к ингибированию транскрипционного фактора NF- κ B, стимулирующего синтез провоспалительных цитокинов [57].

Результаты постгеномного анализа ГС показали важность его использования у пациентов с различной локализацией ОА на фоне коморбидной патологии, ассоциированной с хроническим воспалительным процессом [58], в том числе у пациентов с сахарным диабетом (СД) [59]. Известно, что прогноз ОА СК на фоне СД ухудшается, особенно при неблагоприятных генетических полиморфизмах [60]. Прием ХС в течение 3 лет замедляет рентгенологическое прогрессирование ОА СК [61]. В другом исследовании ($n=162$) терапия ХС (800 мг/сут, 6 мес) способствовала уменьшению боли и улучшению функции суставов у пациентов с ОА СК. Наблюдались более значительное снижение интенсивности боли в суставах кистей ($-8,7$ мм по визуальной аналоговой шкале; $p=0,016$), функциональных нарушений ($-2,14$ балла по функциональному индексу ОА кисти — Functional Index for Hand Osteoarthritis, FIHOA;

$p=0,008$) и продолжительности утренней скованности ($-5,1$ мин; $p=0,031$). Статистически значимые изменения были достигнуты после 3 мес терапии [62]. В группе пациентов с ЭОА СК, получавших 800 мг/сут ХС перорально и 500 мг/сут напроксена в течение 2 лет, отмечено замедление прогрессирования эрозий суставов, подтвержденное рентгенологически ($p<0,05$), и числа пораженных суставов по сравнению с группой пациентов, принимавших только напроксен [63].

Сочетанное применение инъекционных форм ХС и ГС в период обострения ОА позволяет достичь более стойкой ремиссии заболевания. Важным доводом в пользу их комбинации служат результаты фармакопротеомного и хемотранскриптомного исследований, указывающие не только на ингибирование провоспалительных белков, но и на снижение транскрипции соответствующих генов на фоне такой терапии [58, 64, 65].

В период обострения ОА СК может использоваться интритирующая схема парентерального введения, показавшая хорошие результаты при ОА коленного сустава. Схема включает назначение ХС в виде Хондрогарда¹ по 2,0 мл (200 мг) внутримышечно (в/м) через день №20 и ГС в виде Сустакса² по 3,0 мл в/м (200 мг/2,0 мл действующего вещества и 1,0 мл растворителя) через день №20. Препараты вводятся в режиме чередования: 1-й, 3-й, 5-й и т. д. день — ХС; 2-й, 4-й, 6-й и т. д. день — ГС. При необходимости рекомендуется использовать локальные трансдермальные формы НПВП, например гелевую форму мелоксикама (Амелотекс). Препарат необходимо наносить на чистую кожу, допускается легкое втирание в течение 2–3 мин в область пораженных СК.

Таргетная терапия

Предпринимались попытки назначения при ОА СК адалимумаба, гидроксихлорохина, доксициклина [66], GCSB-5 (смеси из 6 растительных экстрактов) [67], однако без существенного эффекта. Проходят клинические испытания препаратов, ингибирующих гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и ИЛ6 [68].

Хирургические методы

Хирургическое лечение может быть рекомендовано пациентам со структурными изменениями суставов, когда консервативные методы облегчения боли не дают желаемого эффекта. Трапециэктомию следует рассматривать как метод лечения при ОА базального сустава большого пальца; при поражении межфаланговых СК может быть выполнен артродез или артропластика [40].

Заключение

Таким образом, исследования последних лет способствовали более глубокому пониманию патогенеза ОА СК, что позволило наметить важнейшие точки приложения патогенетической терапии. Основной акцент сделан на сочетании нефармакологических методов и локальной терапии, а также на использовании симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия.

¹Фармакопейная субстанция CS-Bioactive©, Биоиберики С.А.У., Испания («Сотекс»).

²Фармакопейная субстанция Биоиберики С.А.У., Испания («Сотекс»).

1. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010 Aug;26(3):355-69. doi: 10.1016/j.cger.2010.03.001.
2. Erickson JM, Messer TM. Glucosamine and chondroitin sulfate treatment of hand osteoarthritis. *J Hand Surg Am*. 2013 Aug;38(8):1638-40. doi: 10.1016/j.jhsa.2013.05.017.
3. Reginato AM, Riera H, Vera M, Torres AR, et al. Osteoarthritis in Latin America: Study of Demographic and Clinical Characteristics in 3040 Patients. *J Clin Rheumatol*. 2015 Dec;21(8):391-7. doi: 10.1097/RHU.0000000000000281.
4. Kendzerska T, Jü ni P, King LK, et al. The longitudinal relationship between hand, hip and knee osteoarthritis and cardiovascular events: a population-based cohort study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Nov;25(11):1771-1780. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.024.
5. Tan AL, Toumi H, Benjamin M, et al. Combined high-resolution magnetic resonance imaging and histological examination to explore the role of ligaments and tendons in the phenotypic expression of early hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1267-72. Epub 2006 Apr 20.
6. Quasnicka HL, Anderson-MacKenzie JM, Tarlton JF, et al. Cruciate ligament laxity and femoral intercondylar notch narrowing in early-stage knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3100-9.
7. van der Kraan PM, Vitters EL, van Beuningen HM, et al. Degenerative knee joint lesions in mice after a single intra-articular collagenase injection. A new model of osteoarthritis. *J Exp Pathol (Oxford)*. 1990 Feb;71(1):19-31.
8. Marshall M, Watt FE, Vincent TL, Dziedzic K. Hand osteoarthritis: clinical phenotypes, molecular mechanisms and disease management. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Nov;14(11):641-656. doi: 10.1038/s41584-018-0095-4.
9. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, et al. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1659-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203355. Epub 2013 Jun 6.
10. Jacobsen S, Jensen TW, Bach-Mortensen P, et al. Low bone mineral density is associated with reduced hip joint space width in women: results from the Copenhagen Osteoarthritis Study. *Menopause*. 2007 Nov-Dec;14(6):1025-30. doi: 10.1097/gme.0b013e318038d34a.
11. Altman RD. Pharmacological therapies for osteoarthritis of the hand: a review of the evidence. *Drugs Aging*. 2010 Sep 1;27(9):729-45. doi: 10.2165/11539010-000000000-00000.
12. Ryder JJ, Garrison K, Song F, et al. Genetic associations in peripheral joint osteoarthritis and spinal degenerative disease: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2008 May;67(5):584-91. Epub 2007 Aug 24.
13. Stefansson SE, Jonsson H, Ingvarsson T, et al. Genomewide scan for hand osteoarthritis: a novel mutation in matrilin-3. *Am J Hum Genet*. 2003 Jun;72(6):1448-59. Epub 2003 May 7.
14. Zhai G, van Meurs JB, Livshits G, et al. A genome-wide association study suggests that a locus within the ataxin 2 binding protein 1 gene is associated with hand osteoarthritis: the Treat-OA consortium. *J Med Genet*. 2009 Sep;46(9):614-6. doi: 10.1136/jmg.2009.067314. Epub 2009 Jun 8.
15. Kerkhof HJ, Lories RJ, Meulenbelt I, et al. A genome-wide association study identifies an osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 7q22. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2):499-510. doi: 10.1002/art.27184.
16. den Hollander W, Boer CG, Hart DJ, et al. Genome-wide association and functional studies identify a role for matrix Gla protein in osteoarthritis of the hand. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):2046-2053. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211214. Epub 2017 Aug 30.
17. Styrkarsdottir U, Thorleifsson G, Helgadóttir HT, et al. Severe osteoarthritis of the hand associates with common variants within the ALDH1A2 gene and with rare variants at 1p31. *Nat Genet*. 2014 May;46(5):498-502. doi: 10.1038/ng.2957. Epub 2014 Apr 13.
18. den Hollander W, Boer CG, Hart DJ, et al. Genome-wide association and functional studies identify a role for matrix Gla protein in osteoarthritis of the hand. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):2046-2053. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211214. Epub 2017 Aug 30.
19. Haugen IK, Slatkowsky-Christensen B, Bøyesen P, et al. MRI findings predict radiographic progression and development of erosions in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):117-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205949. Epub 2014 Sep 9.
20. Mancarella L, Addimanda O, Pelotti P, et al. Ultrasound detected inflammation is associated with the development of new bone erosions in hand osteoarthritis: a longitudinal study over 3.9 years. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1925-32. doi: 10.1016/j.joca.2015.06.004.
21. Mancarella L, Addimanda O, Cavallari C, Meliconi R. Synovial inflammation drives structural damage in hand osteoarthritis: a narrative literature review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(1):43-50. doi: 10.2174/1573397112666160909105903.
22. Kortekaas MC, Kwok WY, Reijniere M, et al. Association of inflammation with development of erosions in patients with hand osteoarthritis: a prospective ultrasonography study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Feb;68(2):392-7. doi: 10.1002/art.39438.
23. Roux CH, Foltz V, Maheu E, et al. MRI and serum biomarkers correlate with radiographic features in painful hand osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Nov-Dec;34(6):991-998. Epub 2016 Sep 18.
24. Lee W, Ruijgrok L, Boxma-de Klerk B, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in hand osteoarthritis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Sep;70(9):1320-1325. doi: 10.1002/acr.23471. Epub 2018 Aug 12.
25. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A, et al. Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2018 Mar 20;168(6):385-395. doi: 10.7326/M17-1430. Epub 2018 Feb 20.
26. Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, et al. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1697-705. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205348. Epub 2014 May 9.
27. Aitken D, Laslett LL, Pan F, et al. A randomised double-blind placebo-controlled crossover trial of HUMira (adalimumab) for erosive hand Osteoarthritis- the HUMOR trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Jul;26(7):880-887. doi: 10.1016/j.joca.2018.02.899. Epub 2018 Mar 2.
28. Kloppenburg M. A phase 2a, placebo-controlled, randomized study of ABT-981, an anti-interleukin-1 α and -1 β dual variable domain immuno globulin, to treat erosive hand osteoarthritis (EHOA) [abstract OP0168]. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl. 2):122.
29. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1990 Nov;33(11):1601-10.
30. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec;16(4):494-502.
31. Mancarella L, Addimanda O, Cavallari C, Meliconi R. Synovial inflammation drives structural damage in hand osteoarthritis: a narrative literature review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(1):43-50. doi: 10.2174/1573397112666160909105903.
32. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Ginai AZ, et al. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):682-7. Epub 2004 Sep 16.
33. Altman, R. D. & Gold, G. E. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartil*. 15, A1-A56 (2007).
34. Kjekshus I, Grotle M, Hagen KB, Østeras N. Development of an evidence-based exercise programme for people with hand osteoarthritis.

ОБЗОРЫ

- tis. *Scand J Occup Ther.* 2015 Mar;22(2): 103-16. doi: 10.3109/11038128.2014.941394. Epub 2014 Aug 19.
35. Hennig, T. et al. Effect of home-based hand exercises in women with hand osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum. Dis.* 74, 1501-1508 (2015).
36. Østeras, N. et al. Limited effects of exercises in people with hand osteoarthritis: results from a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartil.* 22, 1224-1233 (2014).
37. Østeras, N. Exercise for hand osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 31, CD010388 (2017).
38. Bertozzi L, Valdes K, Vanti C, et al. Investigation of the effect of conservative interventions in thumb carpometacarpal osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil.* 2015;37(22): 2025-43. doi: 10.3109/09638288.2014.996299. Epub 2015 Jan 5.
39. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jan;78(1): 16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. Epub 2018 Aug 28.
40. Roth SH, Fuller P. Pooled safety analysis of diclofenac sodium topical solution 1.5% (w/w) in the treatment of osteoarthritis in patients aged 75 years or older. *Clin Interv Aging.* 2012;7:127-37. doi: 10.2147/CIA.S30884. Epub 2012 Jan 11.
41. Sanders D, Krause K, O'Muircheartaigh J, et al. Pharmacologic modulation of hand pain in osteoarthritis: a double-blind placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study using naproxen. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Mar;67(3):741-51. doi: 10.1002/art.38987.
42. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl):S18-21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007.
43. Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med.* 2018 May;52(10):642-650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043. Epub 2018 Feb 7.
44. Guedes V, Castro JP, Brito I, et al. Topical capsaicin for pain in osteoarthritis: A literature review. *Reumatol Clin.* 2018 Jan–Feb; 14(1):40-45. doi: 10.1016/j.reuma.2016.07.008. Epub 2016 Aug 27.
45. Kroon FP, Rubio R, Schoones JW, Kloppenburg M. Intra-articular therapies in the treatment of hand osteoarthritis: a systematic literature review. *Drugs Aging.* 2016 Feb;33(2):119-33. doi: 10.1007/s40266-015-0330-5.
46. Watt FE. Hand osteoarthritis, menopause and menopausal hormone therapy. *Maturitas.* 2016 Jan; 83:13-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.09.007. Epub 2015 Oct 1.
47. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА и др. Сравнительное исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения пероральной и трансдермальной форм заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в различные возрастные периоды. Проблемы репродукции. 2013;19(6):86-96. [Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA, et al. Comparative study of the evidence base of efficacy and safety of oral and transdermal forms of hormone replacement therapy with estrogen in women at different age periods. *Problemy reproduksii.* 2013;19(6):86-96. (In Russ.)].
48. Jacobsen S, Jensen TW, Bach-Mortensen P, et al. Low bone mineral density is associated with reduced hip joint space width in women: results from the Copenhagen Osteoarthritis Study. *Menopause.* 2007 Nov–Dec;14(6): 1025-30. doi: 10.1097/gme.0b013e318038d34a.
49. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D. Смена парадигмы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 568 с. [Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D. *Smena paradigm* [Vitamin D. paradigm shift]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 568 p.]
50. Торшин ИЮ, Громова ОА. 25 мгновений молекулярной фармакологии. О развитии клинико-фармакологического мышления. РСП Института микроэлементов ЮНЕСКО. Иваново: А-Гриф; 2012. 684 с. [Torshin IYu, Gromova OA. *25 mgnovenii molekulyarnoi farmakologii. O razvitiit kliniko-farmakologicheskogo myshleniya. RSTs Instituta mikroelementov YUNESKO* [25 moments of molecular pharmacology. On the development of clinical and pharmacological thinking. RSC of UNESCO Institute of trace elements]. Ivanovo: A-Grif; 2012. 684 p.]
51. Громова ОА, Торшин ИЮ, Спиричев ВБ. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. Медицинский совет. 2016;(1):12-21. [Gromova OA, Torshin IYu, Spirichev VB. Genome-wide analysis of vitamin D receptor binding sites indicates a wide range of potential applications of vitamin D in therapy. *Meditsinskii sovet.* 2016;(1):12-21. (In Russ.)].
52. Торшин ИЮ, Громова ОА, Фролова ДЕ и др. Дозозависимый хемотранскриптомный анализ дифференциального действия витамина D на экспрессию генов в клетках-предшественниках нейронов NPC и в опухолевых клетках MCF7 человека. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018;(2):35–51. [Torshin IYu, Gromova OA, Frolova DE, et al. Chemotranscriptome analysis of dose-dependent differential action of vitamin D on gene expression in cells-the precursors of neurons of NPC and tumor cells MCF7 of human. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2018;(2):35–51. (In Russ.)].
53. Лиманова ОА, Торшин ИЮ, Сардарян ИС и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинко-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;13(2): 5-15. [Limanova OA, Torshin IYu, Sardaryan IS, et al. Micronutrient supply and women's health: intellectual analysis of clinical and epidemiological data. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2014; 13(2):5-15. (In Russ.)].
54. Zheng S, Jin X, Cicuttini F, et al. Maintaining Vitamin D Sufficiency Is Associated with Improved Structural and Symptomatic Outcomes in Knee Osteoarthritis. *Am J Med.* 2017 Oct;130(10): 1211-1218. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.038. Epub 2017 May 24.
55. Vaishya R, Vijay V, Lama P, Agarwal A. Does vitamin D deficiency influence the incidence and progression of knee osteoarthritis? – A literature review. *J Clin Orthop Trauma.* 2019 Jan–Feb;10(1):9-15. doi: 10.1016/j.jcot.2018.05.012. Epub 2018 May 20.
56. Veronese N, Maggi S, Noale M, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Osteoarthritis in Older People: The Progetto Veneto Anziani Study. *Rejuvenation Res.* 2015 Dec;18(6):543-53. doi: 10.1089/rej.2015.1671. Epub 2015 Nov 5.
57. 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
58. 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
59. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ и др. О безопасности применения глюко-

- замина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):22-30. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. On the safety of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):22-30. (In Russ.)].
60. Четина ЕВ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ и др. Экспрессия генов метаболизма глюкозы и деструкции суставов при развитии сахарного диабета у больных остеоартритом. *Современная ревматология*. 2019;13(1):64-70. [Chetina EV, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Expression of genes related to glucose metabolism and joint destruction in the development of diabetes mellitus in patients with osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):64-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-64-70
61. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol*. 2002 Jun;21(3):231-43.
62. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov; 63(11):3383-91. doi: 10.1002/art.30574.
63. Rovetta G, Monteforte P, Molfetta G, Balestra V. Chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands. *Int J Tissue React*. 2002;24(1):29-32.
64. Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B, et al. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R138. doi: 10.1186/ar3077. Epub 2010 Jul 13.
65. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лила АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. *Современная ревматология*. 2018;12(4):129-36. [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 Journ*. 2018;12(4): 129-36. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136
66. Ma J, Talukdar R, Gainers-Hasugluw V. Pilot open observations on doxycycline treatment for erosive osteoarthritis of the hand. *J Clin Rheumatol*. 2015 Jan;21(1):38-9. doi: 10.1097/RHU.0000000000000095.
67. Park JK, Shin K, Kang EH, et al. Efficacy and tolerability of GCSB-5 for hand osteoarthritis: a randomized, controlled trial. *Clin Ther*. 2016 Aug;38(8):1858-1868.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.06.016. Epub 2016 Jul 21.
68. Greven DE, Cohen ES, Gerlag DM, et al. Preclinical characterisation of the GM-CSF receptor as a therapeutic target in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct; 74(10):1924-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205234. Epub 2014 Jun 16.

Поступила 10.09.2019

Публикация статьи поддержана ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Ингибиторы ксантиноксидазы при асимптоматической гиперурикемии

Желябина О.В., Елисеев М.С.

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

Асимптоматическая гиперурикемия (АГУ) — состояние, при котором концентрация мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови повышена (>420 мкмоль/л у мужчин или >360 мкмоль/л у женщин) и отсутствуют признаки образования кристаллов уратов. В последние десятилетия распространенность АГУ в мире увеличивается: ее выявляют примерно у каждого 5-го жителя Земли. У 10% взрослых людей гиперурикемия (ГУ) возникает хотя бы раз в жизни. В процессе эволюции ГУ была полезна, она способствовала интеллектуальному развитию человека, благодаря активизации нейростимулирующих рецепторов аденозина, и его выживанию в условиях холода и голода. Однако в последние десятилетия обсуждается скорее негативная роль МК в генезе различных обменных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), болезней почек. Ассоциация повышенного уровня МК почти со всеми факторами риска ССЗ затрудняет ответ на вопрос, играет ли МК причинную роль в развитии болезней сердца, почек, нарушений углеводного обмена или же является только маркером их повышенного риска?

Следует ли лечить ГУ, не осложненную поражением суставов, мочекаменной болезнью или мочекишечной нефропатией, — еще один вопрос, который активно обсуждается в настоящее время. И хотя рутинная профилактическая уратснижающая терапия не показана в подавляющем большинстве случаев АГУ, появляется все больше данных о необходимости такой коррекции у некоторых групп пациентов. Применение ингибиторов ксантиноксидазы (КСО) в ряде исследований сопровождалось снижением риска развития ССЗ, улучшением функции почек. В эпидемиологических исследованиях также установлена достоверная положительная корреляция концентрации МК в сыворотке крови с ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью, цереброваскулярными и периферическими сосудистыми заболеваниями. Необходимы дальнейшие исследования, посвященные изучению влияния снижения уровня МК, а также терапии ингибиторами КСО на прогрессирование различных заболеваний.

Ключевые слова: ингибиторы ксантиноксидазы; асимптоматическая гиперурикемия; обменные нарушения.

Контакты: Ольга Владимировна Желябина; olga-sheliabina@mail.ru

Для ссылки: Желябина ОВ, Елисеев МС. Ингибиторы ксантиноксидазы при асимптоматической гиперурикемии. Современная ревматология. 2019;13(4):137–142.

Xanthine oxidase inhibitors in asymptomatic hyperuricemia

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S.

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

Asymptomatic hyperuricemia (AHU) is a condition, in which the serum concentration of uric acid (UA) is increased (>420 $\mu\text{mol/l}$ in men or >360 $\mu\text{mol/l}$ in women) and there are no signs of the formation of urate crystals. The worldwide prevalence rate of AHU has been on the increase in recent decades: it has been detected in approximately every five inhabitants of the Earth. In 10% of adults, hyperuricemia (HU) occurs at least once in a lifetime. In the process of evolution, HU has been useful; it has contributed to the intellectual development of man, owing to the activation of neurostimulating adenosine receptors, and to his survival under cold and hunger conditions. However, the negative role of UA in the genesis of different metabolic disorders, cardiovascular diseases (CVD), and kidney diseases has been discussed in recent decades. The association of elevated UA levels with almost all CVD risk factors makes it difficult to answer the question of whether UA plays a causative role in the development of heart disease, kidney disease, or carbohydrate metabolism disorders, or it is only a marker for their increased risk.

Whether HU that is uncomplicated by joint damage, urolithiasis, or urate nephropathy should be treated is another question that is currently being actively discussed. Although the routine prophylactic urate-lowering therapy is not indicated in the vast majority of cases of AHU, there is growing evidence that this correction is necessary in some groups of patients. The use of xanthine oxidase (XO) inhibitors in a number of trials was accompanied by a reduction in the risk of CVD and by an improvement in renal function. Epidemiological studies have also established that there is a significant positive correlation of the serum concentration of UA with obesity, dyslipidemia, insulin resistance, and cerebrovascular and peripheral vascular diseases. Further investigations are needed to study the impact of lowering UA levels and that of therapy with XO inhibitors on the progression of different diseases.

Keywords: xanthine oxidase inhibitors; gout; asymptomatic hyperuricemia; metabolic disorders.

Contact: Olga Vladimirovna Zhelyabina; olga-sheliabina@mail.ru

For reference: Zhelyabina OV, Eliseev MS. Xanthine oxidase inhibitors in asymptomatic hyperuricemia. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(4): 137–142.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-137-142

Гиперурикемия (ГУ) представляет собой увеличение концентрации мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови >420 мкмоль/л у мужчин или >360 мкмоль/л у женщин и является распространенной биохимической аномалией. Она отражает перенасыщение внеклеточной жидкости уратами, концентрация которых превышает предел их растворимости (около 6,8 мг/дл, или 400 мкмоль/л), что предрасполагает к формированию кристаллов МК, развитию подагры, мочекаменной болезни (МКБ) и других заболеваний.

В последние десятилетия существенно возросла распространенность асимптоматической гиперурикемии (АГУ), которую определяют как повышенный уровень МК сыворотки в отсутствие клинических проявлений. В разных странах она колеблется от 2,6 до 36%, нарастая с возрастом. Например, в материковом Китае этот показатель составляет 13,3% (19,4% у мужчин и 7,9% у женщин) [1], в США — 21,2% у мужчин и 21,6% у женщин [2], в Японии — 25,8% в целом, 34,5% у мужчин и 11,6% у женщин [3]. Согласно данным, опубликованным в PLoS ONE (Public Library of Science) [4], АГУ выявляется у 6–8% здоровых взрослых, у каждого третьего взрослого с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) или несколькими факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В некоторых социальных группах ГУ встречается часто и в молодом возрасте: например, ГУ выявлялась у 306 (14,2%) из 2148 профессиональных спортсменов (представлявших различные виды спорта), средний возраст которых был менее 25 лет [5]. По данным R. Hidalgo и соавт. [6], ГУ (>420 мкмоль/л) определялась у 14% молодых футболистов (15–20 лет). Выше популяционной оказалась частота ГУ и у молодых мужчин-бейсболистов Тайваня [7].

Повышение частоты ГУ в общей популяции может быть обусловлено изменением образа жизни (высококалорийная пища, гиподинамия, возросшее потребление фруктозы), резко возрастающей распространенностью ожирения и других компонентов метаболического синдрома (МС), увеличением продолжительности жизни.

МК и ее значение для человека

Ураты являются конечным продуктом катаболизма пуринов; как эндогенные, так и экзогенные пурины катаболизируются до МК с участием ксантиноксидазы (КСО) [8]. В крови более 90% МК существует в виде урата (ионизированной формы), 3/4 ее выделяется почками, остатки выводятся через кишечник [9]. Почти вся выделенная МК реабсорбируется из проксимальных канальцев, ее количество в организме находится на постоянном уровне за счет сбалансированных процессов производства и элиминации. Растворимость МК зависит от pH и температуры. В физиологических условиях МК, которая присутствует в крови в виде урата натрия, самопроизвольно кристаллизуется при увеличении ее концентрации $>6,8$ мг/дл [10]. Ураты выполняют важные физиологические функции: влияют на центральную нервную, сердечно-сосудистую системы, почки, участвуют во многих обменных процессах. МК способствует активации Т-клеток в ответ на антигены и стимулирует иммунные реакции. В процессе эволюции ГУ содействовала интеллектуальному развитию человека благодаря активации нейростимулирующих рецепторов аденозина. В настоящее время у индивидов с низким уровнем МК чаще развиваются нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона [11, 12], болезнь Альцгеймера [13–14],

рассеянный склероз [15–16] и болезнь Гентингтона [17]. Более того, МК является ключевым антиоксидантом в плазме и при нормальной концентрации может вносить вклад в увеличение продолжительности жизни, предотвращая связанный со старением окислительный стресс [18].

МК существенным образом воздействует на все виды обмена. ГУ способствует возникновению инсулинорезистентности, сопровождающейся повышением уровня глюкозы в крови, что стимулирует умственную деятельность, обеспечивает формирование в организме запасов гликогена и липидов. Она влияет на обмен катехоламинов, вызывая повышение артериального давления (АД), что в условиях нехватки натрия является важным механизмом поддержания жизненно важных процессов. Однако те факторы, которые давали преимущество в ходе эволюции, создают проблемы для современного человека, приводя к развитию АГ, атеросклероза и хронической болезни почек (ХБП).

Образование микрокристаллов у лиц с высокой концентрацией МК в сыворотке крови сопровождается воспалительным повреждением тканей суставов и почек, стимулируя синтез воспалительных цитокинов [19]. Избыток МК в сосудистых гладкомышечных клетках и адипоцитах оказывает на них патологическое влияние, ингибируя выработку оксида азота [20–21]. Повышенный уровень МК связан с увеличением активности КСО — одного из самых мощных генераторов свободных радикалов в организме человека — и за счет активации перекисного окисления липидов может способствовать прямому повреждению мембранных и сосудистых структур, окислительному стрессу и снижению содержания оксида азота. Кроме того, повышенный уровень МК запускает сосудистые воспалительные процессы и стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, что также может вызывать развитие атеросклероза [22].

Таким образом, в условиях нормоурикемии МК обладает антиоксидантными и нейропротективными свойствами, тогда как ГУ является независимым ФР ССЗ, ХБП, нарушений углеводного и жирового обмена.

В ряде работ показано, что ГУ ассоциирована с повышенным риском развития АГ, не зависящим от традиционных ФР [23, 24]. Отмечено, что этот риск более выражен у молодых людей и женщин [25]. МК ингибирует синтез мощного вазодилатора оксида азота, индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток и стимулирует синтез тромбоцитарного фактора роста, вызывающего артериальную вазоконстрикцию. Растворимые ураты непосредственно стимулируют ренин-ангиотензиновую систему, обуславливая возникновение воспалительных изменений в паренхиме почки, способствующих формированию АГ. ГУ предшествовала развитию АГ почти у 90% вновь выявленных подростков с повышением АД, а снижение уровня МК при назначении ингибиторов КСО, напротив, приводило к коррекции АД у молодых пациентов [26]. В то же время роль МК в развитии АГ у пожилых людей не столь очевидна — у взрослых пациентов применение ингибиторов КСО сопровождалось лишь небольшим снижением АД [27].

ГУ может вызывать развитие инсулинорезистентности в жировых клетках, что потенциально является ФР развития сахарного диабета (СД) и МС [28, 29].

Результаты многих работ указывают, что ГУ может повышать риск развития ССЗ [30, 31], хотя в части исследований такой ассоциации не наблюдалось [32–34].

ГУ часто встречается при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и является предиктором увеличения заболеваемости и смертности у таких пациентов [35]. Доказано, что как МК, так и ферменты, участвующие в ее обмене, обладают патологическим влиянием на развитие и прогрессирование ХСН как из-за увеличения продукции МК, так и за счет уменьшения ее экскреции.

Аналогичные механизмы опосредуют и ухудшение функции почек у пациентов с ГУ [36]. Повышенный сывороточный уровень МК может вызывать или усугублять ХБП [37]. Так, при уровне МК >9 мг/дл (540 мкмоль/л) риск развития заболевания почек в 3 раза выше, чем при нормальном содержании МК [38]. В нескольких схожих исследованиях также отмечена обратная зависимость между уровнем МК и функцией почек [39–41].

Поскольку специфический рецептор КСО присутствует в кардиомиоцитах, индуцированный КСО окислительный стресс может ингибировать высвобождение оксида азота и вызывать миокардиальную сократительную дисфункцию [42], а ингибирование КСО способно уменьшать окислительное повреждение кардиомиоцитов, и не исключено, что оно положительно влияет на сердечную дисфункцию и даже сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ГУ [43].

В эпидемиологических исследованиях также установлена положительная корреляция концентрации МК в сыворотке с ожирением, дислипидемией, резистентностью к инсулину, цереброваскулярными и периферическими сосудистыми заболеваниями [44]. ГУ независимо связана с кальцификацией коронарных артерий в отсутствие явных признаков ишемической болезни сердца [45]. По данным V. Bhole и соавт. [46], увеличение концентрации сывороточной МК на 1 мг/дл увеличивает риск развития СД на 20%.

Фармакотерапия АГУ

Представляет интерес оценка роли медикаментозной коррекции уровня МК для предотвращения прогрессирования указанных выше заболеваний.

Хотя часто для контроля АГУ бывает достаточно модификации образа жизни, диеты и выполнения физических упражнений, эти меры позволяют добиться в среднем лишь 10–15% снижения сывороточного уровня МК и далеко не всегда приводят к достижению целевых уровней МК сыворотки [41]. Фармакотерапия АГУ при отсутствии признаков формирования кристаллов моноурата натрия (МУН) остается предметом дискуссий [47].

Кристаллизация МУН в тканях вызывает развитие в них воспаления даже у тех пациентов, которые не имели и, возможно, не будут иметь острых приступов подагры. Именно у них в первую очередь и обсуждается медикаментозное лечение ГУ при неэффективности других мер. Так, в небольшом экспериментальном исследовании у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском при терапии ингибитором КСО фебуксостатом был впервые описан противовоспалительный эффект наряду с улучшением эндотелиальной функции [48].

Проблема АГУ обсуждается в медицинской литературе с 70-х годов прошлого столетия. Сообщалось о преимуществах лекарственной профилактики подагры, МКБ и других заболеваний вскоре после регистрации аллопуринола, первого ингибитора КСО, который начали использовать для лечения подагры и АГУ около 50 лет назад [49]. Тем не ме-

нее относительно недавно стали появляться данные о том, что снижение уровня МК сыворотки и ингибирование КСО при проведении уратснижающей терапии уменьшают концентрацию натрийуретического пептида, способствуют улучшению функции почек [50, 51].

D. Sircag и соавт. [39], учитывая описанные патологические эффекты ГУ, а также то, что контроль АГУ может замедлить прогрессирование ХБП, в течение 6 мес проводили лечение 45 пациентов с III и IV стадиями ХБП фебуксостатом в дозе 40 мг/сут, а 48 пациентов получали плацебо. Назначение фебуксостата замедлило снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при III и IV стадиях ХБП по сравнению с плацебо.

В одноцентровом проспективном когортном исследовании китайским пациентам с III–V стадиями ХБП и ГУ, которым не проводили заместительную почечную терапию, был назначен фебуксостат ($n=109$) или аллопуринол ($n=87$). Период наблюдения составил 6 мес. При использовании фебуксостата отмечалось значимое снижение уровня МК, причем более выраженное, чем при назначении аллопуринола. Кроме того, в группе фебуксостата наблюдалось существенное улучшение функции почек (повышение СКФ и снижение протеинурии), что свидетельствует о его нефропротективных свойствах [52]. Похожие результаты получены в исследовании X. Liu и соавт. [53].

Накапливаются данные и о том, что коррекция уровня МК может оказывать благоприятное влияние на некоторые показатели сердечно-сосудистой системы. L. Gunawardhana и соавт. [54] провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивалось влияние ингибитора КСО фебуксостата на АД у лиц с АГ и ГУ (сывороточная концентрация МК ≥ 420 мкмоль/л, или $\geq 7,0$ мг/дл). Авторы продемонстрировали, что назначение фебуксостата пациентам с ГУ и нормальной функцией почек может способствовать снижению АД, однако у лиц с нарушенной функцией почек динамика показателей АД не была существенной.

Принимая во внимание дискуссию, развернувшуюся после получения предварительных результатов исследования CARES, которые продемонстрировали лучший профиль сердечно-сосудистой безопасности аллопуринола, чем фебуксостата, но были крайне скептически оценены многими исследователями [55–57], интересными представляются данные C.W. Liu и соавт. [58]. Целью этого анализа была оценка влияния фебуксостата и аллопуринола на смертность пациентов с ГУ от всех причин, на сердечно-сосудистую смертность, частоту любых серьезных неблагоприятных реакций (НР) или кожных НР, а также на комбинированную клиническую чистую выгоду, включающую смертность и кожные НР в заранее определенных подгруппах. Метаанализ охватывал 13 РКИ ($n=13\,539$). Фебуксостат по сравнению с аллопуринолом не ассоциировался с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности в общей популяции (отношение шансов, ОШ 0,72; 95% доверительный интервал, ДИ 0,24–2,13; $p=0,55$). Кроме того, пациенты, получавшие фебуксостат, имели значительно меньше тяжелых, включая фатальные, кожных реакций, чем те, кто получал аллопуринол (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,30–0,85; $p=0,01$).

В наблюдательном исследовании 255 пожилых пациентов A.F.G. Cicero и соавт. [35] сравнивали влияние терапии аллопуринолом и фебуксостатом на сердечно-сосудистую смертность у пациентов с легкой и умеренной ХСН в услови-

ях клинической практики. При более чем 5-летнем наблюдении у пациентов, получавших фебуксостат, отмечалась лучшая кумулятивная сердечно-сосудистая выживаемость, чем при использовании аллопуринола. Результаты исследования позволяют предположить, что оба препарата могут способствовать снижению сердечно-сосудистой смертности и что применение фебуксостата может оказывать более благоприятное влияние на прогноз у пациентов с ХСН.

В последнее время все чаще поднимается вопрос об обязательном назначении лекарственной терапии АГУ, которая в некоторых странах уже включена в действующие рекомендации. Например, в Японии ингибиторы КСО используются для профилактики подагры, АГ, ХБП [59].

Абсолютные показания к уратснижающей терапии при АГУ

Если стратегия лекарственной терапии АГУ в целом пока только формируется, в ряде случаев отсутствие такой терапии следует считать грубой ошибкой. Есть ситуации, в которых медикаментозная терапия необходима пациентам с повышенным уровнем МК, даже если у них нет соответствующей клинической симптоматики.

Фармакотерапия оправдана для предотвращения нефропатии у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих лучевую или химиотерапию. МК может индуцировать острое повреждение почек вследствие не только внутривещной кристаллизации, но и кристалл-независимых механизмов, таких как сужение почечных сосудов, нарушение ауторегуляции, снижение почечного кровотока, окисление и воспаление [60, 61]. Профилактическая терапия при риске развития уратной нефропатии включает внутривещную гидратацию и назначение ингибиторов КСО [62].

В настоящее время появилась возможность выбора конкретного препарата у таких пациентов. В многоцентровом двойном слепом сравнительном исследовании пациенты с гематологическими злокачественными заболеваниями средней и высокой степени риска были рандомизированы для получения фебуксостата или аллопуринола; лечение начинали за 2 дня до проведения индукционной химиотерапии и продолжали в течение 7–9 дней. Основной целью исследования было сравнение эффективности фебуксостата и аллопуринола в отношении контроля уровня МК и сохранения функции почек. Фебуксостат в фиксированной дозе показал значительное превосходство над аллопуринолом в отношении контроля уровня МК сыворотки при сопоставимом профиле безопасности и влиянии на функцию почек [63].

Еще одна группа пациентов, у которых проводится медикаментозная коррекция уровня МК, — родственники больных с наследственным недостатком ферментов гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (синдромы Ле-

ша—Нихена и Келли—Зигмиллера), глюкозо-6-фосфатазы или фруктозо-1-фосфатаальдозазы, вызывающим перепроизводство МК. ГУ в таких случаях обычно удается хорошо контролировать при назначении ингибиторов КСО [64].

Родственники пациента с подагрой должны быть обследованы для выявления увеличения экскреции МК с мочой. Уровень МК >1100 мг/сут в моче ассоциируется с 50% риском МКБ. И если с помощью диеты не удастся снизить экскрецию МК в моче до ≤1000 мг/сут, следует использовать ингибиторы КСО. Доза препаратов должна быть скорректирована для достижения уровня МК в моче <800 мг/сут [65].

Лекарственная терапия ГУ, независимо от немедикаментозных методов, обязательна также у пациентов с устойчиво очень высоким уровнем МК. Уровень МК >13 мг/дл (780 мкмоль/л) у мужчин и 10 мг/дл (600 мкмоль/л) у женщин сопряжен с нефротоксическим риском и требует медикаментозного вмешательства [66]. R. Obermaier и соавт. [37] установили, что нефротоксический риск выше в 3 раза уже при уровне МК >9 мг/дл (540 мкмоль/л) по сравнению с таковым при нормальной концентрации уратов в сыворотке.

Ключевым ограничением многих наблюдательных исследований, в которых изучалась роль уратов при «неподагрических» заболеваниях, является то, что в них использованы различные определения ГУ (часто основанные на специфичных для изучаемой популяции нормальных показателях сывороточного уровня МК вместо конкретного порогового значения), поэтому неясно, существует ли точный критерий повышенного риска конкретного заболевания. Так, результаты большинства наблюдательных исследований показывают, что увеличение риска развития «неподагрических» заболеваний возможно при концентрации МК в сыворотке крови даже ниже уровня, связанного с риском развития подагры. Эти выводы имеют важное значение для определения порогового уровня МК, при котором следует начинать лечение АГУ, и целевых показателей терапии [67].

Еще одной проблемой является весьма ограниченный выбор лекарственной терапии ГУ. Так, в Российской Федерации, в отличие от многих стран мира, урикозурические препараты недоступны, и при неэффективности или наличии противопоказаний к терапии аллопуринолом единственным препаратом выбора является фебуксостат, в том числе зарегистрированный в 2018 г. препарат Азурикс (Alium).

Заключение

Таким образом, следует констатировать, что лекарственная терапия АГУ представляется весьма перспективной, тем не менее необходимы дальнейшие исследования, которые позволят уточнить, у каких пациентов фармакотерапия будет наиболее эффективной и каков идеальный уровень МК, к которому нужно стремиться [68].

ЛИТЕРАТУРА

1. Uaratanawong S, Suraamornkul S, Angkeaw S, et al. Prevalence of hyperuricemia in Bangkok population. *Clin Rheumatol*. 2011 Jul;30(7):887-93. doi: 10.1007/s10067-011-1699-0. Epub 2011 Feb 8.
2. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520.
3. Nagahama K, Iseki K, Inoue T, et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res*. 2004 Apr;27(4):227-33. doi: 10.1291/hypres.27.227.
4. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, et al. Dose-response association of uncontrolled blood pressure and cardiovascular disease risk factors with hyperuricemia and gout. *PLoS One*. 2013;8(2):e56546. doi: 10.1371/journal.pone.0056546. Epub 2013 Feb 27.
5. Елисеев МС, Выходец ИТ, Круглова ИВ

- и др. Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений. Современная ревматология. 2018;12(3):82-8. [Eliseev MS, Vykhodets IT, Kruglova IV, et al. Prevalence of hyperuricemia in professional athletes and its role in the genesis of various pathological conditions and metabolic disturbances. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3): 82-8. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-82-88.
6. Hidalgo y Teran Elizondo R, Martin Bermudo FM, Penaloza Mendez R, et al. Nutritional intake and nutritional status in elite Mexican teenagers soccer players of different ages. *Nutr Hosp*. 2015; 32(4):1735-43. doi: 10.3305/nh.2015.32.4.8788.
7. Lin WL, Yen KT, Chang CK. High Prevalence of Hyperuricemia in Taiwanese Professional and Collegiate Athletes. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12(3):159-60.
8. Johnson RJ, Rideout BA. Uric acid and diet – insights into the epidemic of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11; 350(11):1071-3.
9. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jan;61(1): 134-46. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.021. Epub 2012 Oct 9.
10. Kushiyaama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, et al. Role of uric acid metabolism-related inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome components such as atherosclerosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8603164. doi: 10.1155/2016/8603164. Epub 2016 Dec 14.
11. Alonso A, Rodriguez LA, Logroscino G, et al. Gout and risk of Parkinson disease: a prospective study. *Neurology*. 2007 Oct 23; 69(17):1696-700.
12. Shen C, Guo Y, Luo W, et al. Serum urate and the risk of Parkinson's disease: results from a meta-analysis. *Can J Neurol Sci*. 2013; 40:73-79.
13. Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, et al. Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain*. 2009 Feb;132(Pt 2):377-82. doi: 10.1093/brain/awn316. Epub 2008 Nov 26.
14. Lu N, Dubreuil M, Zhang Y, et al. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):547-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206917. Epub 2015 Mar 4.
15. Guerrero AL, Gutierrez F, Iglesias F, et al. Serum uric acid levels in multiple sclerosis patients inversely correlate with disability. *Neurol Sci*. 2011 Apr;32(2):347-50. doi: 10.1007/s10072-011-0488-5. Epub 2011 Feb 16.
16. Moccia M, Lanzillo R, Costabile T, et al. Uric acid in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 2-year longitudinal study. *J Neurol*. 2015;262(4):961-7. doi: 10.1007/s00415-015-7666-y. Epub 2015 Feb 12.
17. Auinger P, Kiebertz K, McDermott MP. The relationship between uric acid levels and Huntington's disease progression. *Mov Disord*. 2010 Jan 30;25(2):224-8. doi: 10.1002/mds.22907.
18. Hershfield MS, Roberts LJ^{2nd}, Ganson NJ, et al. Treating gout with pegloticase, a PEGylated urate oxidase, provides insight into the importance of uric acid as an antioxidant in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Aug 10; 107(32):14351-6. doi: 10.1073/pnas.1001072107. Epub 2010 Jul 26.
19. Chen CJ, Shi Y, Hearn A, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 2006 Aug;116(8):2262-71.
20. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/ nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007 Aug;293(2):C584-96. Epub 2007 Apr 11.
21. Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3553-62. Epub 2005 Oct 26.
22. Johnson RJ, Kang DH, Kivlighn S, 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.
23. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014 Dec 1;9(12):e114259. doi: 10.1371/journal.pone.0114259. eCollection 2014.
24. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jan;63(1):102-10. doi: 10.1002/acr.20344.
25. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*. 2005 Jan; 45(1):28-33. Epub 2004 Nov 29.
26. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003 Sep;42(3):247-52. Epub 2003 Aug 4.
27. Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension*. 2014 Nov;64(5):1102-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03953. Epub 2014 Aug 18.
28. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, et al. Serum uric acid and the risk of developing hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(6):523-30.
29. Baldwin W, McRae S, Marek G, et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011 Apr;60(4):1258-69. doi: 10.2337/db10-0916. Epub 2011 Feb 23.
30. Kim SY, Guevara JP, Mi Kim K, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Feb;62(2): 170-80. doi: 10.1002/acr.20065.
31. Zuo T, Liu X, Jiang L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Oct 28;16(1):207. doi: 10.1186/s12872-016-0379-z.
32. Kuo CF, Yu KH, See LC, et al. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):111-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes169. Epub 2012 Jul 10.
33. Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ*. 2013 Jul 18;347:f4262. doi: 10.1136/bmj.f4262.
34. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001 Nov;38(5):1101-6.
35. 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 Sep; 14(6):949-956. doi: 10.1007/s11739-019-02070-y. Epub 2019 Mar 12.
36. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int*. 2004 Jul;66(1):281-7.
37. Obermayr R, Temmi C, Gutjahr G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Dec; 19(12):2407-13. doi: 10.1681/ASN.2008010080. Epub 2008 Sep 17.
38. Weiner D, Tighiouart H, Elsayed E, et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jun; 19(6):1204-11. doi: 10.1681/ASN.2007101075. Epub 2008 Mar 12.
39. Sircar D, Chatterjee S, Wikholm R, et al. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2015 Dec;66(6):945-50. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. Epub 2015 Jul 30.
40. Reuss-Borst MA. Hyperuricemia. When and how to treat?. *Internist (Berl)*. 2016 Feb; 57(2):194-201. doi: 10.1007/s00108-015-0001-y.
41. Beyl RN Jr, Hughes L, Morgan S. Update on Importance of Diet in Gout. *Am J Med*. 2016 Nov;129(11):1153-1158. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.06.040. Epub 2016 Jul 22.
42. Tziomalos K, Hare JM. Role of xanthine

- oxidoreductase in cardiac nitroso-redox imbalance. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009 Jan 1;14:237-62.
43. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Feb 7;18(1):24. doi: 10.1186/s12872-018-0757-9.
44. Becker MA, Jolly M. Hyperuricemia and associated diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006 May;32(2):275-93, v-vi.
45. Kim H, Seok-hyung K, Choi AR. Asymptomatic hyperuricemia is independently associated with coronary artery calcification in the absence of overt coronary artery disease: a single-center cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(14):e6565. doi: 10.1097/MD.0000000000006565.
46. Bhole V, Choi JW, Kim SW, et al. Serum uric acid and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med*. 2010 Oct;123(10):957-61. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.03.027.
47. Reuss-Borst MA. Hyperuricemia. When and how to treat? *Internist (Berl)*. 2016 Feb;57(2):194-201. doi: 10.1007/s00108-015-0001-y.
48. Tausche AK, Christoph M, Forkmann M, et al. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatol Int*. 2014 Jan;34(1):101-9. doi: 10.1007/s00296-013-2857-2. Epub 2013 Sep 12.
49. Fessel W, Siegelau A, Johnson E. Correlates and consequences of asymptomatic hyperuricemia. *Arch Intern Med*. 1973 Jul;132(1):44-54.
50. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Aug;5(8):1388-93. doi: 10.2215/CJN.01580210. Epub 2010 Jun 10.
51. Stamp L, Dalbeth N. Urate lowering therapy for asymptomatic hyperuricemia. A need for caution. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Feb;46(4):457-464. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.015. Epub 2016 Jul 28.
52. Sezai A, Soma M, Nakata K, et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (NU-FLASH trial for CKD). *J Cardiol*. 2015 Oct;66(4):298-303. doi: 10.1016/j.jcc.2014.12.017. Epub 2015 Jan 31.
53. Liu X, Wang H, Ma R, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3-5. *Clin Exp Nephrol*. 2019 Mar;23(3):362-370. doi: 10.1007/s10157-018-1652-5. Epub 2018 Oct 5.
54. Gunawardhana L, McLean L, Punzi HA, et al. Effect of Febuxostat on Ambulatory Blood Pressure in Subjects With Hyperuricemia and Hypertension: A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 4;6(11). pii: e006683. doi: 10.1161/JAHA.117.006683.
55. 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.
56. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CON-FIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. doi: 10.1186/ar2978. Epub 2010 Apr 6.
57. Елисеев М.С. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. Современная ревматология. 2018;12(4):42-46. [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):42-46. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46.
58. Liu CW, Chang WC, Lee CC, et al. The net clinical benefits of febuxostat versus allopurinol in patients with gout or asymptomatic hyperuricemia – A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019 Oct;29(10):1011-1022. doi: 10.1016/j.numecd.2019.06.016. Epub 2019 Jun 24.
59. Yamanaka H. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011 Dec;30(12):1018-29. doi: 10.1080/15257770.2011.596496.
60. Shimada M, Johnson RJ, May WS Jr, et al. A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Oct;24(10):2960-4. doi: 10.1093/ndt/gfp330. Epub 2009 Jul 6.
61. Ejaz AA, Mu W, Kang DH, et al. Could uric acid have a role in acute renal failure? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Jan;2(1):16-21. Epub 2006 Dec 6.
62. Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol*. 1993 May;13(3):273-80.
63. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol*. 2001 Oct;38(4 Suppl 10):4-8.
63. Spina M, Nagy Z, Ribera JM, et al. FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann Oncol*. 2015 Oct;26(10):2155-61. doi: 10.1093/annonc/mdv317. Epub 2015 Jul 27.
64. Seifert R. Towards rational drug treatment of Lesch-Nyhan. *Mol Genet Metab*. 2016 Jul;118(3):145-6. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.05.004. Epub 2016 May 9.
65. Levy G, Cheetham TC. Is it time to start treating asymptomatic hyperuricaemia? *Am J Kidney Dis*. 2015 Dec;66(6):933-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.002.
66. Fessel WJ. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med*. 1979 Jul;67(1):74-82.
67. Stamp L, Dalbeth N. Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: A need for caution. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Feb;46(4):457-464. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.015. Epub 2016 Jul 28.
- Hosoya T, Sasaki T, Ohashi T. Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: a randomized, double-blinded, controlled phase 2b study. *Clin Rheumatol*. 2017 Mar;36(3):649-656. doi: 10.1007/s10067-016-3474-8. Epub 2016 Nov 10.

Поступила 23.09.2019

Публикация статьи поддержана «АО «ФП «Оболenskoe» группа компаний Alium». 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.

Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов

Лила А.М.^{1,2}, Алексеева Л.И.¹, Бабаева А.Р.³, Гайдукова И.З.⁴, Гандолини Г.⁵, Зонова Е.В.⁶, Капелли Р.⁷, Каратеев А.Е.¹, Копенкин С.С.⁸, Мартусевич Н.А.⁹, Несмеянова О.Б.¹⁰, Оттева Э.Н.^{11,12}, Ранню Ф.¹³, Раскина Т.А.¹⁴, Сухарева М.Л.¹, Таскина Е.А.¹, Чичасова Н.В.¹, Якупова С.П.¹⁵

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; ³кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; ⁴кафедра терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁵отдел ревматологии и костного метаболизма клиники Irccs S.M. Nascente-Fond. Don C. Gnocchi, Милан, Италия; ⁶кафедра терапии, гематологии, трансфузиологии (ФПК и ППВ) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ⁷ортопедический отдел Госпиталя Fatebenefratelli E Ofalmico-Milano, Милан, Италия; ⁸кафедра травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁹кафедра кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Республика Беларусь; ¹⁰ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ¹¹кафедра внутренних болезней КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия; ¹²Клинический ревматологический центр ГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева», Хабаровск, Россия; ¹³отделение реабилитации Института ревматологии Cochin Hospital, AP-HP, Париж, Франция; ¹⁴кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия; ¹⁵кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1; ⁴191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁵Via Alfonso Caprecelatro 66, 20148. Milan, Italy; ⁶630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ⁷Corso Di Porta Nuova, 23, 20121 Milan, Italy; ⁸117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁹220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83; ¹⁰454076, Челябинск, ул. Воровского, 70; ^{11,12} 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; ¹³27 rue du Faubourg St Jacques, 75014 Paris, France; ¹⁴650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; ¹⁵420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Представлены результаты Экспертного совета по остеоартриту (ОА), проходившего 8 сентября 2019 г., в котором приняли участие российские и зарубежные специалисты. Рассматривались возможности фармакологического лечения ОА. В резолюции совещания указано, что лечение больных ОА должно быть основано на индивидуальной оценке состояния пациента и современных доказательствах эффективности терапии. Лечение больных ОА на основании принципов доказательной медицины предполагает комплексный подход и назначение SYSADOA. Комбинированные препараты с терапевтическими дозами хондроитина сульфата и глюкозамина уже на ранних стадиях заболевания рассматриваются в качестве базисных средств. Место парацетамола в алгоритме обезболивающей терапии при ОА требует уточнения. Отмечено также, что при выборе нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения ОА важно учитывать индивидуальные особенности пациента и наличие коморбидных состояний.

Для ссылки: Лила АМ, Алексеева ЛИ, Бабаева АР и др. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов. Современная ревматология. 2019;13(4):143–147.

Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting

Lila A.M.^{1,2}, Alekseeva L.I.¹, Babaeva A.R.³, Gaydukova I.Z.⁴, Gandolini G.⁵, Zonova E.V.⁶, Capelli R.⁷, Karateev A.E.¹, Kopenkin S.S.⁸, Martusevich N.A.⁹, Nesmeyanova O.B.¹⁰, Otteva E.N.^{11,12}, Rannue F.¹³, Raskina T.A.¹⁴, Sukhareva M.L.¹, Taskina E.A.¹, Chichasova N.V.¹, Yakupova S.P.¹⁵

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; ³Department of Intermediate Level Therapy, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia; ⁴E.E. Eikhvald Department of Therapy, Rheumatology, Expertise of Temporary Disability, and Quality of Medical Care, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ⁵Unit of Rheumatology and Bone Metabolism, Irccs S.M. Nascente-Fond Don C. Gnocchi Clinic, Milan, Italy; ⁶Department of Therapy, Hematology, Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk,

ИНФОРМАЦИЯ

Russia; ⁷Orthopedic Department, Fatebenefratelli E Oftalmico-Milano, Milan, Italy; ⁸Department of Traumatology and Orthopedics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁹Department of Cardiology and Internal Medicine, Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus; ¹⁰Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; ¹¹Department of Internal Medicine, Institute for Advanced Training of Healthcare Specialists, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia; ¹²Clinical Rheumatology Center, Professor S.I. Sergeev Regional Clinical Hospital One, Khabarovsk, Russia; ¹³Department of Rehabilitation, Institute of Rheumatology, Cochin Hospital, AP-HP, Paris, France; ¹⁴Department of Internal Medicine Propaedeutics, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ¹⁵Department of Hospital Therapy with Course of Endocrinology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ³1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400131; ⁴41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ⁵Via Alfonso Capocelatro 66, 20148, Milan, Italy; ⁶52, Krasnyi Prospekt, Novosibirsk 630091; ⁷Corso Di Porta Nuova, 23, 20121 Milan, Italy; ⁸1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ⁹83, Dzerzhinsky Pr., Minsk 220116, Republic of Belarus; ¹⁰70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454076; ^{11,12}9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009; ¹³27 rue du Faubourg St Jacques, 75014 Paris, France; ¹⁴22A, Voroshilov St., Kemerovo 650056; ¹⁵49, Butlerov St., Kazan, 420012, Republic of Tatarstan

The paper presents the results of the Osteoarthritis (OA) Expert Council held on September 8, 2019, which was attended by Russian and foreign specialists. The experts considered pharmacological treatment options for OA. The expert meeting resolution states that the treatment of patients with OA should be based on an individual assessment of the patient and on a modern evidence base of therapy efficacy.

Treatment of patients with OA is based on the principles of evidence-based medicine that requires an integrated approach and the need of SYSADOAs prescription. Combined drugs with therapeutic dosages of chondroitin sulfate and glucosamine in the early stages of the disease are available as basic agents. The place of paracetamol in the anesthetic therapy algorithm in OA needs to be clarified. It is also noted that when choosing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for OA treatment, it is important to take into account individual patient characteristics and the presence of comorbidities.

For reference: Lila AM, Alekseeva LI, Babaeva AR, et al. Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(4):143–147.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-143-147

8 сентября 2019 г. состоялся Экспертный совет по остеоартриту (ОА), в состав которого вошли представители ведущих российских и международных научных и образовательных медицинских организаций, признанные эксперты в области ревматологии и травматологии-ортопедии.

ОА является одним из самых распространенных неуклонно прогрессирующих заболеваний костно-мышечной системы, лечение которого требует комплексного подхода. Распространенность ОА возрастает с увеличением возраста пациентов и ассоциируется с ожирением. Кроме того, больные ОА часто имеют сопутствующие заболевания, обуславливающие повышенный риск нежелательных явлений (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек, которые, в свою очередь, влияют на выбор методов лечения ОА.

Современная модель доказательной медицины создавалась с использованием рекомендаций, сформулированных на основе имеющихся баз данных по ОА с учетом баланса между пользой и вредом от применяемого метода лечения.

Существующие многочисленные рекомендации по ведению больных ОА коленных (КС), тазобедренных (ТС) суставов и суставов кистей, разработанные ACR (American College of Rheumatology), EULAR (European League Against Rheumatism), OARSI (Osteoarthritis Research Society International), ESCO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases), содержат данные об эффективности тех или иных методов лечения, безопасности и НЯ, имеющие различные уровни доказательности. В 2019 г. прежние рекомендации были обновлены с использованием доказательной системы GRADE, новых систематических обзоров и метаанализов (ESCO, OARSI) [1, 2].

Участники Экспертного совета заслушали и обсудили последние рекомендации по лечению больных ОА. В рекоменда-

циях ESCO еще раз была подчеркнута необходимость комплексного немедикаментозного и медикаментозного лечения ОА. SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis – симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартрита) – класс препаратов, которые положительно влияют на симптомы ОА и имеют доказательства болезнью-модифицирующего действия при их длительном применении. Метаанализы плацебо-контролируемых исследований SYSADOA доказали, что глюкозамин (ГА), хондроитина сульфат (ХС), диацerein, неомыляемые соединения авокадо/сои оказывают при ОА положительное действие (от незначительного до умеренного). ESCO рекомендует использование этих препаратов, но только произведенных на основе качественных фармацевтических субстанций, для базисного лечения ОА. В частности, применение при ОА кристаллического ГА сульфата в нескольких исследованиях продолжительностью от 6 мес до 3 лет доказало его преимущество перед плацебо по влиянию на боль (размер эффекта 0,27; 95% доверительный интервал, ДИ 0,12–0,43) и функцию суставов (0,33; 95% ДИ 0,17–0,48). По эффективности это лечение соответствовало действию коротких курсов нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

ХС также обладает способностью замедлять прогрессирование ОА. Кроме того, этот препарат оказывает довольно выраженное обезболивающее действие, хотя мнения разных исследователей по данному вопросу не всегда совпадают. Недавно опубликованное исследование показало клинически значимое симптоматическое действие ХС и его способность эффективно замедлять прогрессирование структурных изменений хряща [3].

Несмотря на противоречивость некоторых рекомендаций по лечению ОА, SYSADOA широко и успешно используются во многих странах как рецептурные и безрецептур-

ные лекарственные средства. Профиль безопасности препаратов этой группы при ОА, по данным систематического обзора и метаанализов, сравним с плацебо.

Последние клинические результаты свидетельствуют о большей эффективности комбинации этих препаратов, что связывают с их аддитивным действием. Синергический эффект ХС и ГА подтвержден в многочисленных исследованиях, проведенных как *in vivo*, так и *in vitro* [4–6]. Механизм действия ХС несколько отличается от такового ГА.

Показано, что ХС достигает сустава и распределяется в хряще и субхондральных слоях, однако в силу относительно большого размера молекула ХС не проникает в клетки, а его противовоспалительное действие реализуется через мембранные рецепторы хондроцитов. В частности, связываясь с CD44, ХС может модулировать такие транскрипционные факторы, как NF-κB, блокируя провоспалительные сигнальные пути со снижением уровня регуляции таргетных генов ADAMTS, матриксных металлопротеиназ, интерлейкина 1β и iNOS.

ГА пенетрирует в клетки посредством механизма транспорта глюкозы и фосфорилируется в ГА фосфат, который последовательно проходит гексозаминовый биосинтетический путь, образуя N-ацетилглюкозамин, представляющий собой, с одной стороны, субстрат для синтеза протеогликанов, гликолипидов и гликопротеинов, а с другой — субстрат для ацилирования протеина. Существует предположение, что эффект ГА обусловлен его способностью к ацилированию протеинов, прежде всего киназ (JNK, p38 и IKKα). Эта протеиновая модификация конкурирует с фосфорилированием за утилизацию некоторых аминокислотных участков, и, как следствие, ГА уменьшает транслокацию NF-κB и отменяет транскрипцию протеолитических и провоспалительных таргетных генов.

Сегодня на рынке представлены лекарственные средства с разными солями ГА (ГА сульфат, в том числе кристаллический, и ГА гидрохлорид). Современные данные подтверждают, что между различными солями ГА нет различий как в фармакокинетике, так и в фармакодинамике. ГА всасывается в виде аммониевого основания, которое образуется при распаде сульфата или гидрохлорида. Терапевтическими дозами являются ≥1500 мг/сут ГА и >800 мг/сут ХС.

Клинические данные подтверждают высокую эффективность комбинированных препаратов, содержащих ГА и ХС. D.O. Clegg и соавт. [5] показали, что комбинация ГА и ХС по анальгетическому действию превосходила плацебо у больных ОА с умеренной и выраженной болью. В исследовании M.C. Hochberg и соавт. [6] такая комбинация продемонстрировала одинаковую эффективность с целекоксибом после 6 мес лечения больных ОА КС.

Доказательством влияния комбинации ХС и ГА на прогрессирование ОА явилась работа J. Martel-Pelletier и соавт. [7], в которой было показано, что по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больных, принимавших комбинацию ХС и ГА, через 24 мес отмечалась меньшая потеря объема хряща по сравнению с больными, не получавшими эти препараты. Авторы сделали вывод, что применение комбинации ХС и ГА способствует замедлению прогрессирования ОА. Замедление сужения суставной щели по электронным рентгенограммам наблюдалось в двойном слепом сравнительном исследовании M. Franssen и соавт.

[8], в котором 605 пациентов с гонартрозом были рандомизированы в группы комбинированной терапии (ГА + ХС), монотерапии (ГА или ХС) либо плацебо. Комбинация ГА и ХС по сравнению с плацебо обеспечивала значимое замедление прогрессирования сужения суставной щели (средние различия 0,10 мм; 95% ДИ 0,002–0,20 мм), в то время как монотерапия ХС или ГА по влиянию на динамику структурных изменений не отличалась от плацебо.

В метаанализе C. Zeng и соавт. [9] обобщены данные 54 клинических исследований с участием 16 427 пациентов. Авторы сравнивали эффективность пяти вариантов лечения: плацебо; целекоксиб; ХС; ГА; комбинация ХС + ГА. Хотя все варианты лечения препаратами SYSADOA (монотерапия ХС или ГА, комбинация ХС + ГА) оказывали структурно-модифицирующее действие, значимое улучшение показателей функционального состояния суставов по сравнению с исходным уровнем зафиксировано только у пациентов, использовавших комбинацию ХС + ГА.

Результаты многоцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования комбинированного препарата, содержащего ХС и ГА (ГА гидрохлорид), подтверждают несомненную эффективность и безопасность применения такой комбинации у больных ОА [10]. Изучение клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата было проведено у 375 больных ОА КС II–III стадии в семи ревматологических центрах России, включая ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Результаты 6-месячного лечения указывают на высокую эффективность и безопасность комбинации ХС и ГА у больных ОА КС.

Препарат Терафлекс®¹ представляет собой комбинацию ГА 500 мг (в виде ГА гидрохлорида) и ХС 400 мг в одной капсуле. Противовоспалительное, анальгетическое и структурно-модифицирующее действие препарата было продемонстрировано в ранее выполненных клинических исследованиях, в том числе в сравнительных рандомизированных. Вместе с тем большой практический интерес представляют данные об эффективности и безопасности терапии препаратом Терафлекс® в реальной клинической практике, особенно у пациентов с ОА КС и ОА ТС, получающих длительный курс лечения. В настоящее время в Российской Федерации проводится проспективное многоцентровое наблюдательное исследование с целью получения информации о пациентах с ОА КС и ОА ТС, принимающих препарат Терафлекс®. В исследование включено 1100 пациентов из 60 российских центров, длительность наблюдения — 64 нед. Таким образом, это крупнейшее исследование эффектов комбинированной терапии ГА + ХС у пациентов с ОА КС и ОА ТС в реальной клинической практике. Результаты, полученные в рамках промежуточного анализа (через 4–6 мес после начала лечения), свидетельствуют о снижении интенсивности боли и других симптомов ОА, а также об улучшении функциональной активности и качества жизни пациентов с ОА КС и ОА ТС на фоне приема препарата Терафлекс®. По всем подшкалам опросников KOOS и HOOS отмечалась положительная динамика (увеличение среднего счета) относительно исходного уровня. Положительная динамика установлена также и для каждого из вопросов опросников KOOS и HOOS: возрастала доля пациентов с менее частыми и менее интенсивными симптомами, затруднениями и

¹«Байер».

сложностями, которые они испытывали в связи с ОА целевого сустава.

Терафлекс® успешно применяется не только при консервативном, но и при хирургическом лечении суставов. Дополнительное назначение этого препарата пациентам, перенесшим артроскопию коленного сустава, сопровождалось ускоренным купированием болевого синдрома, полным восстановлением объема движений, а также эффектом последствия: возобновление болевого синдрома в течение 2 мес наблюдалось у 70% пациентов контрольной группы, в то время как в группе препарата Терафлекс® таких случаев не отмечено [11]. Это указывает на целесообразность назначения препаратов ГА и ХС в комплексной реабилитации пациентов после операции на суставах, а также в период подготовки к хирургическому лечению.

Эксперты в очередной раз обратились к проблеме применения парацетамола при ОА. В международных и федеральных рекомендациях по ОА указано, что парацетамол может применяться при слабом или умеренном болевом синдроме в минимальной эффективной дозе, но не более 3,0 г/сут. Вместе с тем в последних метаанализах показана невысокая эффективность препарата у пациентов с ОА (на фоне приема парацетамола интенсивность боли снижается всего на несколько миллиметров по визуальной аналоговой шкале). К тому же установлено, что частота неблагоприятных реакций при использовании данного препарата сопоставима с таковой при назначении НПВП. В связи с этим некоторые европейские коллеги высказывают мнение, что монотерапия парацетамолом при ОА неоправданна независимо от дозы. В ходе дискуссии было принято решение, что в следующих клинических рекомендациях по ОА целесообразно пересмотреть место парацетамола в лечении пациентов с данным заболеванием, а его назначение при ОА должно быть ограничено следующими показаниями: слабая боль и/или наличие противопоказаний к применению НПВП.

Наружные аппликации НПВП в целом рекомендуются до назначения этих препаратов внутрь, они оказывают умеренный обезболивающий эффект, сравнимый с таковым при пероральном приеме НПВП, но обладают лучшим профилем безопасности благодаря низкой системной адсорбции. Локальная терапия НПВП может рассматриваться как безопасное лечение, особенно по отношению к ЖКТ.

При персистирующем болевом синдроме больным ОА назначают НПВП. Вместе с тем их эффективность при лечении боли ассоциируется с развитием НЯ, в первую очередь со стороны ЖКТ, кардиоваскулярной системы и почек. Отмечено, что желудочно-кишечная и кардиоваскулярная токсичность присуща всем НПВП. Они также потенциально могут вызывать острое повреждение почек.

Использование селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 2 значительно снижает риск желудочно-кишечных осложнений, однако, в свою очередь, неселективные ЦОГ1- и ЦОГ2-ингибиторы (напроксен) имеют значительно более благоприятный сердечно-сосудистый профиль безопасности [12, 13]. При наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний пациентам необходимо рекомендовать применение неселективных НПВП (напроксен).

Участники Экспертного совета постановили:

1. Лечение больных ОА в реальной клинической практике должно быть основано на индивидуальной оценке па-

циента (с учетом его потребностей и предпочтений) и на субъективной интерпретации доказательств эффективности терапии врачом.

2. Лечение больных ОА на основании принципов доказательной медицины предполагает комплексный подход и необходимость назначения SYSADOA, в том числе комбинированных препаратов ХС + ГА в терапевтических дозах уже на ранних стадиях заболевания в качестве первого базисного средства.

3. В клинических рекомендациях по ОА необходимо конкретизировать место парацетамола в алгоритме обезболивающей терапии: препарат должен назначаться пациентам со слабым болевым синдромом, а также при наличии противопоказаний к применению НПВП.

4. При выборе НПВП для лечения ОА важно учитывать индивидуальные особенности пациента и наличие коморбидных состояний, в том числе заболеваний сердечно-сосудистой системы.

5. Принимая во внимание высокую социальную значимость ревматических заболеваний, необходимо планировать образовательную деятельность в рамках международных и национальных образовательных программ и расширять состав их участников с привлечением терапевтов, семейных врачей, хирургов поликлиник, физиотерапевтов, специалистов по медицинской реабилитации и восстановительной медицине.

Дополнительное заключение Совещания экспертов

Профессор А.М. Ли́ла подвел промежуточные итоги работы «Образовательного университета» по ревматологии, в рамках которого с 2018 г. осуществляется обучение региональных специалистов (врачей-ревматологов, заведующих терапевтическими и ортопедическими отделениями, сотрудников кафедр терапии, семейной медицины, травматологии и ортопедии) современным принципам диагностики, дифференциальной диагностики и терапии наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата: ОА, ревматоидного артрита, спондилоартритов, остеопороза и др. В прошедшем году по проекту «Образовательного университета» были проведены мероприятия в пяти городах Российской Федерации (Москва, Казань, Уфа, Воронеж и Новосибирск), в которых приняли участие сотрудники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой – профессор А.М. Ли́ла, д.м.н. Л.И. Алексеева, д.м.н. А.Е. Каратеев, профессор Н.В. Чичасова, к.м.н. Е.А. Таскина, а также ведущие ревматологи из различных регионов России – академик РАН, профессор В.И. Мазуров, д.м.н. Е.В. Жилиев, д.м.н. Е.В. Зонова, профессора Т.А. Раскина и Т.М. Черных, д.м.н. П.А. Шестерня, к.м.н. С.П. Якупова и др. Всего обучение прошли 335 слушателей, из них 20% – ревматологи, 80% – заведующие отделениями и сотрудники кафедр. Данный проект, вызвавший большой интерес у врачей, было рекомендовано продолжить.

В 2019 г. проводятся мероприятия уже в 11 городах Российской Федерации (Екатеринбург, Краснодар, Москва, Красноярск, Нижний Новгород, Омск, Ростов-на-Дону, Самара, Санкт-Петербург, Челябинск, Ярославль). Учитывая высокую социальную значимость ОА, рекомендовано расширить состав медицинских специалистов, привлеченных к образовательным мероприятиям, а также повысить эффективность обучения с помощью трехэтапного алгорит-

ИНФОРМАЦИЯ

ма работы. На первом этапе главный ревматолог региона проводит анализ ситуации: определяет кадровый состав ревматологической службы (количество и уровень подготовки ревматологов в регионе и др.), специальности врачей, оказывающих помощь пациентам с ревматическими заболеваниями, трудности, которые у них возникают в процессе

диагностики и лечения, а также темы лекций и вопросы, которые требуют обсуждения. На втором этапе с учетом полученной информации целенаправленно разрабатывается образовательная программа для конкретного региона. Третий этап — организация и проведение мероприятий в рамках «Образовательного университета».

ЛИТЕРАТУРА

1. 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]
2. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Jul 3. pii: S1063-4584(19)31116-1. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. [Epub ahead of print]
3. Ребров АП, Насонова ВА, Якушин СС и др. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата Структум в России. *Терапевтический архив*. 2001;(11): 84-7. [Rebrov AP, Nasonova VA, Yakushin SS, et al. Results of multicenter clinical trial of Structum in Russia. *Terapevticheskii arkhiv*. 2001;(11):84-7. (In Russ.)].
4. Lippiello L. Collagen Synthesis in Tenocytes, Ligament Cells and Chondrocytes Exposed to a Combination of Glucosamine HCl and Chondroitin Sulfate. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007 Jun;4(2): 219-24. Epub 2006 Dec 1.
5. Clegg et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23; 354(8):795-808.
6. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
7. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):547-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906
8. Fransen M, Agalotiis M, Nairn L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):851-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954. Epub 2014 Jan 6.
9. Zeng C, Wei J, Li H, et al. Effectiveness and safety of Glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Sci Rep*. 2015 Nov 18;5:16827. doi: 10.1038/srep16827.
10. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Каше-варова НГ и др. Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по применению препаратов АРТРА МСМ Форте и АРТРА у пациентов с остеоартритом коленных и/или тазобедренных суставов и/или с болью в нижней части спины (предварительные результаты). *Трудный пациент*. 2018;(16):34-41. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Multicenter prospective observational study on ARTHRA MSM Forte and ARTHRA in patients with osteoarthritis of the knee and / or hip joints and/or lower back pain (preliminary results). *Trudnyi patsient*. 2018;(16):34-41. (In Russ.)].
11. Кезля ОП. Комбинированное лечение остеоартроза коленного сустава. *Медицинские новости*. 2007;(7):85-7. [Kezlya OP. Combined treatment of osteoarthritis of the knee. *Meditinskie novosti*. 2007;(7):85-7. (In Russ.)].
12. Garcia Rodriguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of Dose Potency in the Prediction of Risk of Myocardial Infarction Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the General Population. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 11; 52(20):1628-36. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.041.
13. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098. Epub 2011 Sep 27.

Поступила 22.09.2019

Публикация статьи поддержана АО «Байер». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

PP-IX-RU-0050 13.05.2019

ПРЕПАРАТ ТАЛС™ (ИКСЕКИЗУМАБ) КОМПАНИИ ЛИЛЛИ ЗАРЕГИСТРИРОВАН В РФ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АКТИВНЫМ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Компания Лилли сообщает, что решением Минздрава России препарат Талс™ (МНН: иксекизумаб) зарегистрирован для лечения пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на предшествующую терапию одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или при ее непереносимости [1].

Эффективность и безопасность препарата Талс™ (МНН: иксекизумаб) подтверждены результатами двух рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований 3-й фазы — SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2, которые включали более 670 взрослых пациентов с активным псориатическим артритом [2]. В исследовании SPIRIT-P1 оценивались эффективность и безопасность препарата Талс™ по сравнению с плацебо у пациентов с активным псориатическим артритом, ранее никогда не получавших лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [3]. В исследовании SPIRIT-P2 оценивали безопасность и эффективность препарата Талс™ по сравнению с плацебо у пациентов с активным псориатическим артритом, ранее получавших лечение препаратами из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНОα), у которых была отмечена неэффективность лечения одним или двумя иФНОα [2].

По результатам программы исследований SPIRIT, препарат Талс™ продемонстрировал быстрое снижение боли в суставах и устойчивый ответ по критериям ACR20/ACR50/ACR70 как у пациентов, ранее не получавших биологические препараты, так и при недостаточном ответе на терапию иФНОα. Отмечалось стойкое разрешение симптомов псориатического поражения кожи, дактилитов, энтезитов, торможение рентгенологического прогрессирования поражения суставов, значительное улучшение функции суставов, физической активности и качества жизни пациентов. Препарат Талс™ характеризуется приемлемым профилем безопасности, который аналогичен профилю безопасности в программе исследований у пациентов с бляшечным псориазом.

О ЗАБОЛЕВАНИИ ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Псориатический артрит — хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание костно-суставной системы, обычно ассоциированное с псориазом и характеризующееся хроническим прогрессирующим течением, развитием деструкции и анкилозирования суставов, мно-

жественного внутрисуставного остеолита, спондилита; часто сопровождается разнообразной коморбидной патологией. Распространенность псориатического артрита в общей популяции составляет 0,01–1,5% на 100 тыс. Псориатический артрит диагностируется у 6,25–48% больных с псориазом [3].

Раннее назначение патогенетически обоснованной терапии псориатического артрита позволяет снизить вероятность необратимого повреждения суставов, позвоночника и внутренних органов у таких пациентов. Основными целями фармакотерапии псориатического артрита являются достижение ремиссии или минимальной активности заболевания, замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности жизни и улучшение качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний.

О ПРЕПАРАТЕ ТАЛС™

Талс™ (МНН: иксекизумаб) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к цитокину интерлейкин 17A (ИЛ17A и ИЛ17A/F) из подкласса иммуноглобулинов G4 (IgG4). Повышение концентрации ИЛ17A стимулирует пролиферацию и активацию кератиноцитов и, таким образом, играет ключевую роль в патогенезе псориаза и псориатического артрита. Иксекизумаб селективно связывается с ИЛ17A и подавляет его действие за счет нейтрализации активности, в результате чего не происходит взаимодействия между ИЛ17A и его рецептором [1].

Препарат Талс™ одобрен в РФ в ноябре 2018 г. для лечения пациентов старше 18 лет со среднетяжелой или тяжелой степенью бляшечного псориаза при необходимости проведения системной терапии [1].

О КОМПАНИИ ЭЛИ ЛИЛЛИ

Компания Лилли — международная инновационная фармацевтическая компания, основанная в 1876 г. На протяжении более чем 140 лет компания Лилли успешно разрабатывает эффективные методы помощи пациентам в области эндокринологии, онкологии, психиатрии, инфекционных заболеваний, неврологии, кардиологии и урологии. Компания развивает партнерские отношения с крупнейшими научными организациями по всему миру, что позволяет ей находить ответы на наиболее острые вопросы здравоохранения и удовлетворять самые неотложные медицинские нужды людей [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талс™ (TALTZ®).
2. Ritchlin C et al. Psoriatic Arthritis. *New Engl J Med*. 2017;376:957-70.
3. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018;12(2):22-35.
4. www.lilly.ru