

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

А.М. Ли́ла, д.м.н., профессор директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Заместитель главного редактора

Д.А. Сычев, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по инновациям и развитию ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

2020;14(1)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.И. Алексеева, д.м.н., член-корр. РАН, профессор, заведующая ревматологическим отделением ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», заведующая кафедрой педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Л.И. Алексеева, д.м.н., заведующая лабораторией остеоартрита, отделом метаболических заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Б.С. Белов, д.м.н., заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Е.И. Бялик, д.м.н., травматолог-ортопед, врач высшей категории, ведущий научный сотрудник лаборатории ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

А.И. Дубиков, д.м.н., профессор, заведующий ревматологическим отделением Городской клинической больницы №2 Владивостока, заведующий кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист ревматолог Приморского края, Владивосток

И.А. Зборовская, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» Минобрнауки России, Волгоград

А.Е. Каратеев, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Т.В. Коротаева, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией спондилоартритов и псориатического артрита ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

М.М. Костик, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

С.В. Лапин, к.м.н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Минздрава России, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Г.В. Лукина, д.м.н., руководитель отдела ревматологии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, Москва

Т.В. Попкова, д.м.н., заведующая лабораторией системных ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Т.А. Раскина, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово

А.П. Ребров, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

С.О. Салутина, д.м.н., ведущий научный сотрудник детского ревматологического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Н.В. Торопцова, д.м.н., заведующая лабораторией остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

П.А. Шестерня, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Н.А. Шостак, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, профессор, медицинский факультет имени Саклера, Тель-Авивский университет, Рамат-Авив, Израиль

А. Баланеску, профессор, Госпиталь «Св. Марии», Университет медицины и фармации «Карол Давила», Бухарест, Румыния

Л. Гроппа, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии Государственного университета медицины и фармакологии им. Н. Тестемицану, председатель Ассоциации ревматологов Республики Молдова, Кишинев, Молдова

Е. Кухарж, профессор, кафедра внутренних болезней и ревматологии Медицинского университета Силезии, Катовице, Польша

М. Матуччи-Церинич, профессор ревматологии и медицины на кафедре экспериментальной и клинической медицины Университета Флоренции, директор отдела ревматологии Университетской больницы Кареджи, Флоренция, Италия

К. Селми, профессор, Университет Милана, директор отдела ревматологии и клинической иммунологии Клинико-исследовательского центра Humanitas, Милан, Италия

Г. Тогизбаев, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по постдипломному образованию Министерства здравоохранения Республики Казахстан, председатель ОО «Казахской коллегии ревматологов», заведующий отделением терапии №2 (ревматологии) НИИ Кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Республика Казахстан

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:
115093, Москва, Партийный пер., д. 1,
корп. 58, оф. 45,

Телефон: (495) 926-78-14
e-mail: info@ima-press.net;
podpiska@ima-press.net

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.

Современная ревматология. 2020;14(1):1–129

Подписано в печать 19.03.2020

Отпечатано в типографии «Принт Хаус»

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс в каталоге «Роспечать»: 70678

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

MODERN RHEUMATOLOGY JOURNAL

IT IS A PEER-REVIEWED QUARTERLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL *Published since 2007*

EDITOR-IN-CHIEF

Professor A.M. Lila, MD, Director, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Head, Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Deputy Editor-in-Chief

Professor D.A. Sychev, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Innovation and Development, Russian Medical Academy of Continuing Medical Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Executive Secretary

O.N. Egorova, MD, Senior Researcher, Laboratory for Comorbid Infections and Drug Therapy-Safety Monitoring, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

2020;14(1)

EDITORIAL BOARD

E.I. Alekseeva, professor, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Rheumatology, Research Center for Children's Health; Head, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

L.I. Alekseeva, MD, Head, Laboratory of Osteoarthritis, Department for Metabolic Joint Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

B.S. Belov, MD, Head, Laboratory for Comorbid Infections and Drug Therapy-Safety Monitoring, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

E.I. Byalik, MD, Traumatologist/Orthopedist, Higher-Category Physician, Leading Researcher, Laboratory for Orthopedic Rheumatology and Rehabilitation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

A.I. Dubikov, professor, MD, Head, Department of Rheumatology, Vladivostok City Clinical Hospital Two; Head, Department of Internal Medicine, Vladivostok State Medical University, Ministry of Health of Russia; Principal Freelance Rheumatologist of the Primorsk Territory, Vladivostok

I.A. Zborovskaya, professor, MD, Director, A.B. Zborovsky Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Ministry of Education and Science of Russia, Volgograd

A.E. Karateev, professor, MD, Head, Laboratory for Pathophysiology of Pain and Clinical Polymorphism in Musculoskeletal Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

T.V. Korotaeva, professor, MD, Head, Laboratory for Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

M.M. Kostik, MD, Professor, Department of Hospital Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

S.V. Lapin, Cand. Med. Sci., Head, Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, Ministry of

Health of Russia; Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

G.V. Lukina, MD, Head, Department of Rheumatology A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow

T.V. Popkova, MD, Head, Laboratory for Systemic Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

T.A. Raskina, professor, MD, Head, Department for Propaedeutics of Internal Diseases, Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo

A.P. Rebrov, professor, MD, Head, Department of Hospital Therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov

S.O. Salugina, MD, Leading Researcher, Department of Pediatric Rheumatology, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

N.V. Toroptsova, MD, Head, Laboratory of Osteoporosis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

P.A. Shesternya, MD, Professor, Internal Medicine Department One, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk

N.A. Shostak, professor, MD, Head, Acad. A.I. Nesterov Department of Intermediate Level Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research University, Ministry of Health of Russia, Moscow

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

H. Amital, professor, MD, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel

A. Balanescu, professor, MD, St. Mary Hospital, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

L. Groppa, professor, MD, Head, Department of Rheumatology, N. Testemitanu State University of Medicine and Pharmacology; Chairman, Association of Rheumatology of the Republic of Moldova, Chisinau, Moldova

E. Kucharz, professor, MD, Department of Internal Medicine and Rheumatology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

M. Matucci-Cerinic, professor of Rheumatology and Medicine at the Department of Experimental and Clinical Medicine of the University of Florence, Director of the Division of Rheumatology at the Careggi University hospital, Florence, Italy

C. Selmi, professor, MD, PhD, University of Milan, Director of the Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Humanitas Clinical and Research Center, Milan, Italy

G. Togizbayev, professor, MD, Chief Freelance Specialist in Postgraduate Education, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; Chairman, Kazakh College of Rheumatology; Head, Therapy (Rheumatology) Department Two, Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Соловьев С.К., Асеева Е.А., Насонов Е.Л., Лиля А.М., Койлубаева Г.М.

Возможности и перспективы отмены глюкокортикоидов при системной красной волчанке	6
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бекетова Т.В., Насонов Е.Л.

Десятилетний опыт индукционной и поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами	12
---	----

Кондратьева Л.В., Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Вараева Ю.Р., Стародубова А.В.

Определение состава тела у женщин с системной красной волчанкой с помощью биоимпедансного анализа: пилотное исследование	20
--	----

Лила В.А.

Клинико-лабораторные взаимосвязи у пациентов с различными вариантами течения системной красной волчанки	26
---	----

Исаева Б.Г., Сапарбаева М.М., Исаева С.М., Кулышманова М.М., Кайыргали Ш.М., Бижанова М.П., Нургалиев К.Ж., Кошербаева Л., Кулымбетова Б.А., Рысбекова К.К., Соловьев С.К., Асеева Е.А.

Современное состояние проблемы системной красной волчанки в Казахстане	32
--	----

Койлубаева Г.М., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Каримова Э.Р., Никишина Н.Ю., Джусуенова Ф.С., Лила А.М., Насонов Е.Л., Джишамбаев Э.Ж.

Данные проспективного исследования особенностей системной красной волчанки у пациентов Кыргызстана (Евразийский регистр РЕНЕССАНС)	40
--	----

Шяхметова Р.У., Ананьева Л.П., Конева О.А., Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Овсянникова О.Б., Гарзанова Л.А.

Иммунологические особенности у больных системной склеродермией, позитивных по антителам к U1-рибонуклеопротеину	49
---	----

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

Лобулярный панникулит при ревматических заболеваниях: собственные данные	57
--	----

Аверкиева Ю.В., Григорьева И.И., Раскина Т.А.

Минеральная плотность кости у женщин пожилого и старческого возраста с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов	62
--	----

Шарапова Е.П., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Аникин С.Г., Стребкова Е.А., Лила А.М., Мазуров В.И., Шостак Н.А., Шмидт Е.И., Иливанова Е.П.

Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения	67
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Сокол Е.В., Васильев В.И., Кокосадзе Н.В.

Случай изолированного IgG4-связанного заболевания легких у подростка	74
--	----

ОБЗОРЫ

Головач И.Ю., Егудина Е.Д.

Криоглобулинемия и криоглобулинемический васкулит: этиологические аспекты и патофизиологические ассоциации	78
--	----

Торгашина А.В.

Эффективность ритуксимаба при железистых формах болезни Шёгрена по результатам международных клинических исследований	85
---	----

Четина Е.В., Шарапова Е.П.

Молекулярные аспекты управления ревматической болью	93
---	----

Кучинская Е.М., Суспицын Е.Н., Костик М.М.

Генетические аспекты патогенеза системной красной волчанки у детей	101
--	-----

Каратеев А.Е.

Терапевтический потенциал эторикоксиба в клинической практике	108
---	-----

ИНФОРМАЦИЯ

Середавкина Н.В.

XXVII Конгресс Международного общества по тромбозу и гемостазу	118
--	-----

Авдеев С.Н., Ананьева Л.П., Жилев Е.В., Зонова Е.В., Клименко А.А., Конева О.А., Лила А.М., Першина Е.С., Стремоухов А.А., Терпигорев С.А., Тюрин И.Е., Шостак Н.А.

Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г., Москва)	125
---	-----

ЮБИЛЕЙ

К 75-летию Вадима Ивановича Мазурова	129
--	-----

C O N T E N T S

LECTURE

Solovyev S.K., Aseeva E.A., Nasonov E.L., Lila A.M., Koilubaeva G.M.

Possibilities and prospects for glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus	6
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Beketova T.V., Nasonov E.L.

Ten-year experience with rituximab for induction and maintenance therapy in patients with ANCA-associated systemic vasculitis	12
---	----

Kondratyeva L.V., Panafidina T.A., Popkova T.V., Varaeva Yu.R., Starodubova A.V.

Bioimpedance analysis in determining body composition in women with systemic lupus erythematosus: a pilot study	20
---	----

Lila V.A.

Clinical and laboratory relationships in patients with different variants of the course of systemic lupus erythematosus	26
---	----

Isayeva B.G., Saparbayeva M.M., Isayeva S.M., Kulshymanova M.M., Kaiyrgali Sh.M., Bizhanova M.P., Nurgaliyev K.Zh., Kosherbayeva L., Kulymbetova B.A., Rysbekova K.K., Solovyev S.K., Aseeva E.A.

The current status of the problem with systemic lupus erythematosus in Kazakhstan	32
---	----

Koilubaeva G.M., Aseeva E.A., Solovyev S.K., Karimova E.R., Nikishina N.Yu., Dzhuzenova F.S., Lila A.M., Nasonov E.L., Dzichambaev E.Zh.

Data from a prospective study of the features of systemic lupus erythematosus in patients of Kyrgyzstan (Eurasian RENAISSANCE Register)	40
---	----

Shayakhmetova R.U., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Starovoitova M.N.,

Desinova O.V., Ovsyannikova O.B., Garzanova L.A.

Immunological features in anti-U1-ribonucleoprotein antibody positive patients with systemic scleroderma	49
--	----

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

Lobular panniculitis in rheumatic diseases: the authors' own data	57
---	----

Averkieva Yu.V., Grigorieva I.I., Raskina T.A.

Bone mineral density in elderly and senile women with knee and hip osteoarthritis	62
---	----

Sharapova E.P., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Anikin S.G.,

Strebkova E.A., Lila A.M., Mazurov V.I., Shostak N.A., Shmidt E.I., Ilivanova E.P.

A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens	67
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Sokol E.V., Vasilyev V.I., Kokosadze N.V.

A case of isolated IgG4-related lung disease in a teenager	74
--	----

REVIEWS

Golovach I.Yu., Yegudina Ye.D.

Cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis: etiological aspects and pathophysiological associations	78
---	----

Torgashina A.V.

Efficacy of rituximab for glandular Sjögren's disease according to international clinical trials	85
--	----

Chetina E.V., Sharapova E.P.

Rheumatic pain management: molecular aspects	93
--	----

Kuchinskaya E.M., Suspitsyn E.N., Kostik M.M.

Genetic aspects of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus in children	101
---	-----

Karateev A.E.

The therapeutic potential of etoricoxib in clinical practice	108
--	-----

INFORMATION

Seredavkina N.V.

27 th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis	118
---	-----

Avdeev S.N., Ananyeva L.P., Zhilyaev E.V., Zonova E.V., Klimenko A.A., Koneva O.A.,

Lila A.M., Pershina E.S., Stremoukhov A.A., Terpigorev S.A., Tyurin I.E., Shostak N.A.

The resolution of the Expert Council on Interstitial Lung Diseases in Systemic Scleroderma (Moscow, October 14, 2019)	125
---	-----

ANNIVERSARY

On the occasion of the 75 th birthday of Vadim Ivanovich Mazurov	129
---	-----

Возможности и перспективы отмены глюкокортикоидов при системной красной волчанке

Соловьев С.К.¹, Асеева Е.А.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}, Лиля А.М.^{1,3}, Койлубаева Г.М.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴Национальный Центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, Бишкек

¹115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3

Эффективность терапии системной красной волчанки (СКВ) глюкокортикоидами (ГК) не вызывает сомнений и подтверждена опытом, накопленным за многие десятилетия их применения. Однако при длительном использовании ГК даже в низких и средних дозах существует немало проблем. В частности, развитие необратимых органических повреждений, ассоциированных с ГК, значительно ухудшает прогноз, приводит к снижению качества жизни, социальной адаптации и существенному удорожанию лечения. С другой стороны, использование современных возможностей ранней диагностики, патогенетической терапии и мониторинга у многих пациентов с СКВ позволяет поддерживать низкую активность и ремиссию — состояния, при которых можно и нужно решать вопрос о целесообразности дальнейшей терапии ГК. В статье приводятся данные литературы и собственных исследований о возможности и перспективах отмены ГК у больных СКВ в стадии низкой активности и ремиссии.

Ключевые слова: системная красная волчанка; глюкокортикоиды; необратимые органические повреждения; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Сергей Константинович Соловьев; sksoloviev@mail.ru

Для ссылки: Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ и др. Возможности и перспективы отмены глюкокортикоидов при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2020;14(1):6–11. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-6-11

Possibilities and prospects for glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus

Solovyev S.K.¹, Aseeva E.A.¹, Nasonov E.L.^{1,2}, Lila A.M.^{1,3}, Koilubaeva G.M.⁴

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Internal and Occupational Diseases and Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Academician Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Bishkek

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

³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴3, Togolok Moldo, Bishkek 720040, Kyrgyzstan

The efficiency of glucocorticoid (GC) therapy for systemic lupus erythematosus (SLE) is beyond question and is confirmed by the experience gained over many decades of their use. However, there are many problems with prolonged GC use, even in its low and medium doses. In particular, the development of GC-associated irreversible organ damages significantly worsens prognosis and causes a decrease in quality of life and social adaptation and a substantial increase in treatment costs. On the other hand, the current capabilities of early diagnosis, pathogenetic therapy, and monitoring in many patients with SLE allow for maintaining low disease activity and remission, the conditions in which the feasibility of further GC treatment can and should be decided. The paper gives the data available in the literature and the authors' own studies on the possibility and prospects of GC withdrawal in SLE patients in a stage of low disease activity and remission.

Keywords: systemic lupus erythematosus; glucocorticoids; irreversible organ damages; biological agents.

Contact: Sergei Konstantinovich Solovyev; sksoloviev@mail.ru

For reference: Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL, et al. Possibilities and prospects for glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2020;14(1):6–11 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-6-11

Уже около 70 лет глюкокортикоидные гормоны, или глюкокортикоиды (ГК), остаются основным средством для терапии системной красной волчанки (СКВ). Целесообраз-

ность назначения высоких и сверхвысоких доз ГК при высокой активности и критическом течении СКВ не вызывает сомнений, а длительное применение низких доз в качестве

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 1. Характеристика пациентов с СКВ на момент отмены ГК
Table 1. Characteristics of patients with SLE at GC withdrawal

Показатель	Вся группа (n=91)	Группа 1 – успешная отмена ГК (n=77)	Группа 2 – неудачная отмена ГК (n=14)
SLEDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [0; 2]	0 [0; 2]*	2 [2; 2]
SLEDAI >4, n (%)	6 (6,6)	4 (5,2)	2 (14,3)
Полная ремиссия, n (%)	44 (48,3)	42 (54,2)**	3 (21,4)
Клиническая ремиссия, n (%)	36 (39,6)	29 (37,3)***	9 (64,3)
LLDAS (без ремиссии), n (%)	9 (9,9)	7 (9,2)	2 (14,3)
LLDAS, n (%)	89 (97,8)	75 (97)	14 (100)
Давность последнего обострения, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 6,5]	4 [2; 7]	3 [2; 7]
ГХ, %	74,2	78	–
ИД, %	37	34	–
ГИБП, %	4,7	4	–

Примечание. * – $p=0,01$ по сравнению с группой 2; ** – $p=0,02$ по сравнению с группой 2; *** – $p=0,04$ по сравнению с группой 2.

LLDAS – индекс Lupus Low Disease Activity State; ГХ – гидроксихлорохин; ИД – иммунодепрессанты.

Note. * $p=0.01$ compared with Group 2; ** $p=0.02$ compared with Group 2; *** $p=0.04$ compared with Group 2. LLDAS – Lupus Low Disease Activity State; HCQ – hydroxychloroquine; IS – immunosuppressants.

поддерживающей терапии в большинстве случаев обеспечивает сохранение низкой активности и ремиссии заболевания [1–3]. В последние годы пристальное внимание ревматологов обращено не только на эффективность терапии ГК, но и на развитие многочисленных неблагоприятных реакций (НР), связанных с этими препаратами, у пациентов с СКВ. В крупных когортных исследованиях убедительно доказана связь длительного, многолетнего применения ГК при СКВ и развития таких необратимых органических повреждений, как катаракта, остеонекрозы, остеопороз, сахарный диабет, сосудистые катастрофы, инфекции, психические расстройства и др., с появлением которых не только возрастает стоимость лечения, но и значительно ухудшаются качество жизни и социальная адаптация пациентов с СКВ [4–10]. Современные принципы ранней диагностики, результаты анализа данных национальных и международных регистров, новые представления о механизмах патогенеза и появление в реальной клинической практике генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) привели к новым решениям и подходам к ведению пациентов с СКВ, новой парадигме терапии этого заболевания [11, 12]. Основные задачи стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target) – обеспечение низкой активности или ремиссии, минимизация токсического воздействия лекарственных препаратов, снижение смертности, улучшение качества жизни и максимальная социальная адаптация пациентов с СКВ [13, 14].

Одной из важнейших задач новой парадигмы и концепции стратегии «Лечение до достижения цели» является снижение дозы ГК до 5 мг/сут и менее или полная их отмена. Ранее предпринимались достаточно успешные попытки полной отмены ГК у больных с волчаночным нефритом (ВН) и внепочечными проявлениями СКВ [15–18]. Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги и Европейской ассоциации нефрологов и трансплантологов

(EULAR/ERA-EDTA), у больных ВН с развитием ремиссии длительностью ≥ 3 лет возможны постепенное снижение дозы и полная отмена ГК [19]. Подчеркивается, что особенно важно наличие у лечащего врача достаточного опыта, умения оценить риски развития обострения при отмене и НР от продолжения терапии ГК.

Действительно, наличие ремиссии или низкой активности является логичным основанием для решения вопроса о прекращении терапии ГК, принципиальное значение при этом имеет современная дефиниция состояния ремиссии СКВ [20]. Так, по данным опроса 130 клиницистов из 30 стран, длительная клиническая ремиссия СКВ (≥ 5 лет) и нормальные иммунологические показатели послужили основанием для отмены ГК у 35% больных [21]. В одном из последних исследований анализируется феномен отмены ГК у 91 из 148 пациентов в когорте СКВ, находившихся под наблюдением с 2012 по 2017 г. [22]. Снижение дозы и отмена ГК относятся к числу основных целей терапии СКВ. Однако если технология снижения дозы ГК при СКВ достаточно хорошо известна и применяется в реальной клинической практике, то в отсутствие практических рекомендаций отмена ГК целиком и полностью зависит от опыта врача. Принимая это непростое решение, врач должен учитывать в первую очередь наличие ремиссии, ее продолжительность, а также имеющиеся иммунологические нарушения, предшествующее течение болезни и ее тяжесть. Именно наличие длительной ремиссии или низкой активности СКВ послужило основным показанием для отмены ГК в работе С. Тапи и соавт. [22]. В табл. 1 представлена характеристика наблюдавшихся в этом исследовании пациентов с СКВ (n=91) на момент отмены ГК.

Определенный практический интерес представляет характеристика пациентов, отобранных для отмены ГК, так их средний возраст составлял $42,2 \pm 12,5$ года, длительность СКВ – $13,9 \pm 9,1$ года, в клинической картине преоб-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 2. Характеристика больных с обострением и без обострения после отмены ГК
Table 2. Characteristics of patients with and without an exacerbation after GC withdrawal

Показатель	Пациенты с обострением после отмены ГК (n=18)	Пациенты без обострения после отмены ГК (n=59)
SLEDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1; 4]*	2 [0; 2]
SLEDAI >4, n (%)	3 (16,6)**	1 (1,7)
Полная ремиссия, n (%)	8 (44,4)	33 (55,9)
Клиническая ремиссия, n (%)	5 (27,8)	24 (40,6)
LLDAS (без ремиссии), n (%)	4 (22,2)***	3 (5,08)
LLDAS, n (%)	16 (94,1)	58 (98,3)
Давность последнего обострения, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [0,5; 4] #	5 [2; 10]
ГХ, %	73,3	74,5
ИД, %	26	41
ГИБП, %	0	6

Примечание. * — $p=0,008$ по сравнению с группой без обострения; ** — $p=0,004$ по сравнению с группой без обострения; *** — $p=0,02$ по сравнению с группой без обострения; # — $p<0,001$ по сравнению с группой без обострения.

Note. * $p=0.008$ compared with the non-exacerbation group; ** $p=0.004$ compared with the non-exacerbation group; *** $p=0.02$ compared with the non-exacerbation group; # $p<0.001$ compared with the non-exacerbation group.

ладало поражение суставов (76,3%), а цитопения, поражение кожи и люпус-нефрит в анамнезе выявлены у 57,5; 56,2 и 53,4% соответственно. Средняя суточная доза ГК исходно составляла 5 мг, медиана продолжительности снижения дозы до полной отмены — 11 [6; 15] мес. ГК были успешно отменены у 77 (84,6%) пациентов, в то время как у 14 (15,4%) дальнейшее снижение дозы было прекращено в связи с усилением артралгий и нарастанием усталости. У отобранных для отмены ГК пациентов в 48,9% случаев наблюдалась полная или клиническая ремиссия и в 39,6% — низкая степень активности (медиана SLEDAI — 2 [0; 2]), тогда как только LLDAS [23], т. е. состояние низкой активности, но не ремиссии, отмечено у 9,9% пациентов. В группе с успешной отменой ГК активность была значительно ниже, чем у остальных пациентов (SLEDAI — $1,31 \pm 1,1$ и $2,57 \pm 2,1$; $p=0,01$), а полная клиническая ремиссия наблюдалась чаще (54,2 и 21,4% соответственно; $p<0,02$). Обострения после отмены ГК чаще наблюдались у пациентов с более высокой исходной степенью активности и меньшей давностью последнего обострения (табл. 2). Обращает на себя внимание тот факт, что в группе с успешной отменой ГК чаще, чем у остальных больных, применялись ИД (41 и 26%) и ГИБП (6 и 0% соответственно). В среднем период наблюдения в группе с успешной отменой ГК составил 2 года, за это время было зафиксировано 18 обострений СКВ (23% пациентов). В 13 случаях (72,2%) обострения протекали с низкой, в 5 (27,7%) — с высокой активностью. На фоне обострения полиартрит/полиартралгии отмечались у 6 (33,3%) пациентов, высыпания на коже — у 3 (16,6%), активация нефрита — у 4 (22,2%), цитопении — у 3 (16,6%), серозит — у 1 (5,5%) и поражение центральной нервной системы (ЦНС) — у 1 (5,5%). Обострения наблюдались в среднем через 1–2 года, максимум через 5 лет после отмены ГК. Практически во всех случаях (94%) при обострении были вновь назначены ГК. Исходно более высокая активность (см. табл. 2) и более короткий

период времени от последнего обострения (от 4 до 21 и от 9 до 42 мес соответственно; $p<0,001$) отмечались у 18 пациентов с обострением после отмены ГК по сравнению с группой без обострений ($n=59$). При многофакторном анализе именно давность последнего обострения и активность оказались решающими факторами в прогнозировании обострения после отмены ГК.

По данным международного регистра больных СКВ РЕНЕССАНС [24], у 11 (1,46%) из 750 пациентов с медианой длительности наблюдения 6 [1; 23] лет ГК были отменены в связи с наличием стойкой ремиссии. Их характеристика представлена в табл. 3.

Все пациенты с СКВ — женщины в возрасте от 18 до 70 лет, средний возраст 37,4 года, давностью заболевания от 1,5 до 240 мес, 10 из 11 в дебюте заболевания были с высокой степенью активности (SLEDAI-2K ≥ 8), во всех случаях выявлялся антинуклеарный фактор, у 8 — высокий уровень антител к ДНК и снижение содержания С3- и С4-компонентов комплемента, у 9 — полиартрит/полиартралгии, у 6 — эритематозное поражение кожи, у 3 — стоматит/энантема, у 2 — нефрит без нарушения функции, у 4 — поражение ЦНС (судороги, головная боль, нарушения сна, памяти, невропатии, галлюцинации), у 7 — серозит, у 3 — васкулит (капилляриты, ливедо, синдром Рейно, язвы), у 3 — лихорадка $>37,5^\circ\text{C}$. У 6 больных в связи с высокой активностью СКВ проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном от 1,5 до 3 г за 3 дня, в 4 случаях — внутривенное (в/в) введение ЦФ от 200 мг до 1 г, все получали ПЗ от 10 до 40 мг в день, двоим был назначен мофетила микофенолат (ММФ) или АЗА. У пациенток №1 и 3–7 давность СКВ составляла от 2 до 20 лет, и к моменту принятия решения о начале снижения дозы до отмены ГК они находились в длительной клинической ремиссии с давностью последнего обострения от 6 до 165 мес. Пациенты №8–11 были с ранней стадией СКВ и давностью болезни от 1,5 до 6 мес, в этих случаях СКВ была острого течения с высокой активностью (SLEDAI-2K от 12 до 23 бал-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Таблица 3. Характеристика больных СКВ с полной отменой ГК (n=11)
Table 3. Characteristics of SLE patients (n=11) at complete GC withdrawal

№	Длительность СКВ, мес	СЛЕДАI-2K в дебюте	Терапия в дебюте	СЛЕДАI-2K в начале снижения дозы	Давность последней вспышки (до начала снижения), мес	Продолжительность снижения дозы до отмены ГК, мес	СЛЕДАI-2K в конце наблюдения	Длительность ремиссии, мес	Терапия в конце наблюдения
1	24	22	ПТ, АЗА, ГХ, ПЗ 25	5	22	2	0	10	БТ
2	12	8	ММФ 2 г, ПЗ 25	0	12	7	0	29	БТ
3	192	8	ПЗ 10, МТ 10	2	6	28	0	5,5	БТ
4	240	3	ЦФ, ПЗ 20	0	6	19	0	20	БТ
5	144	13	РТМ 1,5; ПЗ 20	0	142	30	0	48	БТ
6	144	14	ЦФ, ПТ, ПЗ 30	0	140	26	0	18	БТ
7	156	0	ПЗ 5, ГХ	0	156	9	0	3,5	БТ
8	6	12	ПФ, ПТ, РТМ, ПЗ 20	2	4	11	0	26	БТ
9	4	16	ПФ, ПТ, РТМ, ПЗ 20	2	6	14	0	38	БТ
10	3	18	ПФ, ПТ, ЦФ, ПЗ 40	2	38	12	0	240	БТ
11	1,5	23	ПФ, ПТ, ЦФ, РТМ, ПЗ 30	2	8	16	0	46	БТ

Примечание. ПТ – пульс-терапия метилпреднизолоном (1,5–3 г); ЦФ – циклофосфан в/в (200–1000 мг); АЗА – азатиоприн (100 мг/сут); ПЗ – преднизолон, мг/сут; МТ – метотрексат; ПФ – каскадная плазмафильтрация/плазмаферез (3 процедуры); РТМ – ритуксимаб (1 г, если не указано иное); ГХ – гидрохлорид гидрохлорохина (200–400 мг/сут); БТ – базисная терапия.
Note. РТ – pulse therapy with methylprednisolone (1.5–3 g); CP – intravenous cyclophosphan (200–1000 mg); AZA – azathioprine (100 mg/day); PRED – prednisolone (mg/day); MTX – methotrexat; PF – cascade plasma filtration/plasmapheresis (3 sessions); RTM – rituximab (1 g unless otherwise indicated); HCQ – hydroxychloroquine (200–400 mg/day); BT – basic therapy.

лов), наблюдались: поражение ЦНС в двух случаях (№9, 10), лихорадка, эритема, полиартрит, васкулит, миозит (№11), полиартрит и миозит (№8). При ранней, высокоактивной СКВ назначалась максимально агрессивная индукционная терапия, включавшая применение каскадной плазмафильтрации в комбинации с пульс-терапией, в/в введение ЦФ и инфузией РТМ в дозе 1 г. Таким образом, особенностями больных СКВ с отменой ГК в когорте РЕНЕССАНС были длительный период времени от последнего обострения СКВ (у 6 из 11), проведение максимально интенсивной индукционной терапии у 4 больных с высокой активностью СКВ в дебюте заболевания и наличие клинической ремиссии на момент принятия решения о снижении дозы ГК у всех 11 больных (SLEDAI-2K 0–2 балла). У больных №8, 9 и 11 ремиссия отмечалась уже через 4, 6 и 8 мес соответственно после проведения интенсивной терапии.

Отмена ГК при СКВ до настоящего времени остается почти недостижимой целью как пациента, так и врача, несмотря на появление новой парадигмы СКВ и стратегии «Лечение до достижения цели». В доступной литературе имеется ограниченное количество сообщений, в которых представлены данные о частоте отмены ГК при СКВ. Так, в работе М. Zen и соавт. [25], проанализировавших 18 публикаций, посвященных проблеме терапии больных СКВ в ремиссии, полная отмена ГК зафиксирована в 13 из них, причем частота отмены составляла от 2,4 до более чем 50% в зависимости от длительности ремиссии. Самая низкая частота отмены ГК представлена в работе A.J. Steiman и соавт. [26], которые описали длительную ремиссию, сохранявшуюся свыше 5 лет у 2,4% из 1613 больных СКВ. М.М. Medeiros и соавт., напротив, приводят данные о высокой частоте отмены ГК (>50%) в бразильской когорте [27]. Наиболее полное, длительное и тщательное исследование терапии пациентов с СКВ в ремиссии было проведено М.В. Urowitz и соавт. [28]. На основе анализа данных базы Lupus Clinic (Торонто) с 1970 по 1997 г. авторы установили, что 6,5% из 703 пациентов находились в полной ремиссии по крайней мере 1 год и только 1,7% – в течение 5 лет с полной отменой ГК. Представляют большой интерес данные о возможной отмене ГК у пациентов с ВН в случаях эффективной индукционной и поддерживающей терапии с развитием длительной клинико-лабораторной ремиссии. G. Moroni и соавт. [15] сообщают об успешной и длительной отмене ГК у 52 из 73 пациентов с ВН, однако возможных клинических, морфологических и терапевтических предикторов успешной отмены установить не удалось. Характерно, что в подавляющем большинстве случаев отмена ГК производилась либо при нулевом значении индекса SLEDAI, либо при классе BILAG C, D или E. Длительность ремиссии по-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

сле отмены ГК, как правило, составляет от 1 года до 5 лет, частота обострений в этот период не превышает 15–25%, и лишь в редких случаях они сопровождаются значительной активностью с тяжелым поражением органов [25].

Возможности современной терапии СКВ неизбежно приводят к соблазну разработки терапевтических программ без применения ГК или с назначением их в минимальных дозах. В связи с этим наиболее значительной и вдохновляющей, согласно полученным результатам, является работа М.В. Condon и соавт. [29]. В исследование были включены 50 пациентов с ВН (III, IV, V класса по классификации ISN/RPS [30]). В качестве индукционной терапии у них использовали РТМ 1 г, пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг в 1-й и 15-й дни, далее назначался ММФ, ГК не применялись. Через год частичная или полная ремиссия была у 45 из 50 больных (90%). У 11 пациентов было зафиксировано 12 случаев обострения в среднем через 65 нед после развития ремиссии, лишь в 6 из них обострение носило системный характер, и только в двух потребовалось назначение ГК. Безусловно, результаты данной работы требуют проверки временем и подтверждения в многоцентровых клинических исследованиях, в то же время они в определенной степени открывают возможность применения РТМ как препарата первой линии при СКВ. В. Gracia-Tello и соавт. [31] продемонстрировали блестящий эффект РТМ у 16 больных ранней СКВ, назначение РТМ способствовало не только значительному снижению клинико-лабораторной активности, но и уменьшению кумулятивной дозы

преднизолона по сравнению с контрольной группой более чем в 2,5 раза ($p < 0,01$), что привело к меньшей частоте необратимых органных повреждений.

Следует особо отметить, что снижение дозы, в отличие от отмены ГК, достаточно широко применяется в терапии СКВ. Оно, например, является обязательным при достижении эффекта, снижении активности или при развитии НР. В то же время сохранение даже низких доз ГК ($\leq 7,5$ мг/сут) в течение многих месяцев или даже лет существенно увеличивает риск развития необратимых органных повреждений [4–10]. Таким образом, вполне реальной задачей врача-ревматолога является попытка отмены ГК у больных СКВ в стадии длительной клинической ремиссии. Согласно современной концепции терапии СКВ, достижению ремиссии с последующей отменой ГК должны способствовать длительное применение ГХ, мультитаргетный подход к назначению цитостатиков и более широкое использование ГИБП, уже доказавших свою эффективность, — РТМ и белимумаба.

Таким образом, анализ данных литературы и собственные наблюдения позволяют сделать несколько практических выводов:

1. Отмена ГК у больных СКВ является вполне реальной и достижимой целью терапии.

2. Решение о снижении дозы ГК до минимальной с последующей отменой должно приниматься опытным врачом-ревматологом у больных в состоянии клинической ремиссии (или с низкой активностью LLDAS) и длительным периодом времени от последнего обострения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.).]
- Soffer LJ, Barder R. Corticotropin and cortisone in acute disseminated lupus erythematosus; results of long-term use. *J Am Med Assoc.* 1952 Jul 12;149(11):1002-8. doi: 10.1001/jama.1952.02930280024007
- Mosca M, Tani C, Carli L, et al. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29 (5 Suppl 68):S126-9.
- Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30:1955-9.
- Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1801-8. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O
- Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp M-E, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1128-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200702
- Bruce IN. 'Not only... but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2005;44:1492-502. doi: 10.1093/rheumatology/kei142
- Bhangle SD, Kramer N, Rosenstein ED. Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatol Int.* 2013;33:1923-32. doi: 10.1007/s00296-013-2750-z
- Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Oct;12(10):605-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.137
- Barber MRW, Clarke AE. Socioeconomic consequences of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Sep;29(5):480-5. doi: 10.1097/BOR.0000000000000416
- Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet.* 2019 Jun 8;393(10188):2332-43. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5
- Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2019;393:2344-58. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X
- Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international Task Force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
- Соловьев СК, Асеева ЕА, Зоткин ЕГ и др. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2019; 57(2):218-21. doi: 10.14412/1995-4484-2019-218-221
- [Soloviev SK, Aseeva EA, Zotkin EG, et al. Problems of low activity and remission in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(2):218-21. doi: 10.14412/1995-4484-2019-218-221 (In Russ.).]
- Moroni G, Longhi S, Giglio E, et al. What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:S75-81.
- Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1541-8. doi: 10.1093/ndt/gfk073
- Moroni G, Gatto M, Raffiotta F, et al. Can we withdraw immunosuppressants in patients with lupus nephritis in remission? an expert debate. *Autoimmun Rev.* 2018;17:11-8. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.003
- Mosca M, Tani C, Aringer M. Withdrawal of therapy in non-renal systemic lupus erythematosus: is this an achievable goal? *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(4 Suppl 78):S71-4.

19. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League against rheumatism and European renal Association – European dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1771–82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
20. Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international Task Force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76:554–61. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519
21. Ngamjanyaporn P, McCarthy EM, Sergeant JC, et al. Clinicians approaches to management of background treatment in patients with SLE in clinical remission: results of an international observational survey. *Lupus Sci Med.* 2017;4:e000173. doi: 10.1136/lupus-2016-000173
22. Tani C, Elefante E, Signorini V, et al. Glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus: are remission and low disease activity reliable starting points for stopping treatment? A real-life experience. *RMD Open.* 2019;5:e000916. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000916
23. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1615–21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726
24. Асеева ЕА, Дубиков АИ, Левашева ЛА и др. Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):520–6. doi: 10.14412/1995-4484-2016-520-526 [Aseeva EA, Dubikov AI, Levasheva LA, et al. The registry of systemic lupus erythematosus patients, a Eurasian cohort (RENAISSANCE). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(5):520–6. doi: 10.14412/1995-4484-2016-520-526 (In Russ.)].
25. Zen M, Gatto M, Nalotto L, et al. The management of systemic lupus Erythematosus (SLE) patients in Remission. *IMAJ.* 2017;19:454–8.
26. Steiman AJ, Urowitz MB, Ibanez D, et al. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2014;41(9):1808–16. doi: 10.3899/jrheum.131137
27. Medeiros MM, Bezerra MC, Braga FN, et al. Clinical and immunological aspects and outcome of a Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE): comparison between childhood-onset, adult-onset, and late-onset SLE. *Lupus.* 2016; 25(4):355–63. doi: 10.1177/0961203315606983
28. Urowitz MB, Feletar M, Bruce IN, et al. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2005 Aug;32(8):1467–72.
29. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug;72(8):1280–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202844
30. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int.* 2007 Mar;71(6):491–5. doi: 10.1038/sj.ki.5002118
31. Gracia-Tello B, Ezeonyeji A, Isenberg D. The use of rituximab in newly diagnosed patients with systemic lupus erythematosus: long-term steroid saving capacity and clinical effectiveness. *Lupus Sci Med.* 2017;4:e000182. doi: 10.1136/lupus-2016-000182

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.11.2019/26.12.2020/28.01.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>

Десятилетний опыт индукционной и поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами

Бекетова Т.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Ритуксимаб (РТМ), моноклональные антитела к поверхностным CD20+ рецепторам В-клеток, приобретает все большее значение для индукционного и поддерживающего лечения системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ). Актуальной проблемой является оптимизация эффективности терапии РТМ со снижением риска нежелательных реакций (НР).

Целью данного исследования была оценка эффективности и безопасности применения РТМ для индукции и поддержания ремиссии при АНЦА-СВ на основании 10-летнего опыта наблюдения пациентов в одном центре.

Пациенты и методы. Представлен собственный 10-летний опыт применения РТМ для индукции и поддержания ремиссии у 103 пациентов с АНЦА-СВ, в том числе гранулематозом с полиангиитомом (ГПА; n=58), микроскопическим полиангиитом (МПА; n=35), АНЦА-позитивным эозинофильным гранулематозом с полиангиитомом (ЭГПА; n=4) и АНЦА-негативным ЭГПА (n=6). Длительность наблюдения после начала лечения РТМ превышала 1 год (за исключением случаев летального исхода) и в среднем в разных группах АНЦА-СВ варьировала от 25 до 58 мес. Мониторинг пациентов осуществлялся каждые 3 мес. Интервалы между повторными курсами определялись в зависимости от динамики клинико-лабораторных показателей. Средняя суммарная доза РТМ превышала 3 г, 75% пациентов получали повторные курсы РТМ, которые проводили с интервалом в 4–12 мес, как правило, в суммарной дозе 0,5–1,0 г.

Результаты и обсуждение. При АНЦА-СВ повторные курсы РТМ были высокоэффективны, частота клинического ответа составила 97%, при этом полный клинический ответ достигнут у 90–93% пациентов с различными формами АНЦА-СВ. Несмотря на то что изучаемая популяция характеризовалась высокой долей пациентов с тяжелым, рефрактерным течением заболевания, летальность больных АНЦА-СВ за весь период наблюдения составила 10%.

Анти-В-клеточная терапия РТМ имеет большое значение в обеспечении оптимальных долгосрочных результатов, позволяя улучшить контроль АНЦА-СВ и минимизировать кумулятивную дозу глюкокортикоидов. Поскольку при АНЦА-СВ применение повторных курсов РТМ, в том числе в редуцированной дозе 0,5 г, способствует повышению эффективности лечения и снижению риска рецидива, целесообразна длительная, в течение 2 лет и более, терапия РТМ под контролем параметров клинико-иммунологической активности, уровня циркулирующих CD20+ В-клеток и сывороточных иммуноглобулинов, дефицит которых потенциально может способствовать повышению риска инфекционных НР. При планировании терапии РТМ следует учитывать особенности профиля безопасности при отдельных нозологических формах и проводить тщательный соответствующий мониторинг больных АНЦА-СВ, получающих РТМ. При всех нозологических формах АНЦА-СВ наиболее высок риск развития поздней отсроченной нейтропении (3–10%). У больных ГПА и МПА существенную долю серьезных НР составляют инфекции (10–11%). Ведение больных ЭГПА требует настороженности в отношении риска инфузионных реакций, прежде всего бронхоспазма.

Заключение. Требуется дальнейшее изучение стратегии анти-В-клеточной терапии, включая вопросы эффективности и безопасности РТМ при АНЦА-СВ, уточнение показаний и оптимальных схем лечения РТМ.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированные системные васкулиты; ритуксимаб; В-клетки.

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова; tvbek22@rambler.ru

Для ссылки: Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Десятилетний опыт индукционной и поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами. Современная ревматология. 2020;14(1):12–19. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-12-19

Ten-year experience with rituximab for induction and maintenance therapy in patients with ANCA-associated systemic vasculitis

Beketova T.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

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

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

Rituximab (RTM), a monoclonal antibody against CD20+ receptors on the membrane of B-cells, is becoming increasingly important for the induction and maintenance treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis (ANCA-SV). The challenge facing us is to optimize its efficacy, while limiting adverse events (AEs).

Objective: to evaluate the efficacy and safety of RTM used for the induction and maintenance of remission in ANCA-SV on the basis of 10-year single-center experience.

Patients and methods. The paper presents the authors' own 10-year experience with RTM used for the induction and maintenance of remission in 103 patients with ANCA-SV, including granulomatosis with polyangiitis (GPA) ($n=58$), microscopic polyangiitis (MPA) ($n=35$), ANCA-positive eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) ($n=4$), and ANCA-negative EGPA ($n=6$). The duration of a follow-up after initiation of RTM treatment was more than a year (with the exception of death cases) and averaged 25 to 58 months in different ANCA-SV groups. The patients were monitored every 3 months. The intervals between repeated cycles were dependent on the time course of changes in clinical and laboratory parameters. The mean cumulative RTM dose exceeded 3 g; 75% of patients received repeated cycles of RTM usually at a cumulative dose of 0.5–1.0 g at a 4–12-month interval.

Results and discussion. Repeated RTM cycles for ANCA-SV were highly effective; the clinical response rate was 97%, while 90–93% of patients with different types of ANCA-SV achieved complete clinical response. Despite the fact that the examined population included a high proportion of patients with a severe or refractory course of the disease; ANCA-SV patients showed 10% mortality rates during the entire follow-up period. Anti-B-cell therapy with RTM is of great importance in obtaining long-term optimal results, making it possible to improve ANCA-SV control and to minimize the cumulative dose of glucocorticoids. Since in ANCA-SV, the use of repeated cycles of RTM, including that at a reduced dose of 0.5 g, contributes to the higher efficiency of treatment and to the lower risk of relapse, it is advisable to perform long-term (≥ 2 years) RTM therapy, by controlling the parameters of clinical and immunological activities and the levels of circulating CD20+ B cells and serum immunoglobulins, deficiency of which can potentially increase the risk of infectious AEs. When planning RTM therapy, it is necessary to consider the specific features of the safety profile for individual nosological entities and to make a careful appropriate monitoring of ANCA-SV patients receiving RTM. The risk of late-onset neutropenia was highest in patients with all types of ANCA-SV (3–10%). Infections in patients with GPA and MPA constitute a substantial proportion (10–11%) in serious AEs. Management of EGPA patients requires alertness to the risk of infusion-related reactions, primarily bronchospasm.

Conclusion. There is a need for further investigation of an anti-B-cell therapy strategy, including the efficacy and safety of RTM in ANCA-SV and for clarification of indications and optimal RTM treatment regimens.

Keywords: ANCA-associated systemic vasculitis; rituximab; B cells.

Contact: Tatiana Valentinovna Beketova; tvbek22@rambler.ru

For reference: Beketova TV, Nasonov EL. Ten-year experience with rituximab for induction and maintenance therapy in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):12–19 (In Russ.).

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-12-19

В настоящее время применение препаратов, влияющих на В-лимфоциты и их функцию, рассматривается как эффективная стратегия фармакотерапии системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) [1–3]. Одним из наиболее изученных препаратов, вызывающих деpleцию В-клеток в крови и органах-мишенях, является ритуксимаб (РТМ) — моноклональные антитела к поверхностным CD20+ рецепторам В-лимфоцитов. Необходимость внедрения инновационных методов терапии при АНЦА-СВ обусловлена существующими ограничениями возможностей стандартной схемы терапии глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками, включая недостаточную эффективность, высокую частоту нежелательных реакций (НР) и высокий риск рецидивов. На основании результатов рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) при двух нозологических формах АНЦА-СВ, гранулематозе с полиангиитом (ГПА) и микроскопическом полиангиите (МПА) [4, 5], РТМ был зарегистрирован по изученным показаниям. Кроме того, РТМ успешно используется по целому ряду незарегистрированных показаний, включая еще одну форму АНЦА-СВ, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), и другие иммуновоспалительные ревматические заболевания (системную красную волчанку, системную склеродермию, болезнь Шёгрена, криоглобулинемический васкулит, IgG4-связанное заболевание, идиопатические воспалительные миопатии) [1, 2, 6, 7].

РТМ включен в рекомендации Европейской антиревматической лиги и Европейской ассоциации нефрологов и

трансплантологов (EULAR/ERA-EDTA) [8] как препарат первого ряда для индукционной терапии ГПА и МПА (уровень доказательности 1B / сила рекомендации А), поскольку доказано, что РТМ не уступает циклофосфану (ЦФ) для индукции ремиссии ГПА и МПА [4, 5, 9], может его превосходить при рецидивирующем течении заболевания [10] и обладает потенциалом превосходства в отношении отдаленных результатов. Показания для применения РТМ у больных ГПА и МПА включают: индукцию ремиссии в дебюте заболевания, когда применение ЦФ нежелательно (присутствие таких противопоказаний, как опухоль мочевого пузыря в анамнезе, наличие НР, связанных с применением ЦФ, высокий риск инфекционных осложнений, носительство вируса гепатита С, у женщин репродуктивного возраста); индукцию ремиссии при неэффективности ЦФ (после 3–6 мес терапии) или в случае рецидива на фоне лечения ЦФ; поддержание ремиссии у пациентов с неэффективностью или плохой переносимостью азатиоприна (АЗА), метотрексата, микофенолата мофетила (ММФ).

Накопленная доказательная база эффективности РТМ при ЭГПА [11–13] позволила экспертам EULAR/ERA-EDTA рекомендовать применение РТМ для индукции ремиссии впервые диагностированного ЭГПА тяжелого течения (уровень доказательности 3 / сила рекомендации С) и в случаях серьезных рецидивов ЭГПА, жизнеугрожающих или с поражением жизненно важных органов (уровень доказательности 4 / сила рекомендации D) [8]. Поскольку РКИ при ЭГПА, наиболее редкой нозологической форме АНЦА-СВ, не проводили, уровень доказательности и сте-

пень рекомендаций применения РТМ при ЭГПА ниже, чем для ГПА и МПА. Кроме того, при ЭГПА присутствуют два иммунологических варианта: АНЦА-ассоциированный и АНЦА-негативный — и при последнем аргументы в пользу применения анти-В-клеточной терапии не столь очевидны, как при СВ, патогенетически обусловленном гиперпродукцией АНЦА. С присутствием АНЦА связывают повышение частоты достижения ремиссии ЭГПА [14].

За последние годы в России накоплен значительный опыт применения РТМ как у пациентов с ГПА и МПА, при которых РТМ с 2013 г. в нашей стране применяется по зарегистрированным показаниям, так и при ЭГПА.

Целью данного исследования была оценка эффективности и безопасности применения РТМ для индукции и поддержания ремиссии как при ГПА и МПА, так и при ЭГПА на основании 10-летнего опыта наблюдения пациентов в одном центре.

Пациенты и методы. Проанализированы результаты применения РТМ в качестве индукционного и поддерживающего лечения у 103 больных АНЦА-СВ, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2009 по 2018 г., включая 58 случаев ГПА, 35 — МПА и 10 — ЭГПА (из них 4 АНЦА-позитивных и 6 АНЦА-негативных). Медиана длительности заболевания составила 14 (1–288) мес, возраста больных — 45 (16–77) лет; доля женщин составила 51%. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Диагнозы заболеваний устанавливались в соответствии с общепринятыми подходами и с применением алгоритма диагностики отдельных нозологических форм АНЦА-СВ [15]. Этапы алгоритма включали классификационные критерии ЭГПА [16] и так называемые суррогатные эквиваленты гранулематозного воспаления (СурГ) и васкулита (СурВ) [17]. МПА диагностировали при отсутствии критериев ГПА, наличии СурВ и отсутствии СурГ.

Для оценки эффективности РТМ использовали международный инструмент определения степени активности васкулита BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) [18] и индекс повреждения VDI (Vasculitis Damage Index). При назначении РТМ больным АНЦА-СВ медиана индекса активности BVAS составляла 14 (2–35) баллов, средний уровень С-реактивного белка (СРБ) — $54,9 \pm 74,6$ мг/л. Пациентов с ГПА и МПА объединяла высокая активность заболевания (у 32% — BVAS ≥ 20 баллов), склонность к тяжелым органам поражения (у 24% — гломерулонефрит быстро прогрессирующего течения), высокая частота резистентности к стандартной терапии (у 39% — рефрактерное течение

Таблица 1. Характеристика больных АНЦА-СВ, получавших РТМ
Table 1. Characterization of ANCA-SV patients receiving RTM

Параметры	АНЦА-СВ (n=103)	
	ГПА (n=58) и МПА (n=35)	ЭГПА АНЦА+ (n=4) и АНЦА– (n=6)
Доля женщин, %	56	90
Возраст, годы*	45 (16–77)	50 (24–71)
Длительность болезни, мес*	14 (2–288)	11 (1–180)

Примечание. *Данные представлены в формате: медиана, в скобках — минимум—максимум (здесь и в табл. 2).

Note. * The data are presented as median; minimum-maximum values (in brackets). Here and in Table 2.

АНЦА-СВ), наличие противопоказаний для терапии цитостатиками или их непереносимость (у 27%). Среди 10 больных ЭГПА у трех (30%) была высокая активность заболевания (BVAS >20 баллов), у шести (60%) — выраженная полиневропатия, а у двух (20%) — тяжелое поражение сердца.

РТМ назначали внутривенно в виде оригинального препарата MabThera® (F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария) или биоаналога Acellbia® (BIOCAD, Россия). Средняя суммарная доза РТМ во всех группах АНЦА-СВ превышала 3 г, 82% пациентов получали повторные курсы РТМ. Первый курс, как правило, включал введение РТМ в суммарной дозе 2 г (500 мг 4 раза с интервалом в 7 дней или 1 г дважды с интервалом в 14 дней), реже применяли редуцированную дозу 1 г РТМ (однократно или по 500 мг дважды с интервалом 7 дней). В качестве премедикации перед введением РТМ применяли метилпреднизолон внутривенно, как правило, в дозе 500 мг. РТМ назначали в сочетании с ГК внутрь, 46% пациентов после назначения РТМ получали иммуносупрессанты. Длительность наблюдения после начала лечения РТМ превышала 1 год (за исключением случаев летального исхода) и в среднем в различных группах АНЦА-СВ варьировала от 32 до 37 мес, максимально 97 мес (табл. 2).

Таблица 2. Клиническая эффективность РТМ у пациентов с АНЦА-СВ (n=103)
Table 2. Clinical efficacy of RTM in ANCA-SV patients (n=103)

Параметры	АНЦА-СВ (n=103)	
	ГПА и МПА (n=93)	ЭГПА (n=10)
Число курсов РТМ, доля больных, %:		
один	18	0
два	17	20
три и более	65	80
Суммарная доза РТМ за период наблюдения, г*	3 (0,5–8)	3 (1,5–5,5)
Длительность наблюдения после первого курса РТМ, мес*	37 (1–97)	32 (9–90)
Клинический ответ, доля больных, %:		
полный	93	90
неполный	6	10
без ответа	1	0
Доза ГК, мг/сут*:		
до лечения РТМ	30 (5–60)	20 (7,5–50)
после лечения РТМ	5 (0–10)	7,5 (5–10)
Иммуносупрессанты, доля больных, %:		
до лечения РТМ	72	90
после лечения РТМ	43	70

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. План мониторинга больных АНЦА-СВ, получающих РТМ
Table 3. The plan for monitoring ANCA-SV patients receiving RTM

Этапы	Включение		Каждые 3 мес	
Диагностический блок	Классификационные критерии ГПА и ЭГПА СурГ и СурВ		Мониторинг НР и коморбидной патологии	
Клинический блок	Демографические показатели (пол, возраст) BVAS VDI	объективное обследование, креатинин, СКФ, протеинурия, мочевого осадок, МСКТ, ЭхоКГ ² , денситометрия ²	BVAS VDI	объективное обследование, креатинин, СКФ, протеинурия, мочевого осадок, МСКТ ¹ , ЭхоКГ ² , денситометрия ³
	Оценка комплаенса Оценка комплаенса			
Лабораторный блок	Рутинные тесты	HBs-антиген, HCV-антитела, РВ, ВИЧ, проба с туберкулином, общий клинический анализ крови, СРБ, общий белок, белковые фракции, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, холестерин, глюкоза, кальций	Рутинные тесты	Проба с туберкулином ¹ , общий клинический анализ крови, СРБ, общий белок, белковые фракции, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, холестерин, глюкоза, кальций
	Иммунологическое исследование	АНЦА, IgG, CD19+ В-клетки	Иммунологическое исследование	АНЦА, IgG, CD19+ В-клетки
Лечение	Оценка факторов, влияющих на прогноз АНЦА-СВ и безопасность лечения Персонализированный выбор оптимальной индукционной/поддерживающей терапии, лечения НР и коморбидной патологии		Оценка эффективности и безопасности проводимой терапии	

Примечание. ¹планово каждые 6–12 мес или при наличии показаний; ²при наличии показаний; ³ежегодно. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ЭхоКГ – эхокардиография, РВ – реакция Вассермана, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ГГТ – γ -глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза.
Note. ¹every 6–12 months according to the plan or if indicated; ²if indicated; ³annually. GFR – glomerular filtration rate; MSCT – multislice spiral computed tomography; EchoCG – echocardiography; WT – Wasserman test; AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; GGT – gamma-glutamyltranspeptidase; AP – alkaline phosphatase.

Мониторинг пациентов осуществлялся регулярно каждые 3 мес после введения РТМ, план мониторинга представлен в табл. 3. Оценивали BVAS, наличие или риск развития НР, определяли выраженность лабораторных признаков воспалительной активности (СОЭ, уровень СРБ, тромбоцитов), сывороточную концентрацию АНЦА со специфичностью к протеиназе 3 (ПР3) и миелопероксидазе (МПО), уровень иммуноглобулина G (IgG), содержание в циркуляции CD19+ В-клеток. Повторные курсы РТМ проводили с интервалом в 4–12 мес, как правило, в суммарной дозе 0,5–1,0 г. Интервалы между повторными курсами и доза вводимого РТМ определялись в зависимости от динамики клинико-лабораторных показателей. Основанием для назначения РТМ было наличие клинических, и/или лабораторных признаков активности АНЦА-СВ (увеличение BVAS, присутствие гиперпродукции АНЦА, лабораторных признаков воспалительной активности), и/или восстановления числа CD19+ В-клеток в циркуляции.

Клиническую эффективность лечения расценивали как «полный (хороший) ответ» при купировании всех симптомов заболевания (BVAS=0), как «частичный ответ» при уменьшении BVAS или как «отсутствие ответа».

Протоколы исследования одобрены этическим комитетом и утверждены на ученом совете ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Результаты. Эффективность РТМ при АНЦА-СВ. Основные результаты применения РТМ представлены в табл. 2. После назначения РТМ во всех группах больных отмечено снижение количества В-лимфоцитов ($p < 0,0001$). Восстановление числа CD20+ В-клеток в циркуляции происходило через 6–12 мес после проведения курса лечения

РТМ (рис. 1). Повторные курсы РТМ способствовали удлинению периода полной деплеции CD20+ В-клеток. В целом полный или частичный эффект лечения отмечен у 92% пациентов.

Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит. Применение РТМ у 58 пациентов с ГПА и 35 с МПА позволило добиться полного ответа в 93% случаев. Медиана BVAS снизилась с 14 (2–35) баллов перед назначением РТМ до 6 (0–18) баллов через 3 мес и до 4 (0–21) баллов к 6-му месяцу (рис. 2). Через 3 мес после второго курса РТМ она составляла 2 (0–10) балла. Повторные курсы РТМ способствовали достижению устойчивой полной деплеции циркулирующих CD20+ В-клеток и длительной клинико-иммунологической ремиссии, в том числе у 10 (11%) больных – с отменой ГК. Число пациентов, получающих цитостатики, уменьшилось с 72 до 43%, лечение РТМ сочеталось преимущественно с применением ММФ или АЗА. Частота рецидивов АНЦА-СВ после ремиссии, индуцированной РТМ, составила 11%; при обострении BVAS достигал 20 баллов. В большинстве случаев рецидивы наблюдались у пациентов с низкой комплаентностью, нарушением плана визитов и предписаний врача.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. Применение РТМ было высокоэффективно у всех 10 больных ЭГПА, полный ответ отмечен в 9 из 10 случаев, случаи летального исхода отсутствовали. У 6 из 10 пациентов (60%) констатирована полная ремиссия ЭГПА на фоне снижения дозы преднизолона $\leq 7,5$ мг/сут. Несмотря на эффективность РТМ для лечения клинических проявлений васкулита (гломерулонефрита, рефрактерной периферической невропатии, кардита), не во всех случаях удавалось полностью кон-

тролировать ринит или бронхиальную астму, что препятствовало снижению дозы преднизолона <10 мг/сут. Частота рецидивов ЭГПА после ремиссии, индуцированной РТМ, составила 30%; при обострении BVAS не превышал 10 баллов.

Безопасность РТМ при АНЦА-СВ.

Результаты проспективного наблюдения продемонстрировали относительно удовлетворительный профиль безопасности РТМ при АНЦА-СВ, основные результаты представлены в табл. 4. В целом серьезные НР были зарегистрированы у 28 (27,2%) больных, самыми частыми были тяжелые инфекционные осложнения. Частота летальных исходов в целом составила 9,7%. Среди больных ЭГПА летальные исходы отсутствовали. В группе ГПА и МПА общая летальность за весь период наблюдения достигала 11%, при быстропрогрессирующем гломерулонефрите — 27%. Среди пациентов с нейтропенией и пневмонией отмечена наиболее высокая смертность (соответственно 44 и 50%).

Больные, включенные в данное исследование, имели высокий риск инфекционных осложнений, обусловленный хроническим воспалением, возможным присутствием органной недостаточности, частым присоединением вторичного иммунодефицитного состояния вследствие применения ГК и иммуносупрессантов. Для снижения риска инфекций у больных АНЦА-СВ с индуцированным РТМ дефицитом иммуноглобулинов, который, как правило, был наиболее выражен через 3 мес после первой инфузии РТМ, в ряде случаев в интервале между поддерживающими курсами РТМ мы вводили внутривенно человеческий иммуноглобулин.

Инфузионные реакции, отмечавшиеся в группе ГПА и МПА с частотой 2%, при ЭГПА — 25%, чаще всего не были тяжелыми и не требовали отмены РТМ. Их выраженность снижалась при замедлении скорости введения РТМ и назначении антигистаминных препаратов. В одном случае АНЦА-негативного варианта ЭГПА повторный курс лечения РТМ был прерван в связи с развитием тяжелого приступа бронхиальной астмы.

Частота серьезных НР достигала 27%, существенную их долю составили серьезные инфекции (11%, или 3,47 на 100 пациенто-лет), прежде всего пневмонии, в единичных случаях у пациентов с ГПА диагностировали ту-

беркулез, абсцесс легкого, гнойный бурсит, гнойный аппендицит. У 10% больных АНЦА-СВ отмечены эпизоды поздней отсроченной нейтропении, как правило, развивавшиеся

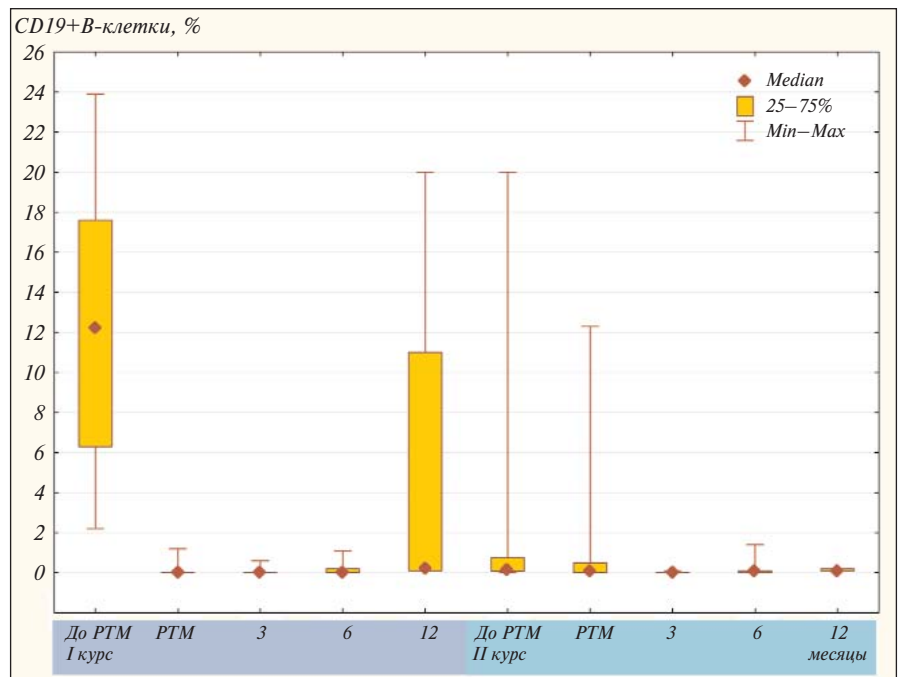


Рис. 1. Динамика уровня CD19+ В-клеток в периферической крови больных АНЦА-СВ при проведении повторных курсов лечения РТМ

Fig 1. Time course of changes in the peripheral blood level of CD19+ B cells in ANCA-SV patients receiving repeated RTM treatment cycles

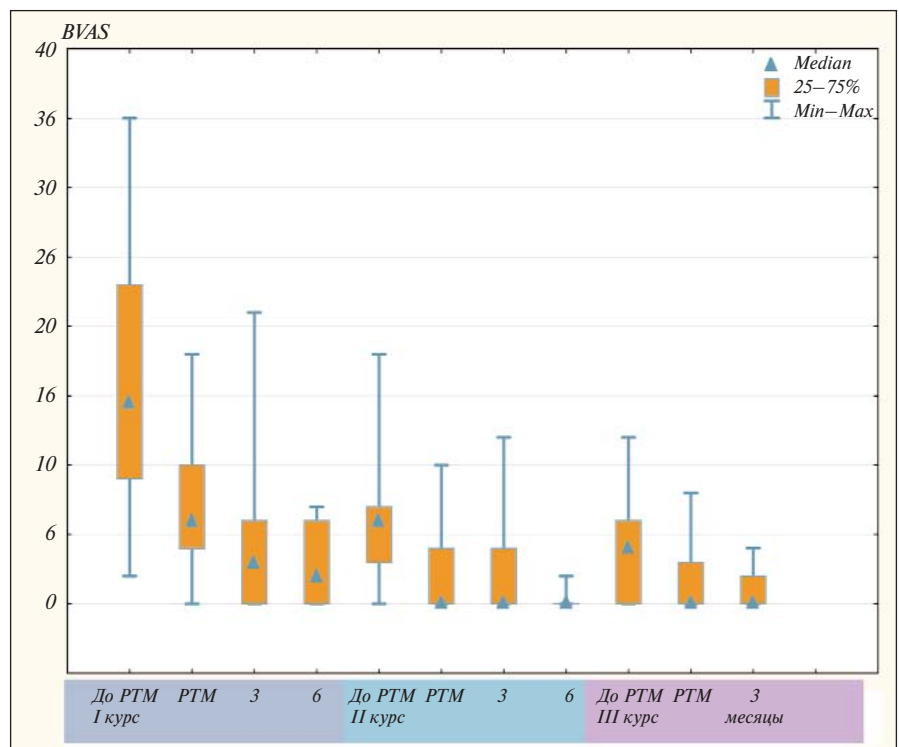


Рис. 2. Динамика снижения индекса активности BVAS у больных АНЦА-СВ на фоне лечения РТМ

Fig. 2. Time course of changes in the reduction of the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in patients with ANCA-SV during RTM treatment

Таблица 4. НР у больных АНЦА-СВ, получавших РТМ, n (%)
Table 4. Adverse events in ANCA-SV patients receiving RTM, n (%)

Осложнения	АНЦА-СВ (n=103)	
	ГПА и МПА (n=93)	ЭГПА (n=10)
Инфузионные реакции	8 (9)	2 (20)
В том числе тяжелые	0	1 (10) — бронхоспазм
Серьезные НР	24 (26)	4 (40)
В том числе серьезные инфекции	10 (11)	1 (10)
Другие серьезные НР	5 (5) — тромбоз, 9 (10) — нейтропения	1 (10) — тромбоз, 2 (20) — нейтропения
Число умерших за период наблюдения	10 (11)	0

ся через 6–8 мес после первого курса РТМ. В дальнейшем у четырех пациентов с эпизодом нейтропении была продолжена терапия редуцированными дозами РТМ (200–500 мг) с клиническим эффектом, у троих — с отсутствием НР, в одном случае отмечена повторная нейтропения. У 5% пациентов наблюдались венозные или артериальные тромбозы, включая два случая тромбоэмболии легочной артерии при ГПА. У одной пациентки с ЭГПА выявлена ликворея, обусловленная дефектом основания черепа в области крыши решетчатого лабиринта, выполнено успешное хирургическое лечение. У двух больных МПА диагностированы новообразования (рак предстательной железы, аденолипома почки) и было успешно проведено хирургическое лечение. У 7 пациентов с аваскулярным некрозом тазобедренных суставов (4 — с ГПА, 2 — с МПА, 1 — с ЭГПА) выполнено 10 тотальных эндопротезирований, послеоперационные осложнения отсутствовали.

Таким образом, профиль безопасности терапии РТМ имеет некоторые различия при разных формах АНЦА-СВ. Так, ведение больных ЭГПА требует настороженности в отношении риска инфузионных реакций, прежде всего бронхоспазма. При всех нозологических формах АНЦА-СВ существенную долю серьезных НР составляют инфекции (11–10%) и достаточно высок риск развития поздней отсроченной нейтропении (10–20%). Кроме того, следует учитывать риск тромбозомических осложнений, прежде всего в активную стадию АНЦА-СВ.

Обсуждение. В соответствии с полученными нами данными клиническая эффективность лечения больных АНЦА-СВ при использовании повторных курсов РТМ достигает 97%, вместе с тем у 11% после ремиссии, индуцированной РТМ, могут развиваться рецидивы. Следует подчеркнуть, что после введения РТМ уровень CD19+ В-клеток в циркуляции восстанавливается через 6–12 мес, скорость и выраженность этого процесса существенно варьируются у разных пациентов, не всегда коррелируя с развитием обострения. Таким образом, для поддержания стойкой ремиссии необходимы повторные инфузии РТМ, применение которых, в том числе в редуцированной дозе 0,5 г, способствует пролонгированной деплеции CD19+ В-клеток, что повышает эффективность лечения и снижает риск рецидива [19].

Важно отметить, что эффективность терапии РТМ в собственной когорте больных ЭГПА (полный ответ у 90%) была сопоставима с группой ГПА и МПА (93%), что подтверждается и другими исследователями. Так, в многоцентровом исследовании РТМ у 41 пациента с ЭГПА [14], из которых 37%

имели рефрактерное и 51% — рецидивирующее течение заболевания, эффективность достигала 83% с возможностью уменьшения потребности в применении ГК. В сравнительном исследовании РТМ и стандартной терапии ЦФ [20], включившем 28 пациентов с ЭГПА, в том числе рефрактерного течения, частота достижения полной ремиссии в результате лечения РТМ составила 36%, в группе ЦФ — 29%, безрецидивная выживаемость через 3 года в двух группах была сопоставима. По результатам анализа применения РТМ у 73 больных ЭГПА, опубликованного А. Fanouriakis и соавт. [21], частота рецидива не превышала 11%, в то время как на фоне стандартной терапии цитостатиками и/или ГК рецидивы ЭГПА развивались в 35% случаев [22].

Важным обстоятельством является то, что РТМ демонстрирует высокую эффективность в случаях ЭГПА с тяжелым рефрактерным поражением периферической нервной системы [21, 23, 24], что подтверждают результаты собственного наблюдения.

Полученные нами показатели высокой эффективности и относительной безопасности применения РТМ у больных АНЦА-СВ стали результатом внедрения персонифицированного подхода при назначении индукционной и поддерживающей терапии РТМ. Персонифицированная медицина является мировым трендом развития современной ревматологии и рассматривается как интегральный подход, включающий индивидуальный выбор стратегии лечения с учетом геномных предикторов, профилактику, объединение диагностики с лечением и научно обоснованный мониторинг [25].

Разработанный и внедренный нами протокол мониторинга в рамках регистра пациентов с АНЦА-СВ [26] позволил улучшить показатели безопасности терапии в сравнении с результатами, представленными в других исследованиях (табл. 5). Так, по нашим данным, на фоне назначения РТМ (в среднем суммарно 3 г) частота серьезных НР при средней длительности наблюдения 37 мес составила 27%, серьезных инфекционных НР — 11% (3,47 случая на 100 пациенто-лет), общая летальность — 10%. Для сравнения, по данным РКИ RITUXVAS [5] и многоцентрового исследования у больных ЭГПА [14] на фоне лечения РТМ частота серьезных инфекционных НР за 12 мес наблюдения при ГПА и МПА составила 18%, при ЭГПА — 15%, частота летальных случаев при ГПА и МПА достигала 18% [5]. В соответствии с недавно опубликованными объединенными результатами двух европейских центров [27], у 192 больных АНЦА-СВ (включая 134 случая ГПА, 28 — МПА и 30 — ЭГПА), получавших лечение РТМ в средней суммарной дозе 4,75 г, частота серьезных инфекционных НР при средней длительности наблюдения 22,6 мес достигала 25,5%, или 26 на 100 пациенто-лет. По данным американского многоцентрового исследования [28], включившего 97 больных ГПА и МПА с продолжительностью наблюдения 4 года, на фоне лечения РТМ (в среднем 8 инфузий) частота серьезных инфекций составила 14% (7,1 на 100 пациенто-лет), частота летальных исходов — 9%.

Таким образом, целесообразна длительная, в течение 2 лет и более, терапия РТМ под планомерным контролем параме-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 5. Сравнительные результаты безопасности применения РТМ у больных АНЦА-СВ по данным разных исследований
Table 5. Comparative results from various studies on the safety of using RTM in patients with ANCA-SV

Показатель	РКИ RITUXVAS, 2010 [5]	A. Kronbichler и соавт., два центра, 2018 [27]	J. Niles и соавт., три центра, 2019 [28]	Собственные результаты, 2019
Число больных АНЦА-СВ	33	192	97	104
Длительность наблюдения, мес	12	22	48	38 (1–97)
Суммарная доза РТМ	2 г	4,75 г	8 инфузий	3 г
Серьезные НР, %	36		39	27
Серьезные инфекции, %	18	25,5 (26 случаев на 100 пациенто-лет)	14 (7,1 случая на 100 пациенто-лет)	11 (3,47 случая на 100 пациенто-лет)

тров клинико-иммунологической активности, уровня циркулирующих CD20+ В-клеток и сывороточных иммуноглобулинов, дефицит которых может повышать риск инфекционных НР. При планировании терапии РТМ следует учитывать особенности профиля безопасности при отдельных нозологических формах и проводить тщательный соответствующий мониторинг больных, получающих РТМ. Так, при ЭГПА введение РТМ может осложниться развитием тяжелого приступа бронхиальной астмы, описанного в литературе [29]. Следует отметить, что, несмотря на эффективность РТМ для лечения системных проявлений ЭГПА, включая рефрактерное к стандартной терапии поражение почек, периферической нервной системы, не во всех случаях такая терапия позволяет контролировать ринит или бронхиальную астму [30], что необходимо учитывать при планировании лечения и оценке его результатов.

Важной проблемой лечения всех нозологических форм АНЦА-СВ является повышенный риск развития поздней отсроченной нейтропении на фоне лечения РТМ, которая при этих заболеваниях встречается чаще, чем при РА (по данным D. Tesfa и соавт. [31], в 20–23 и в 3% случаев соответственно) и при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Генез поздней отсроченной нейтропении до конца не ясен, среди возможных механизмов обсуждают подавление нейтрофилов при образовании больших гранулярных лимфоцитов, изменение созревания гранулоцитов в условиях реконституции В-клеточной линии, дисрегуляцию цитокинов, участие АНЦА. В гематологии к факторам риска развития поздней отсроченной нейтропении относят высокую частоту инфузий РТМ, проведение аутологичной трансплантации в анамнезе, лечение пуриновыми аналогами и наличие ВИЧ-инфекции. Как правило, у пациентов гематологического профиля отмечается невысокий риск инфекций при нейтропении, однако у больных ГПА частота тяжелых инфекций, включая сепсис, при поздней отсроченной нейтропении, ассоциированной с РТМ, довольно высока [31], что связывают с развивающимся парал-

лельно дефицитом IgM и гипогаммаглобулинемией. Постепенно накапливается клинический опыт, свидетельствующий о возможности возобновления лечения РТМ после разрешения нейтропении. Так, у 4 из 9 наблюдавшихся нами больных АНЦА-СВ с нейтропенией в дальнейшем была продолжена терапия редуцированными дозами РТМ (200–500 мг) с клиническим эффектом, но в одном случае в дальнейшем эпизод нейтропении развился повторно.

Также следует учитывать риск тромбоэмболических осложнений, прежде всего при АНЦА-СВ, поскольку они могут сопровождать активную фазу АНЦА-СВ и развиваются у 5% больных, получающих лечение РТМ [4].

Заключение. Таким образом, анти-В-клеточная терапия РТМ имеет важное значение в обеспечении оптимальных долгосрочных результатов, позволяя улучшить контроль АНЦА-СВ и минимизировать кумулятивную дозу ГК. Учитывая роль, которую играют ГК в потенцировании органических повреждений, применение РТМ, имеющего удовлетворительный профиль безопасности при всех АНЦА-СВ, представляется принципиально важным для достижения оптимального соотношения пользы лечения и возможного риска. Поскольку повторные курсы РТМ (в том числе редуцированные в дозе 500 мг) способствуют повышению эффективности лечения АНЦА-СВ и снижению риска рецидива, целесообразна длительная, в течение 2 лет и более, терапия РТМ с мониторингом параметров клинико-иммунологической активности, содержания в циркуляции CD20+ В-клеток и сывороточных иммуноглобулинов, так как индуцированная РТМ гипогаммаглобулинемия может способствовать повышению риска инфекционных НР. При планировании терапии РТМ следует учитывать потенциальную эффективность, особенности профиля безопасности при отдельных нозологических формах и проводить тщательный соответствующий мониторинг больных, получающих РТМ. Несомненно, требуются дальнейшие исследования эффективности и безопасности РТМ при АНЦА-СВ, уточнение показаний и оптимальных схем введения препарата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):539–48. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
2. Hofmann K, Clauser AK, Manz RA. Targeting B-Cells and Plasma Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2018 Apr 23;9:835. doi: 10.3389/fimmu.2018.00835
3. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Feb;15(2):91–101. doi: 10.1038/s41584-018-0145-y
4. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221–32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
5. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al; European Vasculitis Study Group. Rituximab

- versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3): 211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169
6. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-B-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):495-506. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
- [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506 (In Russ.)].
7. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Oct 3;11:2891-904. doi: 10.2147/DDDT.S139248
8. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
9. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4): 634-43. doi: 10.1093/rheumatology/ker150
10. Silva-Fernandez L, Loza E, Martinez-Taboada VM, et al. Systemic Autoimmune Diseases Study Group of the Spanish Society for Rheumatology (EAS-SER). Biological therapy for systemic vasculitis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4): 542-57. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.010
11. Donvik KK, Omdal R. Churg-Strauss syndrome successfully treated with rituximab. *Rheumatol Int*. 2011;31(1):89-91. doi: 10.1007/s00296-009-1146-6
12. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2865-71. doi: 10.1093/ndt/gfq852
13. Munoz SA, Gandino IJ, Orden AO, Allievi A. Rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol Clin*. 2015;11(3):165-9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.08.005
14. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):396-401. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206095
15. Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Терапевтический архив. 2018;90(5):13-21. doi: 10.17116/terarkh201688586-92
- [Beketova TV. Diagnostic algorithm for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Tерапевтический Архив*. 2018;90(5):13-21. doi: 10.17116/terarkh201688586-92 (In Russ.)].
16. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1094-100. doi: 10.1002/art.1780330806
17. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):222-7. doi: 10.1136/ard.2006.054593
18. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1827-32. doi: 10.1136/ard.2008.101279
19. Emmi G, Rossi GM, Urban ML, et al. Scheduled rituximab maintenance reduces relapse rate in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun; 77(6):952-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211897
20. Thiel J, Troilo A, Salzer U, et al. Rituximab as Induction Therapy in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Refractory to Conventional Immunosuppressive Treatment: A 36-Month Follow-Up Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1556-63. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.027
21. Fanouriakis A, Kougkas N, Vassilopoulos D, et al. Rituximab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis with severe vasculitic neuropathy: Case report and review of current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):60-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.03.004
22. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2908-18. doi: 10.1002/art.23800
23. Rees F, Yazdani R, Lanyon P. Long-term follow-up of different refractory systemic vasculitides treated with rituximab. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1241-5. doi: 10.1007/s10067-011-1756-8
24. Umezawa N, Kohsaka H, Nanki T, et al. Successful treatment eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA; formerly Churg-Strauss syndrome) with rituximab in a case refractory to glucocorticoids, cyclophosphamide, and IVIG. *Mod Rheumatol*. 2014;24:685-7. doi: 10.3109/14397595.2013.874734
25. Бекетова ТВ. Развитие ревматологии на этапе становления нового технологического уклада. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):490-5. doi: 10.14412/1995-4484-2019-490-495
- [Beketova TV. The development of rheumatology at the stage of formation of a new technological paradigm. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):490-5. doi: 10.14412/1995-4484-2019-490-495 (In Russ.)].
26. Бекетова ТВ. Значение Национального регистра больных АНЦА-ассоциированных системными васкулитами как инновационного инструмента персонализированной индукционной и поддерживающей терапии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):499-507. doi: 10.14412/1995-4484-2016-499-507
- [Beketova TV. The value of the Russian National Registry of patients with ANCA-associated systemic vasculitis as an innovative tool of personalized induction and maintenance therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):499-507. doi: 10.14412/1995-4484-2016-499-507 (In Russ.)].
27. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(10):1440-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212861
28. Niles J, Merkel P, Mertz L, et al. Long-term safety of Rituximab in granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis: Results of the four-year study of Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis Registry. *Rheumatology*. 2019;58(2):327. doi: 10.1093/rheumatology/kez063.051
29. Bouldouyre MA, Cohen P, Guillevin L. Severe bronchospasm associated with rituximab for refractory Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:606. doi: 10.1136/ard.2008.093773
30. Aguirre-Valencia D, Posso-Orsorio I, Bravo JC, et al. Sequential rituximab and omalizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Clin Rheumatol*. 2017; 36(9):2159-62. doi: 10.1007/s10067-017-3780-9
31. Tesfa D, Ajeganova S, Hagglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2209-14. doi: 10.1002/art.30427

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.12.2019/15.01.2020/28.01.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бекетова Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Определение состава тела у женщин с системной красной волчанкой с помощью биоимпедансного анализа: пилотное исследование

Кондратьева Л.В.¹, Панафидина Т.А.¹, Попкова Т.В.¹, Вараева Ю.Р.²,
Стародубова А.В.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва

¹115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, 21

Цель исследования — определить состав тела (СТ) у женщин с системной красной волчанкой (СКВ) с помощью биоимпедансного анализа.

Пациенты и методы. В исследование включено 12 женщин с достоверным диагнозом СКВ, наблюдавшихся в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Медиана возраста 46,5 [38,5; 54,7] года. У всех пациенток оценивали окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ). Анализ СТ осуществляли с помощью многочастотного биоимпедансного анализатора InBody 770 (Biospace Co. Ltd, Южная Корея) на базе Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Результаты и обсуждение. ИМТ, соответствующий избыточной массе тела или ожирению, имели 67% пациенток, абдоминальное ожирение (АО) отмечалось у 83%. По данным исследования СТ у большинства больных масса жировой ткани превышает нормальные значения (75%), тощая масса и масса скелетной мускулатуры, а также количество воды в организме находятся в пределах нормы (83%), а уровень базального метаболизма снижен (67%). Выявлены положительные корреляции между долей жировой ткани и ИМТ ($r=0,9$; $p<0,01$), ОТ ($r=0,7$; $p<0,01$), уровнем С-реактивного белка (СРБ; $r=0,6$; $p<0,05$), концентрацией С3-компонента комплемента ($r=0,9$; $p<0,01$). Аналогичные результаты получены при оценке взаимосвязи площади висцерального жира и ИМТ ($r=0,9$; $p<0,01$), ОТ ($r=0,78$; $p<0,01$), СРБ ($r=0,6$; $p<0,05$), С3-компонента комплемента ($r=0,8$; $p<0,01$). Отмечена обратная корреляция площади висцерального жира с индексом активности SLEDAI-2K ($r=-0,6$; $p<0,05$).

Заключение. Большинство женщин с СКВ имеют АО, повышенную массу жировой ткани, нормальную тощую массу, сниженный базальный метаболизм. Обнаружена прямая корреляция содержания висцерального жира с маркерами воспаления (СРБ, С3-компонент комплемента), обратная — с активностью СКВ (SLEDAI-2K).

Ключевые слова: системная красная волчанка; биоимпедансный анализ; состав тела; ожирение; базальный метаболизм.

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

Для ссылки: Кондратьева ЛВ, Панафидина ТА, Попкова ТВ и др. Определение состава тела у женщин с системной красной волчанкой с помощью биоимпедансного анализа: пилотное исследование. Современная ревматология. 2020;14(1):20–25.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-20-25

Bioimpedance analysis in determining body composition in women with systemic lupus erythematosus: a pilot study

Kondratyeva L.V.¹, Panafidina T.A.¹, Popkova T.V.¹, Varava Yu.R.², Starodubova A.V.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology, and Food Safety, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²21, Kashirskoe Shosse, Moscow 115446, Russia

Objective: to determine body composition (BC) in women with systemic lupus erythematosus (SLE), by using bioimpedance analysis.

Patients and methods. The investigation enrolled 12 women with a reliable diagnosis of SLE, who were followed up at the Clinic of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Their median age was 46.5 [38.5; 54.7] years. All the patients underwent estimation of waist circumference (WC) and body mass index (BMI). BC was analyzed using an InBody 770 multi-frequency bioimpedance analyzer (Biospace Co. Ltd, South Korea) at the Clinical Nutrition Clinic, Federal Research Institute of Nutrition and Biotechnology.

Results and discussion. BMI corresponding to overweight or obesity was observed in 67% of patients; abdominal obesity (AO) was seen in 83%. BC study showed that in most patients, adipose tissue mass was greater than the normal values (75%), lean body mass, skeletal muscle mass, and the amount of body water were within normal limits (83%), and the basal metabolic rate was reduced (67%). There were positive correlations between the percentage of adipose tissue and BMI ($r=0,9$; $p<0,01$), WC ($r=0,7$; $p<0,01$), C-reactive protein (CRP) levels ($r=0,6$; $p<0,05$), and complement C3 concentrations ($r=0,9$; $p<0,01$). Similar results were obtained when assessing the relationship between visceral fat area and BMI ($r=0,9$; $p<0,01$), WC ($r=0,78$; $p<0,01$), CRP ($r=0,6$; $p<0,05$), complement component C3 ($r=0,8$; $p<0,01$). There was an inverse correlation between visceral fat area and the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) ($r=-0,6$; $p<0,05$).

Conclusion. Most women with SLE have AO, increased adipose tissue mass, normal lean body mass, and decreased basal metabolism. There is a direct correlation of visceral fat content and inflammatory markers (CRP, complement component C3) and an inverse correlation of those with the SLEDAI-2K.

Keywords: systemic lupus erythematosus; bioimpedance analysis; body composition; obesity; basal metabolism.

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

For reference: Kondratyeva LV, Panafidina TA, Popkova TV, et al. Bioimpedance analysis in determining body composition in women with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):20–25 (In Russ.).

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-20-25

Внедрение новых лекарственных препаратов и оптимизация терапии глюкокортикоидами (ГК) при системной красной волчанке (СКВ) привели к увеличению продолжительности жизни больных, но практически не повлияли на одну из основных причин смертности – сердечно-сосудистые осложнения (ССО). В связи с этим все большее внимание привлекают факторы риска ССО, например ожирение. Показано, что не общее, а висцеральное ожирение, являясь главным компонентом метаболического синдрома, повышает в популяции риск развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, субклинического атеросклероза и его прогрессирования, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, смерти от любых причин [1].

Для выявления ожирения в качестве скринингового метода традиционно используют определение индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). Преимущество данных показателей заключается в простоте применения и возможности использования в масштабных популяционных исследованиях. Недостатками являются слабая корреляция ИМТ с распределением жировой ткани в организме, содержанием висцерального жира, отсутствие информации о других компонентах состава тела (СТ) на индивидуальном уровне, в том числе у пациентов с различными ревматическими заболеваниями.

Целью нашего пилотного исследования было определение СТ у женщин с СКВ с помощью биоимпедансного анализа.

Пациенты и методы. Всего в исследование включено 12 женщин с достоверным диагнозом СКВ. Медиана возраста – 46,5 [38,5; 54,7] года. Все больные соответствовали классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1997 г. [2] и критериям Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) / ACR 2012 г. [3], наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 65 лет, наличие тяжелой сопутствующей патологии (инфекции, злокачественные новообразования) или беременности, участие в других клинических исследованиях. Проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность СКВ определяли с помощью индекса Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K (SLEDAI-2K) [4]. Для оценки необратимых изменений применяли индекс Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index (SLICC/DI) [5].

У всех пациентов оценивали антропометрические показатели: рост (см), масса тела (кг), ОТ на уровне пупка (см), окружность бедер (ОБ; см), рассчитывали отношение

ОТ/ОБ и ИМТ (кг/м²). Значения ИМТ интерпретировали согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): ИМТ <18,5 кг/м² – дефицит массы тела, ИМТ 18,5–24,9 кг/м² – нормальная масса тела, ИМТ 25–29,9 кг/м² – избыточная масса тела, ИМТ ≥30 кг/м² – ожирение [6]. Абдоминальное ожирение (АО) у женщин диагностировали при значении ОТ ≥80 см [7].

Анализ СТ осуществляли с помощью многочастотного биоимпедансного анализатора InBody770 (Biospace Co. Ltd, Южная Корея) на базе Клиники лечебного питания ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» (ФГБНУ «ФИЦ питания и биотехнологии»).

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Переменные представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (г). Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$ [8].

Результаты. Длительность СКВ колебалась от 2 мес до 20 лет, активность заболевания была преимущественно низкой (медиана SLEDAI-2K – 4 [1; 8] балла). Основными клиническими проявлениями оказались: поражение кожи (33%), гематологические нарушения (33%), артрит (33%) и нефрит (25%). Одиннадцать пациентов (92%) имели иммунологические нарушения в момент обследования. Одна из пациенток никогда не принимала ГК, другие их получали (медиана длительности лечения – 8,0 [0,9; 11,0] года). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Медиана ИМТ больных СКВ составила 26,4 [23,3; 27,4] кг/м², ОТ – 93,5 [85,0; 95,5] см, соотношение ОТ/ОБ – 0,93 [0,90; 0,97]. У большинства пациентов (67%) ИМТ соответствовал избыточной массе тела или ожирению и отмечалось АО (83%). Недостаток массы тела диагностировали только у одной женщины (8%). Антропометрические показатели приведены в табл. 2.

Медиана массы жировой ткани составила 25,3 [21,2; 29,7] кг, доли жировой ткани в общей массе тела – 34,2 [31,6; 47,7]%, индекса жировой ткани (ИЖТ) – 8,8 [7,5; 11,4] кг/м², площади висцерального жира – 125,8 [96,4; 152,6] см². Для других показателей СТ получены следующие данные: медиана тощей массы – 40,0 [36,9; 46,3] кг, массы скелетной мускулатуры – 23,0 [22,0; 26,9] кг, индекса безжировой ткани (ИБЖТ) – 16,2 [15,4; 17,0] кг/м², общего количества воды в организме – 31,2 [29,9; 36,1] л, рассчитанного автоматически уровня базального метаболизма – 1285 [1248; 1434] ккал. Сопоставление отдельных параметров с ожидаемым результатом для пациентов того же пола, возраста и роста (нормой) представлено в табл. 3.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Клиническая характеристика больных (n=12)

Table 1. Clinical characteristics of patients (n=12)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	46,5 [38,5; 54,7]
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [0,8; 14,0]
Проявления СКВ, n (%):	
поражение кожи	4 (33)
язвы слизистых оболочек	2 (17)
артрит	4 (33)
серозит	2 (17)
нефрит	3 (25)
нейропсихические нарушения	0
гематологические нарушения	4 (33)
Иммунологические нарушения, n (%):	
повышение уровня:	
антиядерного фактора	11 (92)
антител к двуспиральной ДНК	8 (67)
антител к Sm-антигену	1 (8)
антифосфолипидных антител	5 (42)
гипокомплементемия	3 (25)
Активность СКВ, n (%):	
ремиссия (SLEDAI-2K=0)	3 (25)
низкая (SLEDAI-2K=1–5)	3 (25)
средняя (SLEDAI-2K=6–10)	4 (33)
высокая (SLEDAI-2K=11–19)	2 (17)
SLEDAI-2K, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [1; 8]
Индекс повреждения SLICC, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [1; 2]
Терапия:	
прием ГК, n (%)	11 (92)
суточная доза ГК в пересчете на преднизолон, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [7,5; 14,4]
длительность приема ГК, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [0,9; 11,0]
гидроксихлорохин, n (%)	9 (75)
иммуносупрессанты, n (%)	4 (33)
ритуксимаб, n (%)	3 (25)
Антифосфолипидный синдром, n (%)	4 (33)
Синдром Шёгрена, n (%)	2 (17)

Выявлены положительные корреляции между долей жировой ткани и ИМТ ($r=0,9$; $p<0,01$), ОТ ($r=0,7$; $p<0,01$), уровнем С-реактивного белка (СРБ; $r=0,6$; $p<0,05$), концентрацией С3-компонента комплемента ($r=0,9$; $p<0,01$). Аналогичные результаты получены при оценке взаимосвязи площади висцерального жира и ИМТ ($r=0,9$; $p<0,01$), ОТ ($r=0,78$; $p<0,01$), СРБ ($r=0,6$; $p<0,05$), С3-компонента комплемента ($r=0,8$; $p<0,01$). В то же время отмечена отрицательная корреляция площади висцерального жира с индексом активности SLEDAI-2K ($r=-0,6$; $p<0,05$). Ассоциации с возрастом, длительностью болезни, определенными клиническими проявлениями, другими показателями активности СКВ, включая концентрацию антител к двуспиральной ДНК, С4-компонента комплемента, антител к Sm-антигену, антител к фосфолипидам (аФЛ), суточную протеинурию и т. п.,

а также с индексом повреждения SLICC/DI, HAQ, дозой и длительностью приема ГК, другими препаратами не обнаружено. Какой-либо корреляции массы скелетной мускулатуры, тощей массы, уровня базального метаболизма и общего содержания воды с перечисленными показателями выявлено не было.

Таблица 2. Антропометрические показатели у пациенток с СКВ (n=12)

Table 2. Anthropometric indicators in SLE patients (n=12)

Показатель	Значение
Масса тела, кг, Ме [25-й; 75-й перцентили]	74,1 [58,6; 78,2]
Масса тела, n (%):	
недостаточная	1 (8)
нормальная	3 (25)
избыточная или ожирение	8 (67)
АО, n (%):	
да (ОТ ≥ 80 см)	10 (83)
нет (ОТ < 80 см)	2 (17)
ОТ/ОБ, n (%):	
0,75–0,85	1 (8)
$> 0,85$	11 (92)

Таблица 3. СТ у пациенток с СКВ по данным биоимпедансного анализа, n (%)

Table 3. BC in SLE patients according to bioimpedance analysis, n (%)

Показатель	Значение
Масса жировой ткани:	
в пределах нормы	2 (17)
выше нормы	9 (75)
ниже нормы	1 (8)
Масса скелетной мускулатуры:	
в пределах нормы	10 (83)
выше нормы	0
ниже нормы	2 (17)
Тошная масса:	
в пределах нормы	10 (83)
выше нормы	0
ниже нормы	2 (17)
Количество воды:	
в пределах нормы	10 (83)
выше нормы	0
ниже нормы	2 (17)
Базальный метаболизм:	
в пределах нормы	3 (25)
выше нормы	1 (8)
ниже нормы	8 (67)

Обсуждение. Биоэлектрический (биоимпедансный) анализ СТ основан на различиях удельной электропроводности разных тканей организма. Точность и высокая воспроизводимость результатов измерений, портативность оборудования, сравнительно невысокая стоимость, комфортность процедуры измерений для пациента и удобство автоматической обработки данных сделали биоимпедансометрию одним из наиболее популярных методов определения СТ сначала в спортивной медицине, а затем и в диетологии, в научных исследованиях по эндокринологии и кардиологии. Его преимущество заключается в возможности одновременной оценки таких клинически значимых параметров, как активная клеточная масса и основной обмен, а также изучение не только интегральных, но и локальных параметров СТ вплоть до разрешения, характерного для компьютерной томографии (КТ). По сравнению с КТ и рентгеновской абсорбциометрией, по-прежнему считающимися в данной области исследований «золотым стандартом», биоимпеданс не сопровождается лучевой нагрузкой и может быть выполнен многократно при динамическом наблюдении [9].

Наше пилотное исследование СТ у 12 женщин с СКВ с помощью биоимпедансного анализа продемонстрировало, что у большинства больных масса жировой ткани превышает нормальные значения, тошная масса и масса скелетной мускулатуры, а также количество воды в организме находятся в пределах нормы, а уровень базального метаболизма снижен.

Количество жировой ткани в организме может значительно различаться у разных индивидов и меняться в течение жизни. Среднее процентное содержание жировой ткани у взрослых людей для различных популяций обычно составляет от 10 до 20–30% массы тела. При этом подкожный жир распределен относительно равномерно вдоль поверхности тела, а висцеральный (внутренний) жир сосредоточен главным образом в брюшной полости. Часто используется также понятие «абдоминальная жировая ткань», под которой понимается совокупность висцеральных и подкожных жировых отложений,

локализованных в области живота. Установлено, что риск развития ССО и других заболеваний, связанных с избыточной массой тела, имеет более высокую корреляцию с содержанием висцерального, а не подкожного жира [1].

Предполагают, что основными причинами высокого риска ожирения у пациентов с СКВ являются ограничение физической активности, обусловленное тяжестью и некоторыми клиническими особенностями заболевания, такими как поражение опорно-двигательного аппарата, нервной системы и др., а также вынужденный длительный прием ГК. В ретроспективном наблюдении, включающем более 45 млн человек разных возрастных категорий (от 0 до 90+), обследованных в клиниках США с 1999 по 2016 г. по разным причинам, ожирение у больных СКВ (n=95 400) встречалось в 3,8 раза чаще, чем в контрольной группе (соответственно 19 и 5%) [10].

V. Lilleby и соавт. [11] с помощью рентгеновской абсорбциометрии показали, что пациенты с дебютом СКВ в детском возрасте имеют большую массу жировой ткани и меньшую — тошней массы, чем здоровые люди из контрольной группы. Независимым предиктором увеличения массы жировой ткани был прием ГК.

С другой стороны, по данным С.С. Мок и соавт. [12], за аккумуляцию жировой ткани у мужчин ответственны длительность СКВ и хроническое курение, а высокая доза ГК ассоциировалась главным образом с меньшей тошней массой. В нашем исследовании, несмотря на то что у 75% пациенток масса жировой ткани была выше нормы, подобных взаимосвязей не выявлено.

M.J. Santos и соавт. [13], которые использовали биоимпедансный метод, при СКВ чаще, чем в контрольной группе здоровых людей, наблюдали саркопению — снижение ИБжМ <2 стандартных отклонений от среднего для европейской популяции (в 10,9 и 6,5% случаев; $p=0,01$) и саркопеническое ожирение — сочетание саркопении с долей жировой ткани >40,0% (в 6,5 и 0% случаев соответственно; $p=0,009$). В целом частота ожирения, в том числе АО, при СКВ не отличалась от контроля, хотя у больных СКВ с нормальным ИМТ жировая масса оказалась выше. Выявлена положительная корреляция массы жировой ткани с уровнем СРБ и отрицательная — с курением и активностью по шкале SLEDAI-2K, что отчасти согласуется с полученными нами данными о прямой корреляции SLEDAI-2K с площадью висцерального жира и обратной корреляции концентрации СРБ не только с висцеральным жиром, но и с долей всей жировой ткани в организме.

К настоящему времени опубликовано всего две работы, посвященных оценке висцерального жира с помощью рентгеновской абсорбциометрии у пациентов с СКВ, в которых продемонстрировано его преобладание по сравнению с контрольной группой. Так, L.P.C. Seguro и соавт. [14] сравнили СТ у женщин с СКВ молодого возраста (31 год) и сопоставимых по возрасту, массе тела и ИМТ здоровых доно-

ров. Пациентки не отличались по количеству общего жира, но имели больше висцерального жира (по массе, объему и площади; $p=0,001$). Обнаружена положительная корреляция содержания висцерального жира с массой тела, массой общего жира, возрастом, уровнем липидов и СРБ, суммарной дозой ГК, но не с показателями, характеризующими СКВ. В китайской когорте женщин с СКВ (средний возраст 46 лет) также обнаружено преобладание висцерального жира ($p=0,0015$), снижение тощей массы ($p=0,0009$), особенно в перименопаузе, и ИБЖТ ($p=0,0007$) по сравнению с контролем. Повышенное содержание висцерального жира ассоциировалось с более старшим возрастом, наличием артериальной гипертензии, увеличением ИМТ, концентрации мочевой кислоты, креатинина, проатерогенных липидов, большей длительностью СКВ, более высоким значением индекса повреждения SLICC и гипоккомплементемией С3/С4 [15]. Мы также выявили зависимость доли жировой ткани и площади висцерального жира от антропометрических показателей (ИМТ, ОТ) и прямую корреляцию с уровнем С3-компонента комплемента. В эпидемиологических исследованиях показано, что уровень С3-компонента комплемента повышен у людей с ожирением, инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом [16]. При ревматоидном артрите (РА) и псориатическом артрите (ПсА) концентрация С3-компонента комплемента коррелирует с чувствительностью тканей к инсулину [17, 18].

Воспаление и жировая ткань оказывают взаимное влияние друг на друга. Так, жировая ткань способна секретировать провоспалительные цитокины, вызывающие системное субклиническое «вялотекущее» воспаление [19, 20]. Следовательно, избыток жировой ткани, метаболически активного органа, может способствовать развитию воспалительного неинфекционного заболевания. Чтобы подтвердить или опровергнуть данную концепцию, проводились клинические исследования по оценке влияния жировой ткани на развитие РА. Так, например, в датской когорте ($n=55\ 037$) в течение 20 лет наблюдения РА был диагностирован у 666 пациентов. У женщин (68%) общий риск развития РА повышался на 10% при 5% приросте содержания общего жира по данным биоимпедансного анализа [отношение шансов (ОШ) 1,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,18]; на 5% в ответ на каждые 5 см прироста значения ОТ (ОШ 1,05; 95% ДИ 1,01–1,10) и почти на 50% у лиц с ожирением по сравнению с нормальным уровнем ИМТ (ОШ 1,46; 95% ДИ 1,12–1,90). Среди пациентов мужского пола ассоциации повышенного риска развития РА с жировой тканью обнаружено не было [21]. С другой стороны, у пациентов с хроническим артритом (РА, ПсА), согласно результатам отдельных работ, отмечается потеря мышечной и тощей ткани, ассоциирующаяся

с выраженностью воспаления и снижением физической активности из-за функциональных нарушений, нередко с одновременным увеличением массы жировой ткани — так называемое саркопеническое ожирение [13, 22, 23]. Согласно нескольким исследованиям, снижение тощей массы встречается и при СКВ [11, 12, 24]. Выявлены отрицательные корреляции данного показателя с возрастом, максимальной и суммарной дозой ГК, но не с течением самой болезни. Возможное объяснение — усиление катаболизма белков под действием высоких доз ГК. В нашей группе преобладали пациентки с нормальной тощей массой, только у двух больных отмечались ее дефицит и низкая масса скелетных мышц, при этом масса жировой ткани была в норме у одной из женщин и низкой — у другой, а ИМТ в обоих случаях оказался $<20\text{ кг/м}^2$. Возможно, при РА и при СКВ существуют различия в механизме похудения: при РА, по-видимому, в первую очередь уменьшается мышечная масса и только затем — жировая, при СКВ процесс в мышечной и жировой тканях идет параллельно.

Отличительной чертой нашей работы было определение СТ с помощью биоимпедансного анализа, а не денситометрии, как в большинстве зарубежных исследований, что позволило отдельно оценить массу скелетной мускулатуры, площадь висцерального жира, объем воды в организме и рассчитать уровень базального метаболизма. Ни у кого из представленных больных, даже несмотря на наличие в нескольких случаях волчаночного нефрита, не было избытка воды в организме, поэтому гиперволемиа и отеки не могли значительно повлиять на результаты оценки массы жировой ткани.

Мы обнаружили снижение базального метаболизма у большинства (67%) наших больных. Этот показатель автоматически рассчитан самим прибором, в том числе на основании полученных при обследовании параметров СТ, и носит ориентировочный характер. Ранее комплексное исследование различных метаболитов в сыворотке крови у больных СКВ выявило признаки подавления всех энергогенерирующих путей, включая гликолиз, цикл Кребса, β -окисление липидов [25]. Однако работ, посвященных основному обмену у больных СКВ, как с применением косвенных методов, так и непрямой калориметрии, в доступной литературе нет.

Заключение. Большинство женщин с СКВ имеют АО, повышенную массу жировой ткани, нормальную тощую массу, сниженный базальный метаболизм. Обнаружена прямая корреляция содержания висцерального жира с маркерами воспаления (СРБ, С3-компонент комплемента), обратная — с активностью СКВ (SLEDAI-2K). Малое число наблюдений и отсутствие контрольной группы не позволяют сделать однозначные выводы по результатам нашей работы и требуют проведения дальнейших, более масштабных исследований.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Mok CC. Metabolic syndrome and systemic lupus erythematosus: the connection. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(7):765-75. doi: 10.1080/1744666X.2019.1620601
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
3. Petri M, Orbai A-M, Alarcon GS, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
4. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288-91.
5. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303
6. Physical status: the use and interpretation

- of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *WHO Techn Rep Ser.* 1995; 854:1-452.
7. Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, et al. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation.* 2005;112(24):3713-21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.559633
8. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA Application Package]. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 p. (In Russ.)].
9. Мартиросов ЭГ, Николаев ДВ, Руднев СГ. Технологии и методы определения состава тела человека. Москва: Наука; 2006. 248 с. [Martirosov E G, Nikolaev DV, Rudnev SG. *Tekhnologii i metody opredeleniya sostava tela cheloveka* [Technologies and methods of human body composition assessment]. Moscow: Nauka; 2006. 248 p. (In Russ.)]. ISBN 5-02-035624-7
10. Kim CH, Al-Kindi SG, Jandali B, et al. Incidence and risk of heart failure in systemic lupus erythematosus. *Heart.* 2017;103(3):227-33. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309561
11. Lilleby V, Haugen M, Morkrid L, et al. Body composition, lipid and lipoprotein levels in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2007 Jan-Feb;36(1):40-7. doi: 10.1080/03009740600907881
12. Mok CC, Ying SK, To CH, Ma KM. Bone mineral density and body composition in men with systemic lupus erythematosus: a case control study. *Bone.* 2008 Aug;43(2):327-31. doi: 10.1016/j.bone.2008.04.003
13. Santos MJ, Vinagre F, Canas da Silva J, et al. Body composition phenotypes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of Caucasian female patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29(3):470-6.
14. Seguro LPC, Paupitz JA, Caparbo VF, et al. Increased visceral adipose tissue and altered adiposity distribution in premenopausal lupus patients: correlation with cardiovascular risk factors. *Lupus.* 2018;27(6):1001-6. doi: 10.1177/0961203318758504
15. Li Z, Shang J, Zeng S, et al. Altered body composition and increased visceral adipose tissue in premenopausal and late postmenopausal patients with SLE. *Clin Rheumatol.* 2019;38(11):3117-27. doi: 10.1007/s10067-019-04701-3
16. Copenhaver M, Yu Ch-Y, Hoffman PR. Complement components, C3 and C4, and the metabolic syndrome. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(1):44-8. doi: 10.2174/1573399814666180417122030
17. Ursini F, D'Angelo S, Russo E, et al. Serum Complement C3 Strongly Correlates With Whole-Body Insulin Sensitivity in Rheumatoid Arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(1):18-23.
18. Ursini F, Grembiale A, Natty S, Grembiale RD. Serum complement C3 correlates with insulin resistance in never treated psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2014;33 (12):1759-64. doi: 10.1007/s10067-013-2366-4
19. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(11):633-43. doi: 10.1038/nrendo.2017.90
20. Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. *Biochem Soc Trans.* 2001;29:72-5. doi: 10.1042/bst0290072
21. Linauskas A, Overvad K, Symmons D, et al. Body fat percentage, waist circumference and obesity as risk factors for rheumatoid arthritis – A Danish cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(6):777-86. doi: 10.1002/acr.23694
22. 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; 59(6):807-15. doi: 10.1002/art.23719
23. Krajewska-Wlodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Changes in body composition and bone mineral density in postmenopausal women with psoriatic arthritis. *Reumatologia.* 2017;55(5):215-21. doi: 10.5114/reum.2017.71627
24. Kipen Y, Strauss BJ, Morand EF. Body composition in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1998;37(5):514-9. doi: 10.1093/rheumatology/37.5.514
25. Tianfu Wu, Chun Xie, Jie Han, et al. Metabolic disturbances associated with systemic lupus erythematosus. *PLoS One.* 2012; 7(6):e37210. doi: 10.1371/journal.pone.0037210

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.12.2019/20.01.2020/28.01.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кондратьева Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-1147-5936>

Панафилина Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>

Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Вараева Ю.Р. <https://orcid.org/0000-0002-5274-2773>

Стародубова А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>

Клинико-лабораторные взаимосвязи у пациентов с различными вариантами течения системной красной волчанки

Лиля В.А.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург
191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

Системная красная волчанка (СКВ) характеризуется вариабельностью клинических проявлений и лабораторных нарушений, что создает объективные диагностические трудности.

Целью исследования явилось изучение клинико-лабораторных показателей у больных с достоверной и вероятной СКВ.

Пациенты и методы. В исследование включены 94 пациента, у 38 из которых диагностирована вероятная СКВ. Всем проводилось иммунологическое обследование, а также выполнялась биопсия неповрежденной кожи с последующим иммуногистохимическим исследованием — так называемый «тест волчаночной полоски» (ТВП).

Результаты и обсуждение. В группе больных с достоверным диагнозом СКВ установлена прямая корреляционная связь между положительным результатом ТВП и активностью заболевания ($r=0,6$), острым поражением кожи ($r=0,42$), повышением концентрации антител к двуспиральной ДНК ($r=0,37$) и обратная связь с сухим синдромом ($r=-0,44$). У пациентов с вероятной СКВ почти в половине случаев выявлялись отложения иммунореактантов в неповрежденной коже, несмотря на более низкие показатели активности заболевания и невысокую встречаемость специфических антител. Таким образом, ТВП, достаточно простой в выполнении и интерпретации результатов, может быть использован в качестве дополнительного критерия при проведении дифференциальной диагностики СКВ, особенно на ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка; вероятная системная красная волчанка; тест волчаночной полоски.

Контакты: Виктория Александровна Лиля; liu_lo@mail.ru

Для ссылки: Лиля ВА. Клинико-лабораторные взаимосвязи у пациентов с различными вариантами течения системной красной волчанки. Современная ревматология. 2020;14(1):26–31. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-26-31

Clinical and laboratory relationships in patients with different variants of the course of systemic lupus erythematosus

Lila V.A.

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Systemic lupus erythematosus (SLE) is characterized by a variability in clinical manifestations and laboratory abnormalities, which creates objective diagnostic difficulties.

Objective: to investigate clinical and laboratory parameters in patients with definite and probable SLE.

Patients and methods. The investigation enrolled 94 patients, 38 of whom were diagnosed with probable SLE. All the patients underwent immunological examination and unaffected skin biopsies, followed by an immunohistochemical study, the so-called lupus strip test (LST).

Results and discussion. The group of patients with definite SLE showed a direct correlation between positive LST and disease activity ($r=0,6$), acute skin lesion ($r=0,42$), and elevated anti-double-stranded DNA antibody concentrations ($r=0,37$), and their inverse correlation with dry syndrome ($r=-0,44$). In patients with probable SLE, deposition of immunoreactants in the unaffected skin was detected in almost half of the cases, despite lower disease activity and specific antibody deficiency. Thus, LST that is quite easy to use and interpret its results can be used as an additional criterion for the differential diagnosis of SLE, especially in its early stages.

Keywords: systemic lupus erythematosus; probable systemic lupus erythematosus; lupus strip test.

Contact: Viktoria Aleksandrovna Lila; liu_lo@mail.ru

For reference: Lila VA. Clinical and laboratory relationships in patients with different variants of the course of systemic lupus erythematosus. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2020;14(1):26–31 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-26-31

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тка-

ней и внутренних органов [1]. Распространенность СКВ, по разным данным, составляет от 30 до 250 случаев на 100 тыс. населения, при этом имеются объективные доказательства того, что раса и этническая принадлежность оказывают существенное влияние на клинические проявления и тяжесть

заболевания [2–6]. Среди пациентов с СКВ до 90% составляют женщины детородного возраста, при этом пик заболеваемости приходится на возраст 15–25 лет [2, 7]. Характерная особенность заболевания — многообразие клинических проявлений, что создает объективные как диагностические, так и терапевтические трудности [8]. Несмотря на это, возможности современной патогенетической терапии привели к значительному снижению летальности от СКВ, составлявшей 50% в докортикостероидный период (до 1948 г.), и достижению показателя 15-летней выживаемости у 85–95% пациентов в настоящее время [2–4].

Болезнь может дебютировать одним-двумя симптомами, однако для развернутой картины СКВ характерно полиорганное поражение с вовлечением кожи, слизистых оболочек, опорно-двигательного аппарата, легких, почек, сердечно-сосудистой и нервной системы (достоверная СКВ). Клинические проявления заболевания весьма вариабельны. Вместе с тем эффективность лечения во многом зависит от своевременной диагностики, что далеко не всегда возможно в реальной клинической практике из-за отсутствия у пациента общепринятых диагностических критериев — так называемая «вероятная» СКВ. Объективные трудности ранней диагностики связаны с тем, что начальные симптомы СКВ, такие как «необъяснимая» лихорадка, артралгии, характерные кожные проявления («бабочка»), в большинстве случаев неспецифичны и могут встречаться при ряде других заболеваний [9]. Для преодоления имеющихся затруднений совершенствуются существующие критерии СКВ и продолжается поиск новых диагностических маркеров [10, 11].

Целью настоящего исследования являлось изучение клинко-лабораторных показателей у больных с достоверной и вероятной СКВ.

Пациенты и методы. Проведено проспективное когортное исследование, включавшее 94 больных (56 — с достоверным диагнозом СКВ и 38 — с вероятной СКВ). Все пациенты с достоверной СКВ соответствовали классификационным критериям SLICC 2012 г. [1]. Пациентам с титром антинуклеарного фактора (АНФ) $\geq 1:160$ и неспецифической клинической картиной, обратившимся врачу с подозрением на СКВ, но имевшим только два-три критерия SLICC, ставили диагноз вероятной СКВ и назначали плаквенил в дозе 400 мг/сут. Критериями не включения в исследование служили сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, а также беременность и период грудного вскармливания.

Пациенты из группы достоверной СКВ были разделены на две подгруппы в зависимости от сроков постановки диаг-

ноза и назначенной терапии: подгруппа с ранней СКВ ($n=31$) — пациенты, у которых СКВ была диагностирована впервые, не получавшие ранее патогенетической терапии, и подгруппа с развернутой СКВ ($n=25$) — пациенты, которым диагноз СКВ был поставлен ранее и уже проводилась комплексная терапия, включающая глюкокортикоиды (ГК), цитостатические препараты или гидроксихлорохин.

Общеклиническое обследование пациентов включало объективный осмотр, оценку гематологических и иммунологических показателей [титра АНФ, уровня антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), экстрагируемым ядерным антигенам Ro, La, Sm и RNP-Sm, антикардиолипидных антител классов IgG и IgM, компонентов комплемента C3 и C4, циркулирующих иммунных комплексов], подсчет критериев SLICC и оценку активности СКВ по индексу SLEDAI-2K [1]. Всем пациентам до назначения или коррекции патогенетической терапии выполнялась биопсия участка непораженной кожи в области верхней трети плеча с последующим иммуногистохимическим исследованием с определением IgA, IgM, IgG и компонентов комплемента C3, C1q — так называемый «тест волчаночной полоски» (ТВП) [8]. ТВП может использоваться в качестве одного из диагностических тестов для ранней диагностики СКВ у пациентов без кожных проявлений, а также при вероятной СКВ. Как и показатели других лабораторных исследований, результаты ТВП могут учитываться при установлении окончательного диагноза только в совокупности с другими клиническими, иммунологическими и инструментальными данными.

Определение титра АНФ проводилось с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции на линии стандартизированных человеческих эпителиальных клеток Нер-2. Значение индекса SLEDAI-2K >6 баллов свидетельствовало об активном иммуновоспалительном процессе. ТВП считался положительным при выявлении иммунореактантов в кожном биоптате, при этом применялись следующие методы оценки: по интенсивности свечения (оценка в «крестах» (+) от одного до четырех); по характеру свечения (гомогенное, в виде прерывистой полосы и гранулярное); по виду отложений (IgA, IgM, IgG, C1q- и C3-компоненты комплемента); по месту отложения иммунореактантов — по ходу базальной мембраны, в дермоэпидермальном слое, вокруг сосудов, в сосочковом слое дермы [8].

Статистический анализ выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратичных отклонений ($M \pm \sigma$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях — в виде медианы и интерквартильного интер-

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов ($n=94$)
Table 1. General characteristics of the examined patients ($n=94$)

Показатели	Ранняя СКВ ($n=31$)	Развернутая СКВ ($n=25$)	Вероятная СКВ ($n=38$)
Доля женщин, n (%)	25 (80,7)	23 (92)	35 (92,1)
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	36,1 $\pm$ 10,4	38,6 $\pm$ 11,6	38,1 $\pm$ 11,8
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,6 [0,4; 1]	2 [1,5; 5]	0,5 [0,5; 1]
Возраст дебюта заболевания, годы, $M \pm \sigma$	34,8 $\pm$ 10,1	34,4 $\pm$ 10,0	37,1 $\pm$ 11,4
Индекс SLEDAI-2K, $M \pm \sigma$	9,0 $\pm$ 5,3	9,3 $\pm$ 6,7	4,3 $\pm$ 2,4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп больных с ранней и вероятной СКВ
Table 2. Comparative characteristics of the groups of patients with early and probable SLE

Показатели	Ранняя СКВ (n=31)	Вероятная СКВ (n=38)	p
Возраст, годы, М±σ	36,1±10,4	38,1±11,8	0,46
Доля женщин, n (%)	25 (80,7)	35 (92,1)	0,16
Возраст появления первых симптомов, годы, М±σ	34,8±10,1	37,1±11,4	0,37
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,6 [0,4; 1]	0,5 [0,5; 1]	0,78
Число критериев SLICC, М±σ	5,1±1,4	2,6±0,6	<0,0001
Число клинических критериев SLICC, М±σ	2,7±1,1	1,2±0,6	<0,0001
Число иммунологических критериев SLICC, М±σ	2,4±0,8	1,5±0,6	<0,0001
SLEDAI-2K, М±σ	9,0±5,3	4,3±2,4	<0,0001
Низкая активность (SLEDAI-2K 1–5 баллов), n (%)	6 (19,4)	20 (52,6)	0,00077
Умеренная активность (SLEDAI-2K 6–10 баллов), n (%)	15 (48,4)	16 (42,1)	0,6
Высокая активность (SLEDAI-2K 11–19 баллов), n (%)	9 (29)	0	0,0004

Таблица 3. Частота иммунологических нарушений в группе ранней и вероятной СКВ, n (%)
Table 3. The incidence of immunological disorders in the group of patients with early and probable SLE, n (%)

Показатели	Ранняя СКВ (n=31)	Вероятная СКВ (n=38)	p
Титр АНФ ≥1:160	31 (100)	38 (100)	—
Анти-дсДНК	22 (71)	8 (21)	<0,0001
Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (Ro, La, Sm, RNP-Sm)	15 (48,4)	5 (13,2)	0,03
Анти-Sm антитела	3 (9,7)	0	0,049
Антитела к кардиолипину IgG/IgM	11 (35,5)	6 (15,8)	0,058
Гипокомплементемия	7 (22,6)	5 (13,2)	0,3

вала (Ме [25-го; 75-го перцентилей]). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Подавляющее большинство из 94 обследованных пациентов составили женщины детородного возраста, исследуемые группы были сопоставимы по основным показателям, за исключением активности СКВ (табл. 1).

Наибольший интерес представляли группы с ранней и вероятной СКВ, в которых пациенты до включения в исследование патогенетической терапии не получали. Установлено, что у пациентов с ранней СКВ количество критериев SLICC было больше, отдельные клинические и иммунологические критерии регистрировались достоверно чаще ($p < 0,0001$), а возраст появления первых симптомов был несколько меньше, чем в группе вероятной СКВ (соответственно $34,8 \pm 10,1$ и $37,1 \pm 11,4$ года; табл. 2).

Низкая активность заболевания по SLEDAI-2K при вероятной СКВ встречалась чаще, чем при ранней, — у 20 (52,6%) и 6 (19,4%) больных ($p = 0,00077$); частота средней активности СКВ (индекс SLEDAI-2K 6–10 баллов) была сопоставима (42,1 и 48,4% соответственно), в то время как высокая активность заболевания встречалась только при ранней СКВ — у 9 (29%) пациентов. В целом, у больных ранней СКВ активность заболевания была выше, чем у пациентов с вероятной СКВ (SLEDAI-2K $9,0 \pm 5,3$ и $4,3 \pm 2,4$ соответственно; $p < 0,0001$), что также является одним из факторов,

затрудняющих раннюю верификацию диагноза у больных второй группы.

У всех пациентов исследуемых групп титр АНФ равнялся или был выше 1:160, что соответствовало критериям включения в исследование (табл. 3). Вместе с тем другие иммунологические тесты в группе ранней СКВ были положительными чаще, чем при вероятной СКВ: достоверные различия зафиксированы по частоте выявления анти-дсДНК (71 и 21%; $p < 0,0001$), антител к экстрагируемым ядерным антигенам (48,4 и 13,2% соответственно; $p = 0,03$) и антител к Sm — при вероятной СКВ они не встречались вовсе. Как известно, положительные результаты определения антител к Sm являются специфическим серологическим маркером и важным диагностическим критерием СКВ [1].

Таким образом, недостаточно характерные результаты иммунологических исследований и «стертая» клиническая картина при вероятной СКВ могут вызывать объективные диагностические трудности, что требует поиска новых дополнительных методов, одним из которых является ТВП.

В настоящем исследовании ТВП был положительным у 18 (47,4%) пациентов с вероятной и у 34 (60,7%) — с достоверной СКВ. При этом анализ результатов в подгруппах больных с подтвержденным диагнозом показал, что ТВП был положительным у 23 (74,2%) пациентов с ранней СКВ

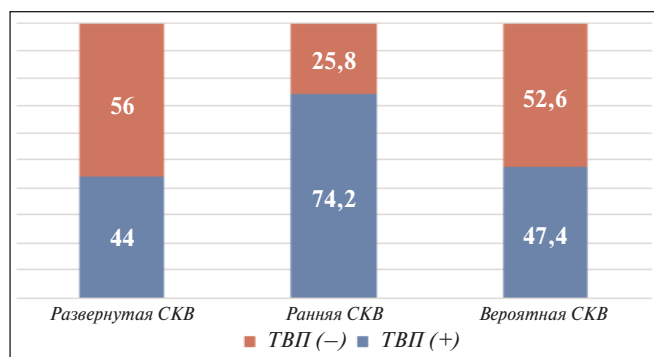


Рис. 1. Результаты ТВП в исследуемых группах пациентов, %
Fig. 1. LST results in the studied patient groups, %

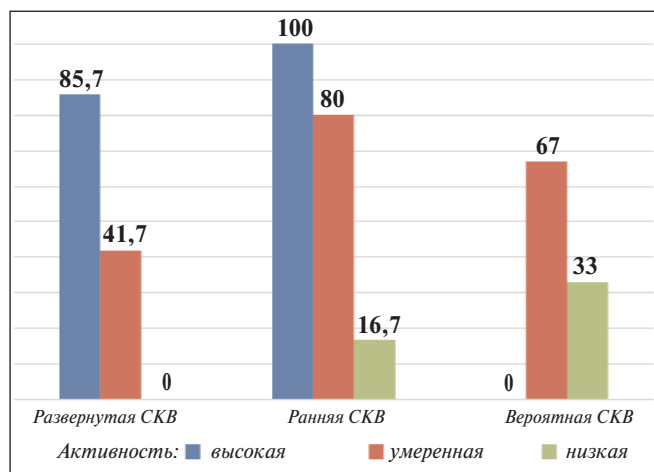


Рис. 2. Положительный результат ТВП в исследуемых группах пациентов в зависимости от активности СКВ, %
Fig. 2. A positive LST result in the studied patient groups according to SLE activity, %

и только у 11 (44%) с развернутой клинической картиной заболевания ($p=0,02$; рис. 1).

Более низкая выявляемость иммунореактантов в коже у больных с развернутой СКВ, с нашей точки зрения, может быть обусловлена ранее проводимой терапией. Так, до включения в исследование 84% пациентов из этой подгруппы получали пероральные ГК в низких и средних дозах, 36% пациентов проводилась сочетанная пульс-терапия высокими дозами метилпреднизолона и циклофосфана, 40% получали цитостатическую терапию, включающую метотрексат, азатиоприн или микофенолата мофетил, 64% — гидроксихлорохин (плаквенил), 24% — нестероидные противовоспалительные препараты и 8% — генно-инженерный биологический препарат ритуксимаб. На фоне проводимой терапии активность заболевания в группе развернутой СКВ оставалась высокой в 28% случаев, что требовало ее неоднократной коррекции, умеренной — в 48% и низкой — в 24%.

Также нами была проведена оценка выявляемости иммунореактантов при выполнении ТВП в зависимости от активности заболевания (рис. 2). У пациентов с развернутой СКВ и низким индексом активности SLEDAI-2K ТВП в 100% случаев был отрицательным; при умеренной активности положительный результат зафиксирован в 41,7% случаев, при высокой — в 85,7% случаев, что значительно чаще,

чем при средней ($p=0,063$) и низкой степени активности заболевания ($p=0,003$).

В группе ранней СКВ при оценке результатов ТВП взаимосвязь между выявлением иммунореактантов в кожном биоптате и активностью заболевания была еще более отчетливой. Так, при высокой и средней активности положительный результат ТВП отмечался значительно чаще, чем при низкой, — соответственно в 100% ($p=0,001$), 80% ($p=0,007$) и 16,7% случаев. Таким образом, в группе достоверной СКВ у большинства пациентов с высокой активностью заболевания ТВП был положительным, а при низкой степени активности чаще наблюдался отрицательный результат ($p=0,007$).

В группе вероятной СКВ положительный ТВП выявлялся у 18 (47,4%) пациентов, отрицательный — у 20 (52,6%) пациентов, при этом тест определялся как диагностически значимый у 67% пациентов со средней и у 33% — с низкой активностью СКВ. Пациентов с высокой активностью в группе с вероятной СКВ не было, при этом индекс активности SLEDAI-2K в группе больных с положительным ТВП был выше, чем при отрицательном результате (в среднем $5,5 \pm 2,4$ и $3,3 \pm 2,0$ соответственно; $p=0,008$).

Взаимосвязь между клиничко-лабораторными данными и иммуногистохимическими показателями в биоптатах у пациентов с достоверной и вероятной СКВ. ТВП был положительным у 34 (60,7%) и отрицательным — у 22 (39,3%) из 56 пациентов с достоверной СКВ. Наличие отложений иммунореактантов в биоптате неповрежденной кожи в группе больных с достоверной СКВ коррелировало со степенью активности заболевания по индексу SLEDAI-2K ($r=0,6$; $p<0,05$) и общим количеством диагностических критериев SLICC ($r=0,51$; $p<0,05$). При остром поражении кожи ТВП чаще был положительным, чем отрицательным (у 19 и 3 пациентов соответственно; $p=0,002$), а при наличии «необъяснимой» лихорадки позитивный результат получен у всех 12 пациентов (табл. 4). При одновременном поражении кожи и почек ТВП был положительным у 9 (26,5%) пациентов и отрицательным — у одного (4,6%; $p=0,036$). У всех больных при наличии серозитов ТВП был положительным ($p=0,023$), при наличии сухого синдрома — чаще отрицательным, чем положительным (в 36,4 и 3% случаев соответственно; $p=0,00088$).

Таким образом, при наличии у больных таких клинических проявлений, как «необъяснимая» лихорадка, острое поражение кожи, сочетанное поражение кожи и почек, серозиты и миалгии, ТВП значимо чаще был положительным, чем отрицательным ($p<0,05$), а при наличии сухого синдрома тест чаще оказывался негативным ($p=0,00088$). Установлена прямая корреляционная зависимость между положительным результатом ТВП и активностью воспалительного процесса ($r=0,6$; $p<0,05$), лихорадкой ($r=0,3$; $p<0,05$), острым поражением кожи ($r=0,42$; $p<0,05$), серозитами ($r=0,3$; $p<0,05$), поражением почек ($r=0,28$; $p<0,05$), сочетанным поражением кожи и почек ($r=0,28$; $p<0,05$), миалгиями ($r=0,28$; $p<0,05$), наличием повышенного уровня анти-дсДНК ($r=0,37$; $p<0,05$), а также обратная связь с сухим синдромом ($r=-0,44$; $p<0,05$).

Обсуждение. Изучение гетерогенности СКВ, давно признанной клиницистами, в настоящее время представляет большой интерес и для других специалистов (генетиков, клинических иммунологов и др.) с целью улучшения ранней диагностики, общих результатов лечения и, соответственно,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 4. Взаимосвязи между клинико-лабораторными данными и результатом ТВП у пациентов с достоверной СКВ, n (%)
Table 4. Relationships between clinical and laboratory data and LST results in patients with definite SLE, n (%)

Признак	n	ТВП(+), n=34	ТВП(–), n=22	p
«Необъяснимая» лихорадка	12	12 (35,3)	0	0,0017
Острое поражение кожи	22	19 (55,9)	3 (13,6)	0,00157
Поражение кожи и почек	10	9 (26,5)	1 (4,6)	0,03642
Серозиты	7	7 (21)	0	0,02289
Миалгии	10	9 (26,5)	1 (4,6)	0,03642
Сухой синдром	9	1 (3)	8 (36,4)	0,00088
Лимфаденопатия	12	10 (29,4)	2 (9,1)	0,0703
Анти-дсДНК >25 МЕ/мл	33	25 (73,5)	8 (36,4)	0,00576

прогноза заболевания в целом. Этому во многом способствуют как многочисленные научные исследования, так и предлагаемые новые классификационные критерии СКВ [2]. В частности, продолжается изучение патогенетических (генетические ассоциации с HLA-DR3 и HLA-DR15, фенотипы и функции миелоидных и лимфоидных клеток, в том числе регуляторных Т- и В-лимфоцитов и др.), клинических (специфичность поражения различных органов и систем, варианты течения, наиболее частые осложнения), лабораторных (вариации АНФ, ВАФФ, интерфероновый «автограф») особенностей заболевания, а также эффективности, безопасности и переносимости противоревматических препаратов, включая генно-инженерные биологические и таргетные синтетические препараты. Вместе с тем остается актуальным вопрос дифференциальной диагностики «истинной» СКВ и ее «имитаторов», а также очень ранних стадий заболевания, в том числе при отсутствии общепринятых диагностических критериев — так называемой «вероятной» СКВ. Это связано с тем, что один из основных критериев заболевания — повышение титра АНФ >1:80 — может встречаться как при других аутоиммунных нарушениях (аутоиммунный тиреоидит, гепатит), так и у пациентов, принимающих ряд ле-

карственных препаратов (противосудорожные, антидепрессанты, ингибиторы фактора некроза опухоли α и т. д.).

В нашем исследовании изучались особенности ранней и вероятной СКВ и было показано, что второй вариант заболевания чаще встречался у женщин более старшего возраста, с меньшим общим количеством критериев SLICC и более низкой активностью иммуновоспалительного процесса. ТВП был позитивным у 52,6% пациентов с вероятной СКВ, при этом ни у одного из них не было высокой активности заболевания. Вместе с тем у больных с вероятной СКВ выявлена значимая ассоциация между положительным результатом ТВП и наличием трех диагностических критериев SLICC ($r=0,48$; $p<0,05$). Также важно подчеркнуть, что ТВП был положительным у всех пациентов с «необъяснимой» лихорадкой — симптомом, который в настоящее время предлагается внести в новые классификационные критерии СКВ [2].

Таким образом, ТВП, достаточно простой в выполнении и интерпретации результатов, может быть использован в качестве дополнительного критерия при проведении дифференциальной диагностики СКВ, особенно на ранних стадиях заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Соловьев СК. Системная красная волчанка. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 113-36. [Solov'ev SK. Systemic lupus erythematosus. In: Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 113-36 (In Russ.).]
2. Dörner T, Furi R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019;393:2344-58. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X
3. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76:2009-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211663
4. Yen EY, Shaheen M, Woo JMP, et al. 46-year trends in systemic lupus erythematosus mortality in the United States, 1968 to 2013: a nationwide population-based study. *Ann Intern Med*. 2017;167:777-85. doi: 10.7326/M17-0102
5. Панафидина ТА, Попкова ТВ, Соловьев СК. Мониторинг больных системной красной волчанкой: общая характеристика и дискуссионные вопросы (по материалам рекомендаций Канадской ассоциации ревматологов). Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):255-64. doi: 10.14412/1995-4484-2019-255-264 [Panafidina TA, Popkova TV, Solov'ev SK. Monitoring patients with systemic lupus erythematosus: general characteristics and discussion questions (according to the Canadian Rheumatology Association recommendations). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):255-64. doi: 10.14412/1995-4484-2019-255-264 (In Russ.).]
6. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, et al. Systemic lupus erythematosus and associated healthcare resource consumption in selected cities from the Russian Federation, Republic of Kazakhstan and Ukraine: the essence study. *J Med Econ*. 2018;21(10):1006-15. doi: 10.1080/13696998.2018.1499518
7. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56 Suppl 1:i67-77.
8. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Лила АМ. Клиническое течение и стандартная терапия системной красной волчанки в Российской Федерации. Современная ревматология. 2016;10(2):12-6. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-12-16 [Nasonov EL, Soloviev SK, Lila AM.

The clinical course and standard therapy of systemic lupus erythematosus in the Russian Federation. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):12-6. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-12-16 (In Russ.).

9. Ананьева ЛП. Роль антител в ранней диагностике системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Современная ревматология*. 2019;13(1):5-10. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-5-10 [Ananyeva LP. The role of autoantibodies in

the early diagnosis of systemic immunoinflammatory rheumatic diseases.

Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2019;13(1):5-10. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-5-10 (In Russ.).

10. Лиля ВА, Мазуров ВИ, Лапин СВ и др. Современные возможности ранней диагностики системной красной волчанки. *Современная ревматология*. 2018;12(3):34-9. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-34-39 [Lila VA, Mazurov VI, Lapin SV, et al.

Current possibilities for early diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiy = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):34-9. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-34-39 (In Russ.).

11. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, et al. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70:428-38. doi: 10.1002/acr.23292

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.12.2019/20.01.2020/28.01.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Лиля В.А. <https://orcid.org/0000-0001-5006-3358>

Современное состояние проблемы системной красной волчанки в Казахстане

Исаева Б.Г.¹, Сапарбаева М.М.¹, Исаева С.М.¹, Кулшыманова М.М.¹,
Кайыргали Ш.М.¹, Бижанова М.П.¹, Нургалиев К.Ж.¹, Кошербаева Л.¹,
Кулымбетова Б.А.², Рысбекова К.К.², Соловьев С.К.³, Асеева Е.А.³

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы;
²Городской ревматологический центр, Алматы; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

¹005012, Казахстан, Алматы, ул. Толе би, 94; ²050006, Казахстан, Алматы, ул. Айтеке би, 116;
³115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — анализ оказания медицинской, в том числе ревматологической, помощи в Казахстане, изучение показателей заболеваемости и разработка регистра пациентов с системной красной волчанкой (СКВ).

Материал и методы. Проводился анализ руководящих документов по организации медицинской, в том числе ревматологической, помощи в республике и официальных статистических материалов Министерства здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК) за период с 2012 по 2017 г. Выполнен поиск статей для отбора индексов активности, повреждения органов, оценки качества жизни и программы терапии с целью создания регистра пациентов с СКВ.

Результаты и обсуждение. Представлены основные принципы оказания медицинской, в том числе ревматологической, помощи в республике. Приведены данные по вопросам обеспечения пациентов с СКВ лекарственными средствами на амбулаторном и стационарном этапе. Проведен анализ динамики заболеваемости СКВ населения Казахстана за период с 2012 по 2017 г. Число пациентов с СКВ составило 4448 человек (из них женщин — 3986), сравнительный анализ показателей за период с 2012 по 2017 г. продемонстрировал увеличение заболеваемости на 62,8%. Обосновываются цель и задачи регистра пациентов с СКВ.

Заключение. Анализ показателей заболеваемости свидетельствуют о сохранении значимости СКВ в республике. Отмечены прирост заболеваемости СКВ в период с 2012 по 2017 г., преобладание лиц женского пола (89,6%). Использование регистра пациентов с СКВ в клинической практике позволит улучшить диагностику заболевания на раннем этапе и предотвратить возможные осложнения.

Ключевые слова: системная красная волчанка; заболеваемость; динамика заболеваемости; регистр пациентов.

Контакты: Бакытшолпан Габдулхакимовна Исаева; sholpan_issa@mail.ru

Для ссылки: Исаева БГ, Сапарбаева ММ, Исаева СМ и др. Современное состояние проблемы системной красной волчанки в Казахстане. Современная ревматология. 2020;14(1):32–39. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-32-39

The current status of the problem with systemic lupus erythematosus in Kazakhstan
**Isayeva B.G.¹, Saparbayeva M.M.¹, Isayeva S.M.¹, Kulshymanova M.M.¹, Kaiyrgali Sh.M.¹,
Bizhanova M.P.¹, Nurgaliyev K.Zh.¹, Kosherbayeva L.¹, Kulymbetova B.A.²,
Rysbekova K.K.², Solovyev S.K.³, Aseeva E.A.³**

¹S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty; ²City Rheumatology Center, Almaty;

³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

¹94, Tole bi St., Almaty 005012, Kazakhstan; ²116, Aйтеке bi St., Almaty 050006, Kazakhstan;

³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to analyze the provision of medical, including rheumatology, care in Kazakhstan, to study the incidence of systemic lupus erythematosus (SLE), and to develop a registry of patients with this condition.

Material and methods. The investigators analyzed the guidelines for the organization of medical, including rheumatology, care in the republic and the official statistical materials of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan in the period 2012 to 2017. Articles were searched to select activity indices, organ damages and to assess the quality of life and treatment programs in order to create a registry of patients with SLE.

Results and discussion. The paper presents the basic principles of providing medical, including rheumatology, care in the republic. It gives data on the issues of providing SLE patients with medicines in outpatient and inpatient settings. It also analyzes trends in the incidence of SLE in the population of Kazakhstan in 2012 to 2017. There were 4,448 SLE patients, including 3,986 women; a comparative analysis of indicators demonstrated a 62.8% increase in the incidence of SLE from 2012 to 2017. The purpose and objectives of the registry of patients with SLE were substantiated.

Conclusion. An analysis of morbidity rates suggests that SLE remains to be significant in the republic. The incidence of SLE has been noted to increase in the period from 2012 to 2017; there is a female preponderance (89.6%). The application of the SLE registry in clinical practice will be able to improve the diagnosis of the disease in the early stage and to prevent possible complications.

Keywords: systemic lupus erythematosus; morbidity; morbidity trends; patient registry.

Contact: Bakytsholpan Gabdulkhakimovna Issayeva; sholpan_issa@mail.ru

For reverence: Isayeva BG, Saparbayeva MM, Isayeva SM, et al. The current status of the problem with systemic lupus erythematosus in Kazakhstan. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):32–39 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-32-39

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ), характеризующееся широким спектром клинических проявлений, непредсказуемым течением и поражением любых органов и систем [1]. СКВ рассматривают как одну из великих «масок» («маска» — заболевание, трудное для диагностики и лечения) [2].

Болезнь поражает в основном женщин, и ее начало приходится на репродуктивный возраст. Считают, что спровоцировать возникновение или обострение заболевания могут следующие факторы: пребывание на солнце, эмоциональный стресс, инфекции, некоторые лекарственные средства (ЛС), например сульфаниламиды, и оперативные вмешательства [3]. У больных СКВ часто наблюдается коморбидная патология, включая инфекции нижних дыхательных путей, сердечно-сосудистые, онкологические и другие заболевания [1, 4, 5]. В настоящее время смертность у пациентов с СКВ снижается, но выживаемость варьируется в зависимости от возрастного-половых особенностей, этнической принадлежности и социального статуса. Причинами смерти больных СКВ являются активация процесса и различные коморбидные состояния (инфекционные, сердечно-сосудистые, почечная недостаточность, поражение нервной системы, печени и др.). Смертность пациентов с СКВ от кардиальной патологии вдвое выше, чем в популяции, сопоставимой по возрасту и полу [4–9]. Такие факторы, как период времени от начала болезни до постановки диагноза >1 года, поражение почек, высокий уровень индекса активности и тяжелое поражение органов, могут быть предикторами смертности [8]. Пяти- и десятилетняя выживаемость пациентов с СКВ увеличилась с менее чем 50% в 50-х годах прошлого века до более чем 90% в 80-х годах [9].

Во многих странах были созданы регистры пациентов с СКВ, в рамках которых изучались клинические особенности, их связь с дебютом, расой, этнической принадлежностью, возрастом и полом [10–14]. Исследования позволили обнаружить взаимосвязь между поражением внутренних органов и проводимой терапией, оценить безопасность и эффективность последней [15–25].

Классификационные критерии СКВ были пересмотрены (2012, 2019), разработаны новые рекомендации по тактике ведения пациентов с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [22–24].

Одной из главных задач на сегодняшний день является внедрение в клиническую практику Республики Казахстан (РК) международных стандартов, комплексных программ диагностики и лечения СКВ. Для изучения современных аспектов диагностики, течения, терапии и мониторинга больных необходимо объединение ведущих ревматологических центров разных стран с целью создания межнационального евразийского регистра пациентов с СКВ. В рамках

этой работы был заключен договор между ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова [25], согласованы проект регистра, использование индексов активности и повреждения органов, а также оценка качества жизни и программы терапии [26–36]. Сравнительное изучение пациентов с СКВ, проживающих в Казахстане и в России, поможет выявить особенности течения заболевания в каждом регионе. Ведение регистра больных, ранняя диагностика, обнаружение необратимых органных повреждений при СКВ и характеристика клинического портрета больного являются конечной целью проекта. Для его выполнения необходимо оценить динамику заболеваемости СКВ, представленную в материалах официальной статистики.

Сведения о количестве больных, зарегистрированных в государственных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) по всем классам болезней и отдельным нозологиям в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), обобщаются в ежегодных официальных статистических сборниках «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения», а также в отчетах по обращаемости в лечебные учреждения (форма №12). Однако данные о заболеваемости, регистрируемые по обращаемости населения страны в ЛПУ, могут не совпадать с истинной распространенностью СКВ.

Цель исследования — анализ оказания медицинской, в том числе ревматологической, помощи в РК, изучение показателей заболеваемости и разработка регистра пациентов с СКВ.

Материал и методы. Проводился анализ руководящих документов по организации медицинской, в том числе ревматологической, помощи в республике и официальных статистических материалов МЗ РК за период с 2012 по 2017 г. [36–41]. Выполнен поиск статей для отбора индексов активности, повреждения органов, оценки качества жизни и программы терапии с целью создания регистра пациентов [26–35].

Результаты. Основными программными документами для организации ревматологической помощи в республике являются:

- Кодекс РК от 18 сентября 2009 г. «О здоровье народа и системе здравоохранения» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 25.11.2019 г.);

- Государственная программа развития здравоохранения РК «Денсаулык» на 2016–2019 г., разработанная согласно Указу Президента РК от 01.02.2010 г. №922 «О Стратегическом плане развития Республики Казахстан до 2020 г.», Послания Главы государства народу Казахстана от 11.11.2014 г. «Нурлыжол — путь в будущее», Национального плана «100 конкретных шагов по реализации пяти институциональных реформ», которая является логическим про-

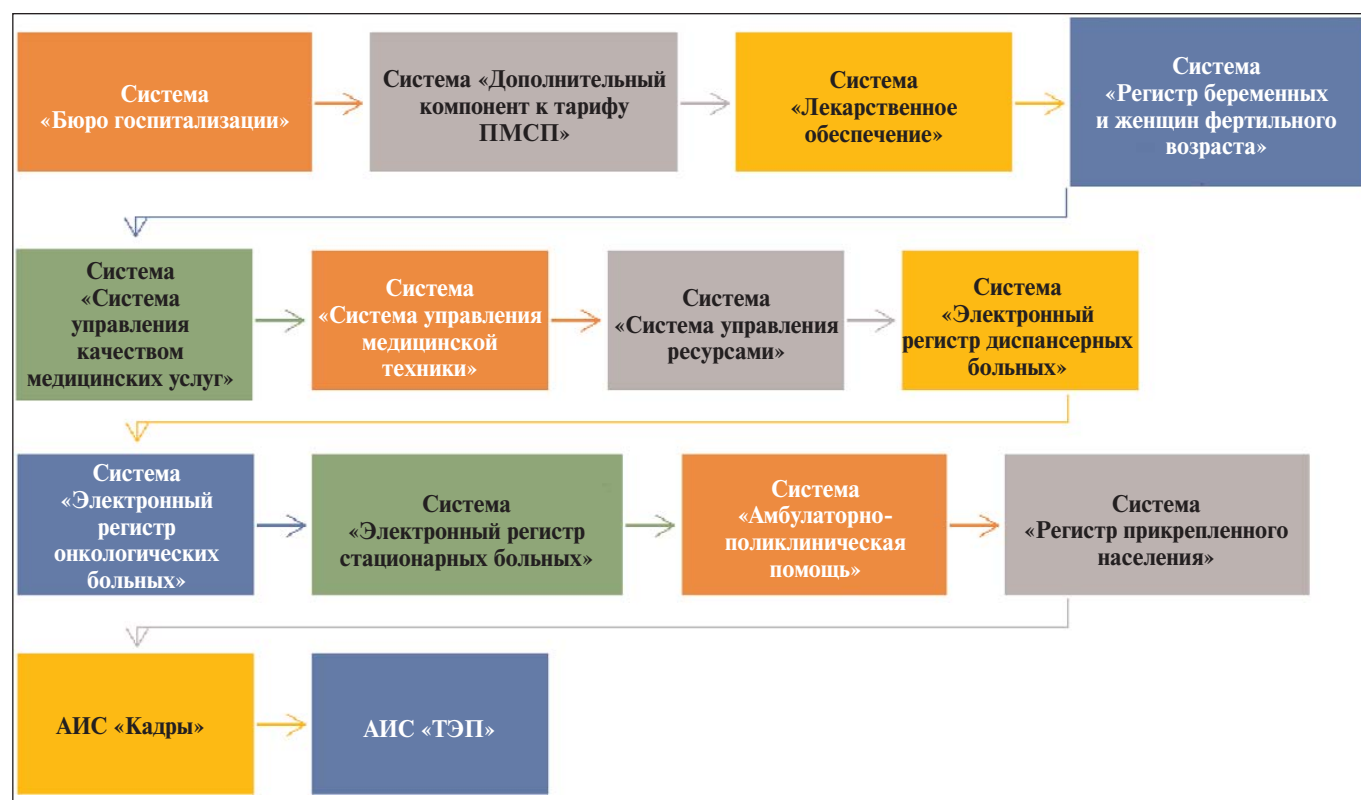


Рис. 1. Краткое описание информационной системы. ПМСП – первичная медико-санитарная помощь, АИС – автоматизированная информационная система, ТЭП – технико-экономические показатели

Fig. 1. A brief description of the information system. PHC – primary health care; AIS – automated information system, TEI – technical and economic indicators

должением предыдущих государственных программ реформирования и развития здравоохранения на 2005–2010 гг. и «Саламатты Казакстан» на 2011–2015 гг.;

- Государственная программа «Информационный Казахстан – 2020»;

- Приказ об утверждении Положения об организациях, оказывающих ревматологическую помощь в РК, №126 от 18.02.2016 г. [42–46].

Основной задачей Государственной программы «Саламатты Казакстан» стало внедрение новых механизмов управления финансовыми потоками в отрасли и достижение эффективности системы экономически выстроенными способами взаимоотношений субъектов здравоохранения. Катализатором этих механизмов стало внедрение Единой национальной системы здравоохранения (ЕНСЗ).

Основными принципами ЕНСЗ являются:

- обеспечение свободного выбора медицинской организации;
- прозрачность процесса оказания медицинских услуг;
- конкурентоспособность;
- оплата за конечный результат.

В настоящее время реализуются программы, представленные на рис. 1 [46].

В рамках платформы бюро госпитализации формируется единая централизованная информационная база данных на основе сведений о направлении пациентов на плановую и экстренную госпитализацию, отказов в госпитализации, вне зависимости от источника финансирования. Также разработаны и внедрены портал для автоматизации расчета

стоимости баллов системы индикаторов организаций ПМСП в разрезе каждого региона и определения на основе расчета суммы дополнительного компонента к тарифу ПМСП. Разработанные платформы позволяют проводить мониторинг процессов в первичном звене, таких как управление ЛС, ведение групп беременных и женщин фертильного возраста, формирование электронного регистра онкологических больных, сбор данных о случаях оказания стационарной и стационарозамещающей помощи и др.

В «Стратегии “Казахстан-2050”» заострено внимание на внедрении инновационных методов и технологий во всех сферах жизнедеятельности страны. Компьютеризация системы здравоохранения начата в рамках реализации Государственной программы «Саламатты Казакстан» на 2011–2015 гг. и Государственной программы «Информационный Казахстан – 2020».

Программа «Денсаулык» на 2016–2019 гг. направлена на обеспечение развития эффективной и устойчивой системы охраны здоровья граждан как основы социального благополучия и экономического процветания государства. Согласно Государственной программе «Денсаулык» на 2016–2019 гг., охват населения электронными паспортами здоровья к 2019 г. должен составить 30%. Приоритетной задачей службы общественного здравоохранения станет активизация, совместно с организациями здравоохранения различных уровней, мероприятий по профилактике и надзору за основными социально значимыми неинфекционными заболеваниями.

СКВ относится к социально значимым заболеваниям в РК [47]. На амбулаторном этапе пациенты с СКВ в рам-

Распространенность СКВ среди населения Казахстана (2012–2017)
The prevalence of SLE among the population of Kazakhstan (2012–2017)

Годы	Всего больных	На 100 тыс. соответствующего населения	В том числе с впервые установленным диагнозом	С впервые установленным диагнозом на 100 тыс. соответствующего населения
2012	2732	16,3	421	2,5
2013	2985	17,5	446	2,6
2014	2982	17,3	419	2,4
2015	3371	19,2	492	2,8
2016	3853	21,7	465	2,6
2017	4448	24,7	697	3,9

ках гарантированного приказом министра здравоохранения от 04.11.2011 г. №786 объема бесплатной медицинской помощи обеспечиваются препаратами метилпреднизолон и микофеноловая кислота. Клинико-затратная группа на стационарного пациента с СКВ составляет 1 780 000 тенге (462 \$).

По материалам официальной статистики МЗ РК проведен анализ динамики заболеваемости СКВ за период с 2012 по 2017 г. Представлены показатели болезненности, число больных с впервые установленным диагнозом, а также распространенность СКВ в РК (см. таблицу).

В 2012 г. было зарегистрировано 2732 больных СКВ, из них 2292 женщины, в 2017 г. – 4448 и 3986, прирост составил 62,8 и 73,9% соответственно. Преобладающее большинство больных СКВ – женщины (89,6%), что соответствует основным статистическим показателям по заболеваемости. С впервые установленным диагнозом СКВ в 2012 г. был 421 человек, из них женщин – 349, в 2017 г. – 697 и 610, что обусловило прирост в 65,5 и 74,8% соответственно (рис. 2).

Анализ показателей болезненности (общей заболеваемости) и заболеваемости СКВ в трех возрастных группах населения (детей, подростков и взрослых) выявил высокий прирост за изучаемый период лишь у взрослых (66,5%).

Уровень заболеваемости СКВ в Казахстане ниже, чем в других странах с преобладающим азиатским населением или в сравнении с азиатскими группами населения. Распространенность СКВ в 24 странах Азии варьировалась в пределах 30–50 на 100 тыс. населения [48, 49]. Однако в ряде из них она колебалась от 3,2 до 19,3 (Индия, Япония, Саудовская Аравия), но была ниже, чем в некоторых провинциях (например, 80 в Шанхае). В Великобритании в зонах с преобладающим азиатским населением заболеваемость СКВ составляла 46,7, среди всех рас – 27,7 на 100 тыс. населения (рис. 3).

Регистр пациентов с СКВ ведется в университетской клинике №2 и городском ревматологическом центре г. Алматы, он включает перечень вопросов по объективной оценке дебюта заболевания, наличию сопутствующей патологии, факторов риска неблагоприятных исходов, а также валидированные индексы активности и повреждения органов, показатели качества жизни пациентов и методы лечения с оценкой их результативности, возможной токсичности.

В рамках этой работы проводится изучение:

- демографических и социальных особенностей больных СКВ, факторов риска и коморбидных состояний;
- вариантов течения СКВ с использованием индексов активности СКВ SLEDAI-2K (Systemic Lupus Interational Collaborating Clinics), BILAG 2004;

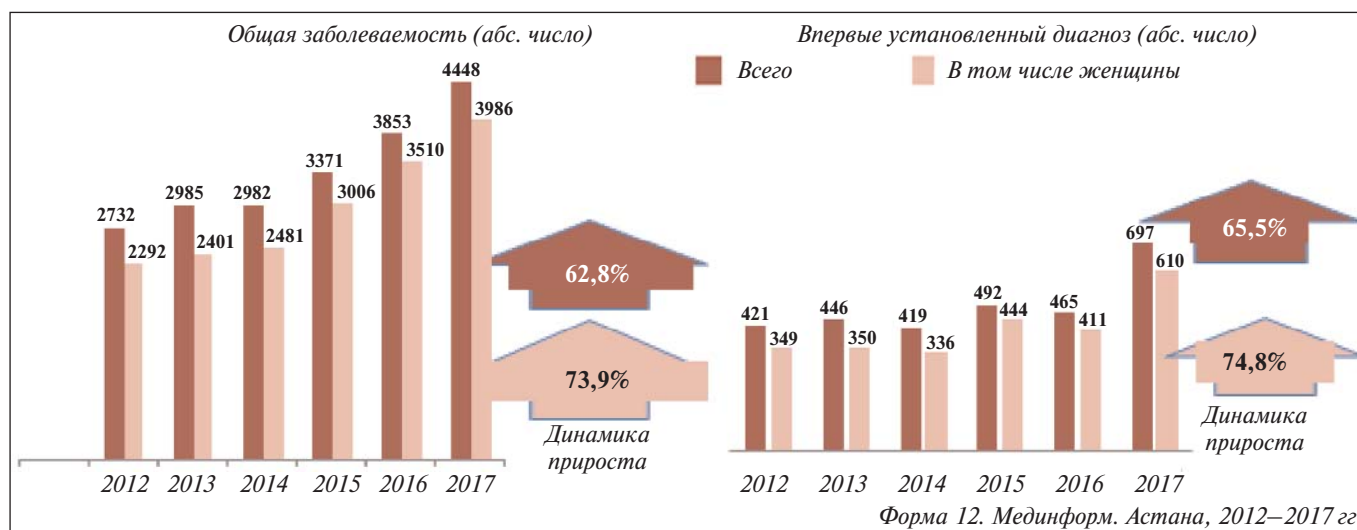


Рис. 2. Показатели заболеваемости СКВ населения Казахстана (2012–2017)
Fig. 2. Incidence rates of SLE in Kazakhstan (2012–2017)

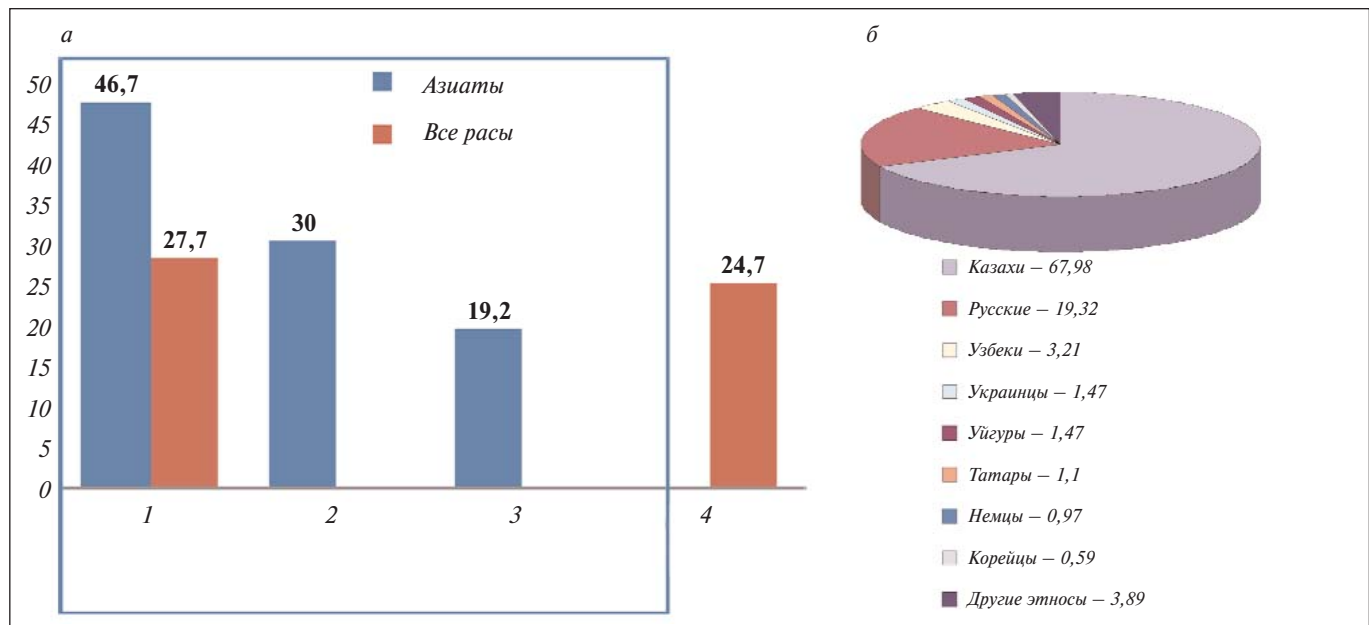


Рис. 3. Общая распространенность СКВ в разных странах (на 100 тыс. населения). а: 1 – Великобритания [48], 2 – Китай (COPCORD [2]), 3 – Япония [2], 4 – Казахстан (данные статистического отчета МЗ РК за 2017 г.); б – основные этносы Казахстана, % (по данным Национального статистического агентства, 2018)

Fig. 3. Overall prevalence of SLE in different countries (per 100,000 people). а: 1 – UK [48], 2 – China (COPCORD [2]), 3 – Japan [2], 4 – Kazakhstan (data from the statistical report of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan for 2017); б – the main ethnic groups of Kazakhstan, % (according to the National Statistic Agency, 2018)

– повреждений органов с использованием индекса повреждения SLICC/ACR (Systemic Lupus Interational Collaborating Clinics / American College of Rheumatology);

– клинико-иммунологических показателей у пациентов с СКВ;

– исходов СКВ в зависимости от дебюта, варианта течения, частоты и тяжести обострений и проводимой терапии;

– качества жизни больных и его связи с течением, активностью, терапией, индексом повреждения, шкалами усталости и депрессии. Используются опросники LupusQoL (Lupus Quality of life), SF-36, Facit, HADS.

Заключение. Анализ показателей заболеваемости свидетельствует о сохранении значимости СКВ в республике. Отмечены прирост заболеваемости СКВ с 2012 по 2017 г. (62,8%), преобладание лиц женского пола (89,6%). Сравнительный анализ показал более низкий уровень распространенности СКВ в РК, по сравнению с другими странами Азии, что, вероятно, связано с низкой выявляемостью заболевания. Использование регистра пациентов с СКВ в клинической практике позволит улучшить диагностику заболевания на раннем этапе и предотвратить возможные осложнения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. С. 113-36. [Nasonov EL, editor. *Rossyskiye klinicheskiye rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. P. 113-36 (In Russ.).]
2. Пайл К, Кеннеди Л. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход. Пер. с англ. Шостак НА. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 143-60. [Pyle K, Kennedy L. *Diagnostika i lechenie v revmatologii. Problemnuyu podkhod* [Diagnosis and treatment in rheumatology. The Problematic Approach]. Transl. from English under the editorship of Shostak NA. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. P. 143-60 (In Russ.).]
3. Клиппель ДХ, Стоуна ДХ, Кроффорд ЛДЖ, Уайт ПХ, редакторы. Ревматические заболевания. В 3 т. Т. III. Заболевания мягких тканей: Руководство. Пер. с англ. под ред. Насонова ЕЛ, Насоновой ВА, Олюнина ЮА. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 21-84. [Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. *Revmaticheskie zabolevaniya. V 3 t. T. III. Zabolevaniya myagkikh tkaney: Rukovodstvo* [Rheumatic diseases. In 3 vol. Vol. III. Soft Tissue Disease: A Guide]. Transl. from the English under the editorship of Nasonov EL, Nasonova VA, Olyunin YuA. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. P. 21-84 (In Russ.).]
4. Bengtsson AA, Rönnblom L. Systemic Lupus erythematosus: still a challenge for physicians. *Intern Med.* 2017 Jan;281(1): 52-64. doi: 10.1111/joim.12529
5. Sacks JJ, Helmick CG, Langmaid G, Sniezek JE. Trends in deaths from systemic lupus erythematosus — United States, 1979–1998. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2002;51(17):371-4.
6. Bernatsky S, Clarke A, Gladman DD, et al. Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(12):835-9. doi: 10.1177/0961203306073133
7. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Compressed Mortality File 1999–2016 on CDC WONDER Online Database. Available at: <http://wonder.cdc.gov/cmef-icd10.html> (accessed June 1, 2018).
8. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizabal I, Canas CA, Tobon GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Dec;14(12):1043-53. doi: 10.1080/1744666X.2018.1538789

9. Yen EY, Shaheen M, Woo JMP, et al. Lupus mortality rates remain high, despite improving trends. *Ann Intern Med.* 2017; 167(11):777-85. doi: 10.7326/M17-0102
10. Watson P, Brennan A, Birch H, et al. An integrated extrapolation of long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: analysis and simulation of the Hopkins lupus cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Apr; 54(4):623-32. doi: 10.1093/rheumatology/keu375
11. Albrecht K, Huscher D, Richter J, et al. Changes in referral, treatment and outcomes in patients with systemic lupus erythematosus in Germany in the 1990s and the 2000s. *Lupus Sci Med.* 2014;1:e000059. doi: 10.1136/lupus-2014-000059
12. Yee CS, Su L, Toescu V, et al. Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology (Oxford).* 2015 May;54(5): 836-43. doi: 10.1093/rheumatology/keu412
13. Lerang K, Gilboe IM, Steinar Thelle D, Gran JT. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Lupus.* 2014 Dec; 23(14):1546-52. doi: 10.1177/0961203314551083
14. Fernandez-Nebro A, Rua-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, et al. Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus. A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jul;94(29):e1183. doi: 10.1097/MD.0000000000001183
15. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun; 73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
16. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9-16. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
17. [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Treat-to-target SLE recommendations from the international task force and russian experts' commentaries. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(1):9-16. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16 (In Russ.)].
18. Shamliyan TA, Dospinescu P. Additional Improvements in Clinical Response From Adjuvant Biologic Response Modifiers in Adults With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus Despite Immunosuppressive Agents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther.* 2017 Jul;39(7):1479-506.e45. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.359
19. Tesar V, Hruskova Z. Belimumab in the management of systemic lupus erythematosus — an update. *Expert Opin Biol Ther.* 2017 Jul;17(7):901-8. doi: 10.1080/14712598.2017.1324846
20. Guerreiro CS, Isenberg DA. Belimumab in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence-to-date and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017 Mar;9(3):75-85. doi: 10.1177/1759720X17690474
21. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):31-7. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37
22. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):31-7. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37 (In Russ.)].
23. Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):302-9. doi: 10.14412/1995-4484-2018-302-309
24. [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficiency of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018; 56(3):302-9. doi: 10.14412/1995-4484-2018-302-309 (In Russ.)].
25. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul;69(7):1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200
26. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;0:1151-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
27. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:736-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
28. Асеева ЕА, Соловьев СК, Ключкина НГ и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (ПЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016; 54(4):404-11. doi: 10.14412/1995-4484-2016-404-411
29. [Aseeva EA, Solovyev SK, Klyukvina NG, et al. Irreversible organ damages in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(4):404-11. doi: 10.14412/1995-4484-2016-404-411 (In Russ.)].
30. Petri M, Orbai M, Alarcon G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Classification Criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8): 2677-86. doi: 10.1002/art.34473
31. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(5): 809-13. doi: 10.1002/art.1780400506
32. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288-91.
33. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol.* 2000;27(2):373-6.
34. Rahman A, Gladman DD, Isenberg DA, et al. Early damage as measured by the SLICC/ACR Damage Index is a predictor of mortality in SLE. *Lupus.* 2001;10:93-6. doi: 10.1191/096120301670679959
35. McElhone K, Abbott J, Gray J, et al. Patient perspective of systemic lupus erythematosus in relation to health-related quality of life concepts: a qualitative study. *Lupus.* 2010; 19:1640-7. doi: 10.1177/0961203310378668
36. McElhone K, Abbott J, Shelmardine J, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):972-9. doi: 10.1002/art.22881
37. Абишева СТ, Сарманова АА. Вопросы качества жизни в комплексном обследовании пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):445-50. doi: 10.14412/1995-4484-2014-445-450
38. [Abisheva ST, Sarmanova AA. Quality-of-life issues in the comprehensive examination of patients with systemic lupus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):445-50. doi: 10.14412/1995-4484-2014-445-450 (In Russ.)].
39. Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации. Анкета оценки качества жизни SF-36 v.1tm. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 710-25. [Nasonov EL, editor. *Klinicheskiye rekomendatsii. Revmatologiya* [Rheumatology: clinical recommendations. Quality of life of

- patients SF-36 v.1tm]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 710-25 (In Russ.).
35. Асеева ЕА, Воробьева ЛД, Соловьев СК и др. Психометрические свойства русскоязычной версии специфического опросника LupusQol для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(2):164-72. doi: 10.14412/1995-4484-2018-164-172
- [Aseeva EA, Vorobyeva LD, Soloviyev SK, et al. The psychometric properties of a Russian version of the disease-specific LupusQol questionnaire assessing the health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(2):164-72. doi: 10.14412/1995-4484-2018-164-172 (In Russ.).]
36. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2012 году: Стат. сб. Астана; 2013. С. 27-85. Доступно по ссылке: [http://www.enbek.gov.kz/sites/default/files/2012](http://www.enbek.gov.kz/sites/default/files/2012[Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsiy zdravookhraneniya v 2012 godu: Stat. sb. [The health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of health organizations in 2012. Statistical compilation]. Astana; 2013. P. 27-85. Available from: <a href=) (In Russ.).]
37. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2013 году: Стат. сб. Астана; 2014. С. 35-9. Доступно по ссылке: [http://www.enbek.gov.kz/sites/default/files/2014](http://www.enbek.gov.kz/sites/default/files/2014[Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsiy zdravookhraneniya v 2013 godu: Stat. sb. [The health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of health organizations in 2013. Statistical compilation]. Astana; 2014. P. 35-9. Available from: <a href=) (In Russ.).]
38. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2014 году: Стат. сб. Астана; 2015. С. 35-9. Доступно по ссылке: [http://www.mz.gov.kz/sites/default/files/pages/sbornik_2014](http://www.mz.gov.kz/sites/default/files/pages/sbornik_2014[Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsiy zdravookhraneniya v 2014 godu: Stat. sb. [Population health of the Republic of Kazakhstan and the activities of health organizations in 2014. Statistical compilation]. Astana; 2015. P. 35-9. Available from: <a href=) (In Russ.).]
39. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2015 году: Стат. сб. Астана; 2016. С. 35-42. Доступно по ссылке: [http://www.mz.gov.kz/sites/default/files/pages/sbornik_za_2015_dlya_razmeshcheniya_na_sayte](http://www.mz.gov.kz/sites/default/files/pages/sbornik_za_2015_dlya_razmeshcheniya_na_sayte[Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsiy zdravookhraneniya v 2015 godu: Stat. sb. [The health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of health organizations in 2015. Statistical compilation Astana; 2016. P. 35-42. Available from: <a href=) (In Russ.).]
40. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2016 году: Стат. сб. Астана; 2017. С. 35-9. Доступно по ссылке: [http://www.mz.gov.kz/sites/default/files/pages/sbornik_2017](http://www.mz.gov.kz/sites/default/files/pages/sbornik_2017[Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsiy zdravookhraneniya v 2016 godu: Stat. sb. [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of health organizations in 2016. Statistical compilation]. Astana; 2017. P. 35-9. Available from: <a href=) (In Russ.).]
41. Medstat. Форма 12 годовая. Отчет о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания медицинской организации и контингента больных, состоящих под диспансерным наблюдением. Алматы, 2012–2017 гг. Доступно по ссылке: <http://www.medinfo.kz>
- [Form 12. Report on the number of diseases registered in the service area of the medical organization and contingents of patients under medical supervision. 2012–2016. Available from: <http://www.medinfo.kz> (In Russ.).]
42. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық на 2016–2019 г.» принята Указом Президента Республики Казахстан от 15 января 2016 №176. [Decree of the President of the Republic of Kazakhstan. On approval of the State program for the development of health care of the Republic of Kazakhstan «Salamatty Kazakhstan» for 2016–2019 (with amendments and additions as of 15.01.2016) (In Russ.).]
43. Указ Президента Республики Казахстан. Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011–2015 годы. [Decree of the President of the Republic of Kazakhstan. On approval of the State program for the development of health care of the Republic of Kazakhstan «Salamatty Kazakhstan» for 2011–2015].
44. Государственная программа «Информационный Казахстан – 2020», утвержденная Указом Президента Республики Казахстан от 8 января 2013 г. №464. [The state program «Information Kazakhstan – 2020» approved by Decree of the President of the Republic of Kazakhstan dated January 8, 2013 No. 464 (In Russ.).]
45. Об утверждении Стандарта организации ревматологической помощи в Республике Казахстан. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 18 февраля 2016 года № 126. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 15 марта 2016 года № 13474. [On approval of the Standard for the organization of rheumatological care in the Republic of Kazakhstan. Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated February 18, 2016 No. 126. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on March 15, 2016 No. 13474 (In Russ.).]
46. Краткое описание информационной системы. Доступно по ссылке: <https://ezdrav.kz/index.php/ru/forusers/sistemy-kratkoe-opisanie.htm>
- [A brief description of the information system. Available from: <https://ezdrav.kz/index.php/ru/forusers/sistemy-kratkoe-opisanie.htm> (In Russ.).]
47. Приказ МЗСР РК №367 от 21 мая 2015 года «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и заболеваний, представляющих опасность для окружающих» Доступно по ссылке: <http://adilet.zan.kz/rus/origins/V1500011512>
- [The order of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan No. 367 of May 21, 2015 «On approval of the list of socially significant diseases and diseases that are dangerous to others». Available at: <http://adilet.zan.kz/rus/origins/V1500011512> (In Russ.).]
48. Jonson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum*. 1995 Apr;38(4):551-8. doi: 10.1002/art.1780380415
49. Osio-Salido E, Manapat-Reyes H. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. *Lupus*. 2010 Oct;19(12):1365-73. doi: 10.1177/0961203310374305

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.12.2019/14.01.2020/28.01.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

Исследование выполняется по грантовому финансированию МОН РК по приоритетному направлению «Наука о жизни и здоровье», проекту AP05134328 «Разработка национального регистра, определение характерного профиля пациента с системной красной волчанкой и внедрение персонализированной терапии» (2018–2020).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

The investigation is being conducted under grant financing by the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan in the priority area «Life and Health Science», Project AR05134328 «Development of a national registry, determination of the characteristic profile of a patient with systemic lupus erythematosus and the introduction of personalized therapy» (2018–2020).

Исаева Б.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>,
Сапарбаева М.М. <https://orcid.org/0000-0002-6105-7559>,
Исаева С.М. <https://orcid.org/0000-0002-0020-8464>
Кулшыманова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-7191-7866>,
Кайыргали Ш.М. <https://orcid.org/0000-0002-4400-2636>,
Нурғалиев К.Ж. <https://orcid.org/0000-0003-0820-3809>
Кошербаева Л. <https://orcid.org/0000-0002-0598-4518>
Кулымбетова Б.А. <https://orcid.org/0000-0001-8603-636X>
Рысбекова К.К. <https://orcid.org/0000-0001-6584-0500>
Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>
Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Данные проспективного исследования особенностей системной красной волчанки у пациентов Кыргызстана (Евразийский регистр РЕНЕССАНС)

Койлубаева Г.М.¹, Асеева Е.А.², Соловьев С.К.², Каримова Э.Р.¹, Никишина Н.Ю.²,
Джузенова Ф.С.¹, Лиля А.М.^{2,3}, Насонов Е.Л.^{2,4}, Джишамбаев Э.Ж.¹

¹Национальный Центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова, Бишкек;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; ²115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А;

³125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — изучение и анализ клинико-лабораторных проявлений, течения и исхода системной красной волчанки (СКВ) у пациентов, проживающих в Кыргызстане.

Пациенты и методы. В проспективное исследование включены 150 пациентов киргизской когорты (КК) с СКВ, молодого возраста (медиана возраста — 34 [26; 44] года, длительности заболевания — 3,0 [0,7; 10] года). Все клинико-лабораторные и инструментальные данные больных, показатели качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), и схемы терапии регистрировались в международной исследовательской базе — British Lupus Integrated Prospective System (BLIPS). Активность СКВ оценивалась по индексу SLEDAI-2K. В конце наблюдения оценивались: число обострений СКВ по индексу SELENA Flare Index (SFI); наступление ремиссии (полной или медикаментозной); число летальных исходов; развитие необратимых органических повреждений (НОП) по индексу повреждения (ИП).

Результаты и обсуждение. При первичном обращении в КК преобладали пациенты с высокой ($n=61$; 40,66%) и очень высокой ($n=40$; 26,67%) активностью заболевания. У большинства ($n=60$; 40%) наблюдался подострый вариант течения болезни. Во время первого визита наиболее частыми проявлениями СКВ были поражение кожи ($n=99$; 72,67%), серозных оболочек ($n=91$; 60,67%) и волчаночный нефрит (ВН; $n=79$; 52,67%). НОП выявлены у 15,33% больных, у 84,67% они отсутствовали. НОП чаще (в 43,48% случаев) были обусловлены приемом глюкокортикоидов (ГК). Однако терапия ГК не была предиктором органических повреждений (относительный риск 0,91; $p>0,05$). В КК значимыми предикторами неблагоприятного исхода явились старший возраст пациентов в дебюте болезни, высокая активность, острое течение и частые обострения СКВ.

Заключение. Пациенты КК отличались наличием высокой и очень высокой клинико-лабораторной активности (40,6 и 26,6% соответственно), преимущественно острого и подострого вариантов течения СКВ (32 и 40% соответственно), выраженными иммунологическими нарушениями. Среди клинических проявлений СКВ у них преобладало поражение кожи (73%), серозных оболочек (61%) и почек (53%). НОП на момент включения выявлены у 15,33% больных. Чаще они были представлены изменениями, обусловленными приемом ГК. Однако проводимая терапия ГК в КК больных не была предиктором органических повреждений. Значимыми предикторами неблагоприятного исхода у наших пациентов являлись старший возраст пациентов в дебюте болезни, высокая активность, острое течение и частые обострения СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; киргизская когорта; активность; необратимые органические повреждения; обострение; исход.

Контакты: Гулазик Маликовна Койлубаева; makmal@rambler.ru

Для ссылки: Койлубаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК и др. Данные проспективного исследования особенностей системной красной волчанки у пациентов Кыргызстана (Евразийский регистр РЕНЕССАНС). Современная ревматология. 2020;14(1):40–48.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-40-48

Data from a prospective study of the features of systemic lupus erythematosus in patients of Kyrgyzstan (Eurasian RENAISSANCE Register)

Koilubaeva G.M.¹, Aseeva E.A.², Solovyev S.K.², Karimova E.R.¹, Nikishina N.Yu.²,
Dzhuzenova F.S.¹, Lila A.M.^{2,3}, Nasonov E.L.^{2,4}, Dzhashambaev E.Zh.¹

¹Academician M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Department of Internal

and Occupational Diseases and Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Objective: to study and analyze the clinical and laboratory manifestations, course, and outcome of systemic lupus erythematosus (SLE) in patients living in Kyrgyzstan.

Patients and methods. The prospective study included 150 young patients aged 34 [26, 44] years in a Kyrgyz cohort (KC) with SLE, the disease of which was 3.0 [0.7; 10] years. All clinical, laboratory, and instrumental data of patients, health-related quality of life (HRQOL) indicators, and treatment regimens were recorded in the international research base, such as British Lupus Integrated Prospective System (BLIPS). SLE activity was assessed using the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K). At the end of the observation, the investigators assessed the following indicators: the number of exacerbations of SLE by the SELENA Flare Index (SFI); the onset of complete or drug-induced remission; the number of deaths; and the development of irreversible organ damages (IOD) according to the damage index (DI).

Results and discussion. When seeing the physician for the first time, the KC included more patients with high ($n=61$ (40.66%)) and very high ($n=40$ (26.67%)) disease activity. Most ($n=60$ (40%)) patients were observed to have a subacute type of the course of the disease. At the first visit, the most common manifestations of SLE were damages to the skin ($n=99$ (72.67%)), serous membranes ($n=91$ (60.67%)), and lupus nephritis ($n=79$ (52.67%)). IODs were identified in 15.33% of the patients and were absent in 84.67%. IODs were more often due to the administration of glucocorticoids (GCs) in 43.48% of cases. However, GC therapy was not a predictor of organ damages (relative risk, 0.91; $p>0.05$). In the KC, the significant predictors of adverse outcomes were old-age onset SLE and its high activity, acute course, and frequent exacerbations.

Conclusion. The KC patients had high and very high clinical and laboratory activities (40.6 and 26.6%, respectively), mainly those of acute and subacute SLE (32 and 40%, respectively), obvious immunological disorders. There was a preponderance of damages to the skin (73%), serous membranes (61%), and kidney (53%) among the clinical manifestations of SLE. IODs were found in 15.33% of patients at their study inclusion. These were more frequently represented by GC-induced changes. However, the ongoing GC therapy in the KC patients was not a predictor of organ damages. The significant predictors of an adverse outcome in our patients were old-age onset SLE and its high activity, acute course, and frequent exacerbations.

Keywords: systemic lupus erythematosus; Kyrgyz cohort; activity; irreversible organ damages; exacerbation; outcome.

Contact: Gulazik Malikovna Koilubaeva; makmal@rambler.ru

For reference: Koilubaeva GM, Aseeva EA, Solovyev SK, et al. Data from a prospective study of the features of systemic lupus erythematosus in patients of Kyrgyzstan (Eurasian RENAISSANCE Register). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):40–48 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-40-48

Системная красная волчанка (СКВ) по-прежнему остается одним из самых загадочных и непредсказуемых заболеваний XXI в.

Известно, что на течение, исходы и частоту развития необратимых органных повреждений (НОП) при СКВ могут влиять этнические и демографические особенности пациентов. У разных этнических групп различия клинических проявлений, степени активности, выраженности НОП не только формируют особенности или субтип СКВ, но и могут повлиять на уровень выживаемости и смертности, которая значительно выше, чем в популяции [1, 2].

В последние годы с целью сравнительного изучения течения, исхода и программ терапии больных СКВ разных этнических популяций создаются международные регистры, которые были активными в Северной и Южной Америке, а также в Европе еще в 70-х годах прошлого столетия [3]. Данные, полученные из этих регистров, имеют большое значение для клинической практики, разработки и проведения фундаментальных научных исследований, позволяющих охарактеризовать субтипы болезни, причины НОП, оптимизировать методы ранней диагностики и прогнозирования исходов СКВ [4–7]. В связи с этим в 2012 г. был создан Межнациональный регистр пациентов с СКВ, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС), в котором участвуют ведущие ревматологические центры Российской Федерации (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, кафедра ревматологии Тихоокеанского государственного медицинского университета), Казахстана (кафедра ревматологии Казахского националь-

ного медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова) и Кыргызстана (Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова). В статье представлены данные проспективного исследования особенностей СКВ у пациентов Кыргызстана

Цель исследования — изучение и анализ клинико-лабораторных проявлений, течения и исхода СКВ у пациентов, проживающих в Кыргызстане.

Пациенты и методы. В проспективное исследование включено 150 пациентов киргизской когорты (КК) с СКВ, достоверной согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1997 г. [8] и Международной организации сотрудничества клиник СКВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics — SLICC) 2012 г. [9], госпитализированных в клинику Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова (НЦКТ) с января 2012 г. по декабрь 2018 г. Пациенты наблюдались от 1 года до 3 лет.

Все клинико-лабораторные и инструментальные данные, показатели качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), и схемы терапии регистрировались в международной исследовательской базе — British Lupus Integrated Prospective System (BLIPS).

Вариант дебюта заболевания верифицировался по В.А. Насоновой (1972): острый, подострый или хронический.

Активность СКВ оценивалась по индексу SLEDAI-2K (0 — нет активности, 1–5 — низкая, 6–10 — средняя, 11–19 — высокая, >20 баллов — очень высокая активность) [10].

В конце наблюдения оценивали: число обострений СКВ по индексу SELENA Flare Index (SFI) как легкое, умеренное и тяжелое; наступление ремиссии (полной или медикаментозной); число летальных исходов; развитие НП по индексу повреждения (ИП), разработанному SLICC. Отсутствие повреждений оценивалось как 0, низкий ИП – 1, средний – от 2 до 4, высокий – более 4 баллов [11].

Ремиссия СКВ определялась как *медикаментозная* при отсутствии клинико-иммунологической активности (индекс SLEDAI-2K – 0 баллов) на фоне приема гидроксихлорохина (ГХ) от 200 до 400 мг/сут и/или глюкокортикоидов (ГК) ≤ 5 мг/сут в пересчете на преднизолон (ПЗ) ≥ 6 мес, как *полная* – при отсутствии клинико-иммунологической активности (индекс SLEDAI-2K – 0 баллов) и необходимости применения ГК и иммунодепрессантов от 6 мес до 5 лет.

Всем больным проводилось общепринятое клиническое и лабораторное обследование. Обязательные инструментальные исследования включали проведение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) с визуализацией перикарда, клапанного аппарата сердца, систолического артериального давления. Адгезивный перикардит диагностировался в виде эконегативного пространства за задней стенкой левого желудочка (ЗСЛЖ) от 1 до 5 мм в систолу и в диастолу, а экссудативный перикардит – при выявлении эконегативного пространства > 5 мм в диастолу за ЗСЛЖ. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) верифицировалась по результатам ЭхоКГ-исследования, если систолическое давление в легочной артерии превышало 30 мм рт. ст.

В качестве скринингового иммунологического исследования использовались линейный иммунологический анализ (иммуноблот) «ЛИА-Мах 17» с определением антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), Sm-антигену с полипептидом D1 и непрямая иммунофлюоресценция (НИФ) антиядерных антител к различным компонентам ядра на клеточной линии Нер-2 с высоким разведением сыворотки крови пациентов с титром $> 1:160$. С целью оценки иммунологической активности заболевания определялись анти-дсДНК методом иммуноферментного анализа (ИФА) и содержание С3-, С4- компонентов комплемента методом иммунонефелометрического анализа. В качестве лабораторных признаков антифосфолипидного синдрома (АФС) учитывалось наличие волчаночного антикоагулянта (ВА), ложноположительной реакции Вассермана (ЛПРВ), повышение уровней антител к кардиолипину (аКЛ) IgG-, IgM-изотипов и антител к $\beta 2$ -гликопротеину I (анти- $\beta 2$ ГП I) IgG-, IgM-изотипов (ИФА).

С целью оценки нейropsychических проявлений СКВ использовались классификационные критерии ACR 1999 г. [12]. Нейropsychические нарушения диагностировались при клиническом осмотре психотерапевтом с использованием классификации психических расстройств и нарушения поведения по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

В КК больных в связи с отсутствием в республике возможности гистологического исследования почек с определением морфологического типа волчаночного нефрита (ВН) была использована клиническая классификация вариантов ВН по И.Е. Тареевой: быстро прогрессирующий ВН (БПВН), нефрит с нефротическим синдромом, активный ВН с выраженным мочевым синдромом, латентный ВН (нефрит с минимальным мочевым синдромом) [13]. Для выявления степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и выраженности протеинурии применялась классификация хронической болезни почек (ХБП) по KDIGO (2013), согласно которой выделяют 6 стадий ХБП [14]. Градации СКФ рассчитывались в миллиметрах в минуту на $1,73 \text{ м}^2$: С1 (> 90 мл/мин) – нормальная, С2 (60–89 мл/мин) – незначительно сниженная, С3а (45–59 мл/мин) – умеренно сниженная, С3б (30–44 мл/мин) – существенно сниженная, С4 (15–29 мл/мин) – резко сниженная, С5 (< 15 мл/мин) – терминальная почечная недостаточность. Оценка содержания белка в суточном анализе мочи проводилась по следующим критериям: А1 (< 150 мг/сут) – норма или незначительная протеинурия, А2 (150–300 мг/сут) – значительная, А3 (> 500 мг/сут) – высокая и очень высокая протеинурия.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 23 (IBM, США). Вид распределения количественных переменных анализировался с помощью критерия нормальности Лилефорса. Переменные с параметрическим распределением представлены в виде $M \pm SD$. Переменные с непараметрическим распределением – в виде медианы с интерквартильным разбросом [25-й; 75%-й перцентили]. Сравнение независимых групп осуществлялось с помощью критериев Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова, а зависимых – методом Краскела–Уоллиса. Для определения влияния показателей на исход использовался метод множественной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического Z-критерия. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. В КК преобладали пациенты женского пола (144 из 150), молодого возраста (34 [26; 44] года), со средним и средним специальным образованием ($n=108$), киргизской национальности ($n=134$; табл. 1).

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов ($n=150$), n (%)
Table 1. Demographic characteristics of patients ($n=150$), n (%)

Показатель	Значение
Расовая принадлежность, киргизы/азиаты/европеоиды	134 (89,33) / 12 (8) / 4 (2,67)
Пол: женщины/мужчины	144 (96) / 6 (4)
Социальный статус:	
образование, высшее/среднее специальное/среднее	42 (28) / 20 (1,33) / 88 (58,67)
инвалидность:	54 (35)
не работающие / работающие	42 (77,78) / 12 (22,22)
больные без инвалидности	96 (64)
не работающие / работающие	70 (72,92) / 26 (27,08)
Семейное положение, наличие семьи / отсутствие семьи / разведен(а) / вдова (вдовец)	110 (73,33) / 31 (20,67) / 7 (4,67) / 2 (1,33)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов при первичном обследовании
Table 2. Clinical characteristics of patients at primary examination

Параметры	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	34 [26; 44]
Время от появления первых признаков СКВ до верификации диагноза, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,3; 2,5]
Длительность СКВ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,0 [0,7; 10]
Варианты течения СКВ, n (%):	
острое	48 (32)
подострое	60 (40)
хроническое	42 (28)
Активность СКВ по индексу SLEDAI-2K (баллы) во время первого визита, n (%):	
ремиссия (0)	3 (2)
низкая (1–5)	15 (10)
умеренная (6–10)	31 (20,67)
высокая (11–19)	61 (40,66)
очень высокая (≥ 20)	40 (26,67)

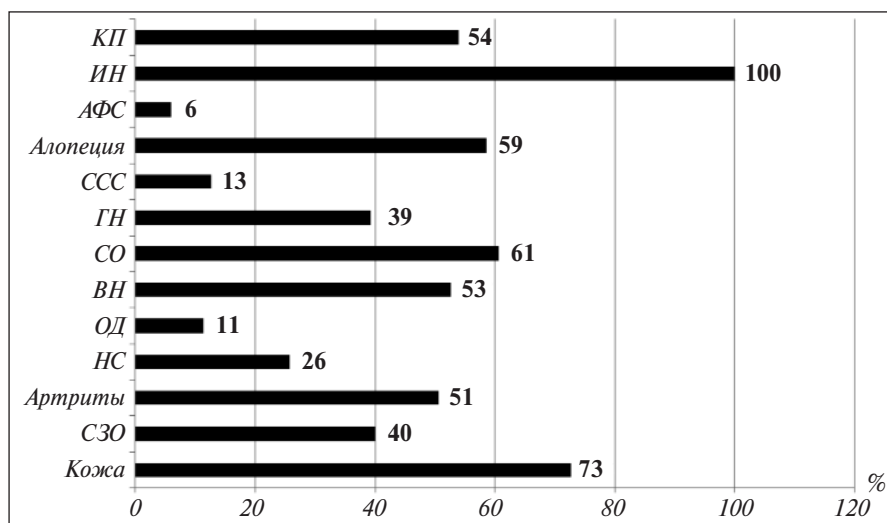


Рис. 1. Частота клинических проявлений у пациентов КК (n=150), %. КП – конституциональные проявления, ИН – иммунологические нарушения, ССС – сердечно-сосудистая система, ГН – гематологические нарушения, СО – серозные оболочки, ОД – органы дыхания, НС – нервная система, СЗО – слизистые оболочки

Fig. 1. The frequency of clinical manifestations in KC patients (n=150), %. CM – constitutional manifestations; ID – immunological disorders; CVS – cardiovascular system; HD – hematological disorders; SM – serous membranes, RD – respiratory organs, NS – nervous system, MM – mucous membranes

Сроки от дебюта СКВ до верификации диагноза в КК колебались от 3 мес до 2,5 года, длительность заболевания к моменту первого визита – от 7 мес до 10 лет, длительность наблюдения – от 1 года до 3 лет (табл. 2).

На момент включения 54 (35%) из 150 пациентов КК были нетрудоспособны, у большинства была высокая (n=61; 40,66%) и очень высокая (n=40; 26,67%) активность заболевания. При первичной госпитализации медикаментозная клиничко-иммунологическая ремиссия была лишь у 3 (2%) пациентов. У 60 (40%) больных наблюдался подострый, у 48 (32%) – острый, у 42 (28%) – хронический вариант течения болезни.

Во время первого визита у 79 (53%) пациентов выявлялся ВН, у 99 (73%) – поражение кожи, у 91 (61%) – серозных обо-

лочек, у 88 (59%) – алопеция. У 81 больного (54%) эти изменения сопровождались конституциональными нарушениями, которые в 72 случаях (89%) были представлены фебрильной лихорадкой (рис. 1). Неэрозивный артрит определялся у 76 (51%) больных, чаще всего вовлекались лучезапястные суставы и мелкие суставы кистей (n=42; 55%). У 91 (61%) из 150 пациентов выявлено поражение серозных оболочек, нередко встречался перикардит – у 69 (76%) из 91, чаще адгезивный – у 49 (71%) из 69, реже экссудативный – у 20 (29%) из 69. Поражение почек наблюдалось у половины больных – 79 (53%) из 150, у 49 (62%) из них – в виде активного ВН.

Нервная система была поражена у четверти киргизских пациентов – у 39 (26%) из 150, в половине случаев (n=18; 54%) отмечалось вовлечение центральной (ЦНС), несколько реже – периферической (ПНС) (n=15; 45%) нервной системы. Поражение ЦНС в основном характеризовалось диффузными нейропсихическими проявлениями СКВ в виде психоза со зрительными и слуховыми галлюцинациями, которые отмечались у 9 (50%) больных. Гематологические нарушения (ГН) наблюдались у 59 (39,33%) киргизских пациентов. Чаще выявлялась лимфопения – у 40 (67,81%) пациентов из 59, с колебанием числа лимфоцитов в периферической крови от $0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ до $0,98 \cdot 10^9/\text{л}$ (в среднем $0,72 \pm 0,17 \cdot 10^9/\text{л}$).

Поражение органов дыхания встречалось у 17 (11,33%) киргизских пациентов, у 6 (35,92%) из них диагностирован острый волчаночный пневмонит, с непродуктивным кашлем, выраженной гипоксемией, одышкой, в половине случаев – с признаками тяжелой дыхательной недостаточности (n=3). У 11 больных обнаружена

ЛАГ, с повышением систолического давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ на 50 мм рт. ст. и более (в среднем до $71,09 \pm 14,54$ мм рт. ст. – от 55 до 94 мм. рт. ст.). У 6 (54,54%) из 11 больных наблюдалась вторичная ЛАГ: у троих – на фоне волчаночного пневмонита и у троих – интерстициального поражения легких.

Частота поражения ССС была незначительной, оно выявлено всего у 19 (12,67%) киргизских пациентов. Чаще всего выявлялся диффузный миокардит (n=11), у 8 больных – со снижением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), у 2 – с развитием желудочковой экстрасистолии высоких градаций (Lown III и IVA степени). В одном случае, у молодой пациентки (17 лет), наблюдались признаки коронарита с типичной ангинозной болью и субэндокардиаль-

Таблица 3. Иммунологические нарушения у пациентов

КК (n=150), n (%)

Table 3. Immunological disorders in KC patients (n=150), n (%)

Иммунологические показатели	Значение
Повышение уровня анти-дсДНК (ИФА)	135 (93,10) из 145
Дефицит С3- и С4-компонентов комплемента	69 (97,18) из 71
Антитела к Sm-D1-антигену (+)	59 (60,82) из 97
Позитивность по aКЛ IgG- и IgM-изотипам	7 (50)
Позитивность по анти-β2ГП1 IgG- и IgM-изотипам	4 (28,57)
ВА	2 (14,29)
ЛПРВ	1 (7,14)
АНФ (+)	66 (94,29) из 70

Примечание. АНФ – антиядерный фактор; АНА – антиядерные антитела; Sm-D1-антиген – Smith-антиген с полипептидом D1.

Note. ANF – antinuclear factor; ANA – antinuclear antibodies; Sm-D1 antigen – Smith antigen with D1 polypeptide.

ной ишемии переднеперегородочной, боковой и нижней стенок ЛЖ.

АФС диагностирован у 9 (6%) пациентов. Он в основном был представлен венозными тромбозами нижних конечностей (n=6). Патология беременности наблюдалась у трех женщин в виде самопроизвольных выкидышей на ранних сроках гестации.

У всех 150 (100%) пациентов выявлялись иммунологические нарушения. Как видно из табл. 3, преобладающее большинство больных имели высокую иммунологическую активность СКВ, с повышением уровня анти-дсДНК у 135 (93,10%) из 145 и с гипокомплементемией – у 69 (97,18%) из 71 обследованного. Частота выявления АНФ (с помощью НИФ на клеточной линии Нер-2) составила 94%.

За период динамического мониторингирования (2,2 [1; 3] года) у 84 (56%) из 150 больных регистрировались 192 обострения заболевания со стороны различных органов и систем. Число таких обострений на одного пациента составляло от 1 до 4 случаев (в среднем $2,82 \pm 2,21$) в течение 3-летнего наблюдения. Согласно индексу SFI легкое обострение СКВ наблюдалось в 103 случаях из 192 (54%) и проявлялось нетяжелым кожно-слизистым синдромом (n=81), сопровождавшимся фебрильной лихорадкой (n=22; табл. 4). Умеренное обострение болезни отмечалось в 48 случаях из 192 (25%) и проявлялось серозитом (n=18), артритом (n=16) и ВН с минимальным мочевым синдромом (n=14).

Тяжелое обострение заболевания регистрировалось в 41 случае (21%) и характеризовалось у 28 (68%) больных выраженным ВН, у 5 (12%) – ГН, у 4 (9%) – волчаночным пневмонитом и у 4 (9%) – поражением ЦНС. Так, на фоне самостоятельной отмены ГК и цитостатической терапии у 4 больных наблюдались обострения с вовлечением ЦНС, которые в двух случаях проявлялись генерализованными эпилептическими приступами, в одном – зрительными галлюцинациями и еще в одном – дисциркуляторной энцефалопатией с атаксическим синдромом и тревожным расстройством в виде панических атак. Обострение ВН с ХБП С1А2 наблюдалось у 6 больных, с ХБП С1А3 – у 6, с ХБП С2А3 – у 6, с ХБП С3аА3 – у 3, с ХБП С3вА3 – у 2, с нефротическим синдромом – у 5.

Таблица 4. Характеристика обострений СКВ (192 случая

у 84 пациентов), n (%)

Table 4. Characteristics of SLE exacerbations (192 cases in 84 patients), n (%)

Параметры	Значение
Легкое обострение	103 (54)
1. Кожно-слизистый синдром	81 (79)
2. КП	22 (21)
Умеренное обострение	48 (25)
1. Артриты	16 (33)
2. Серозиты	18 (37)
3. ВН с минимальным МС	14 (29)
4. Миозиты	0
Тяжелое обострение	41 (21)
1. ВН с активным МС	28 (68)
2. ЦНС	4 (9)
3. ГН	4 (9)
4. СЛС	5 (12)

Примечание. МС – мочевой синдром; СЛС – сердечно-легочная система.

Note. US – urinary syndrome; CPS – cardiopulmonary system.

Таблица 5. Характеристика причин обострения СКВ (192 случая у 84 пациентов), n (%)

Table 5. Characteristics of the causes of SLE exacerbation (192 cases in 84 patients), n (%)

Причина обострений СКВ	Число случаев, n (%)
Самостоятельная отмена терапии	44 (52,38)
Плановая отмена терапии ГК	0
Снижение дозы ГК	0
Недостаточный эффект терапии	0
Активность СКВ	35 (41,67)
Отсутствие лекарств	1 (1,19)
Неизвестные причины	4 (4,76)
Беременность	0
Другие причины	0

Как видно из табл. 5, эпизоды обострений СКВ у 84 больных наблюдались на фоне самостоятельной отмены ГК, у 44 (52,38%) – цитостатической терапии и у 35 (41,67%) – активизации патологического процесса.

Во время заключительного визита отмечалось достоверное снижение индекса активности заболевания SLEDAI-2K практически вдвое – с $15,29 \pm 8,06$ до $7,79 \pm 5,57$ ($p < 0,01$; рис. 2).

Наблюдалась высокая частота развития медикаментозной клинко-иммунологической ремиссии (индекс SLEDAI-2K – 0 баллов), которая зафиксирована у 41 больного (27,33%). Полная ремиссия (длительностью около 2,5 года) отмечалась лишь в одном случае; 20 (48,78 %) пациентов с медикаментозной ремиссией получали ПЗ в суточной дозе ≤ 5 мг в сочетании с ГК от 200 до 400 мг/сут.

НП при первичном обследовании обнаружены у 23 (15,33%) пациентов, у 127 (84,67%) они отсутствовали. Низкие значения ИП наблюдались у 14 (60,87%), средние – у 9 (39,13%) больных. Высоких значений ИП не было ни у

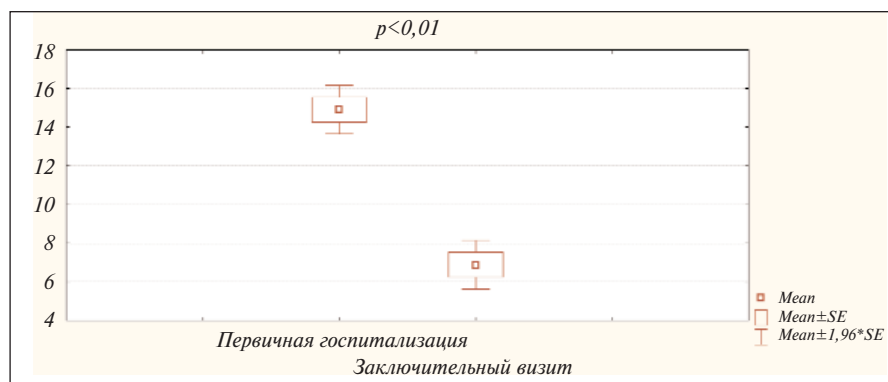


Рис. 2. Динамика изменения индекса SLEDAI-2K

Fig. 2. Changes in SLEDAI-2K

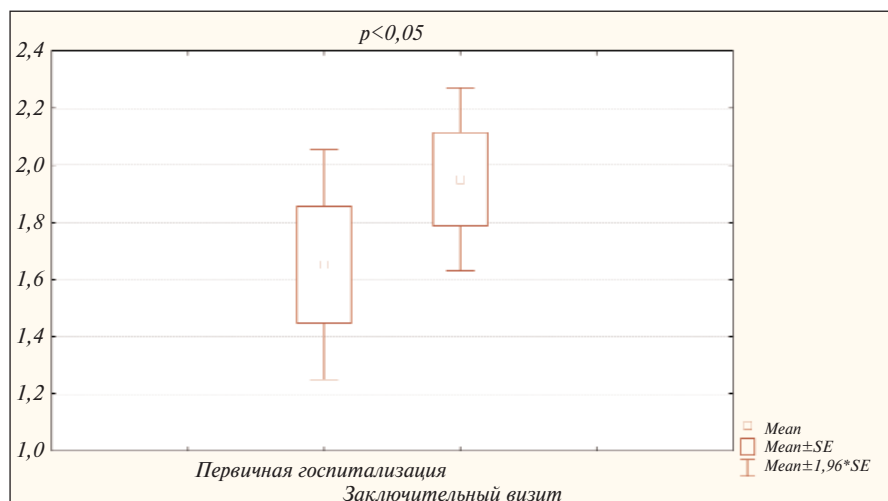


Рис. 3. Динамика ИП SLICC за время наблюдения

Fig. 3. Changes in SLICC DI scores during observation

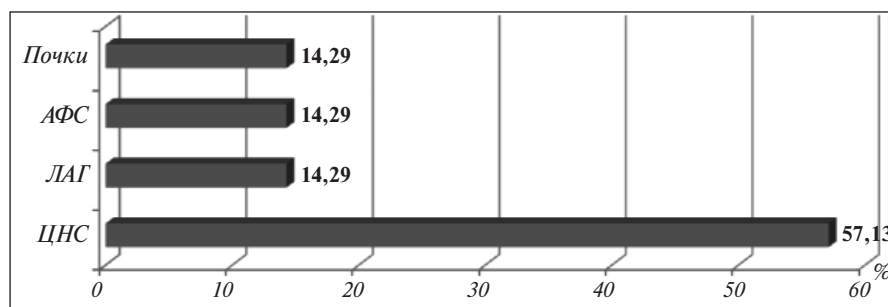


Рис. 4. Структура летальности (n=7), %

Fig. 4. Structure of deaths (n=7), %

одном случае, вероятно, из-за небольшой давности заболевания (медиана — 3 [0,7; 10] года). У 10 (43,48%) из 23 пациентов НП, выявленные во время первого визита, были связаны с приемом ГК. У пяти из них отмечались изменения со стороны костно-мышечной системы в виде асептического некроза головок бедренных костей (n=2) и стероидной спондилопатии (n=3). Наличие стероидной катаракты диагностировано у трех, стероидного диабета — у двух пациентов. На втором месте были изменения со стороны органов дыхания, обнаруженные у 7 (30,43%) из 23 больных: легочный фиброз у трех и ЛАГ у четырех больных. У 6 (26,09%)

пациентов отмечались изменения со стороны ЦНС: в виде ишемического инсульта у 4 (66,67%) и когнитивных нарушений (КН) у 2 (33,33%).

При динамическом наблюдении (от 1 года до 3 лет) выявлено статистически незначимое прогрессирование НП (p>0,05). При отсутствии высоких значений ИП он увеличился в среднем с $1,65 \pm 0,98$ до $1,95 \pm 1,04$ балла (p>0,05; рис. 3).

К заключительному визиту НП имели уже 43 пациента из 150 (28,67%) — на 20 больше по сравнению с первым визитом.

В большинстве случаев (у 24 больных — 55,81%) НП были связаны с приемом ГК. У 12 (50%) из них отмечалось поражение костно-мышечной системы: компрессионные переломы тел позвонков у 7 (58,33%) и асептический некроз головок бедренных костей у 5 (41,67%). Развитие стероидной катаракты наблюдалось у 9 (37,5%), стероидного диабета — у 3 (12,5%) из 24 больных.

На втором месте были изменения со стороны органов дыхания, которые выявлены у 9 (20,93%) пациентов: у 5 — в виде легочного фиброза и у 4 — ЛАГ. Изменения ЦНС наблюдались у 6 (13,95%) пациентов: ишемический инсульт — у 4, КН — у 2. Патология почек выявлена у 4 (9,3%) больных, у трех из них — со снижением СКФ и у одного — с развитием терминальной ХПН (как исход тяжелого течения ВН).

В процессе наблюдения зарегистрировано 7 (4,7%) летальных случаев (рис. 4). В основном это были женщины молодого возраста (медиана — 36 [26; 46] лет), с длительностью заболевания от 2 до 11 лет (медиана — 7,5 [2; 11] года), умершие в среднем через $1,23 \pm 1,15$ года после первого визита.

У большинства больных причиной летального исхода было поражение ЦНС (n=4), с развитием ишемического инсульта у двоих, геморрагического инсульта у одного и у одной пациентки — рецидивирующего поперечного миелита с нижним парапарезом и нарушением функции тазовых органов, с признаками выраженной органической деменции и дисциркуляторной энцефалопатии. Одна пациентка с терминальной ХПН погибла от уремического отека легких вследствие тяжелого течения ВН. Летальный исход у одной больной, 37 лет, был связан с тяжелой сердечно-легочной недостаточностью на фоне хронического декомпенсированного легочного сердца, обусловленного ЛАГ, ранее у нее диагностировался overlap-синдром (СКВ в сочетании с системной склеродермией).

одном случае, вероятно, из-за небольшой давности заболевания (медиана — 3 [0,7; 10] года). У 10 (43,48%) из 23 пациентов НП, выявленные во время первого визита, были связаны с приемом ГК. У пяти из них отмечались изменения со стороны костно-мышечной системы в виде асептического некроза головок бедренных костей (n=2) и стероидной спондилопатии (n=3). Наличие стероидной катаракты диагностировано у трех, стероидного диабета — у двух пациентов. На втором месте были изменения со стороны органов дыхания, обнаруженные у 7 (30,43%) из 23 больных: легочный фиброз у трех и ЛАГ у четырех больных. У 6 (26,09%)

И у последней пациентки, 26 лет, причиной смерти было вторичное поражение почек с развитием острого почечного повреждения (ишемической почки) на фоне АФС, проявившегося, кроме этого, тяжелой тромбоцитопенией, тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии с развитием высокой ЛАГ с выраженной дыхательной недостаточностью.

Поскольку число летальных случаев составило менее 5% (4,7%), что повлияло бы на значимость результатов статистического анализа, для определения предикторов неблагоприятного исхода СКВ в качестве конечной точки наблюдения (исхода) было взято увеличение ИП (ДИП) на 1 балл и выше. Частота таких случаев при заключительном визите составила более 10% (28,7%).

Значимыми предикторами неблагоприятного исхода (развитие НП) явились высокая активность (по индексу SLEDAI-2K), острое течение и возраст пациента в дебюте заболевания (чем старше пациент, тем больше вероятность развития НП), а также частые обострения СКВ (табл. 6). При этом проводимая терапия ГК (в среднем 7,4 г/сут на одного больного) в данном анализе при данной продолжительности наблюдения не была предиктором неблагоприятного исхода.

Обсуждение. Согласно результатам многочисленных исследований, проведенных в последние десятилетия, существуют некоторые различия между эпидемиологическими, демографическими, генетическими, клиническими и социально-экономическими факторами у больных СКВ с разной расовой и этнической принадлежностью [15–17].

В ряде работ приводятся убедительные данные о худшей выживаемости пациентов с СКВ в развивающихся странах, что связано с недостаточным образовательным уровнем населения, отказом от рекомендуемой терапии, низким уровнем медицинской помощи [18–20]. Например, в афроамериканской популяции, по сравнению с кавказоидами, отмечается в 3 раза большая распространенность СКВ с развитием заболевания в более раннем возрасте и высокой смертностью [21–25]. Согласно другому исследованию, афроамериканские пациенты с СКВ имели высокий риск прогрессирования ХПН, по сравнению с кавказоидами, так как у них чаще выявлялся диффузный пролиферативный гломерулонефрит, с выраженной уремией, гипоккомплементемией, тромбоцитопенией, ренальной анемией и артериальной гипертензией [26].

У большей части иранских пациентов клинические проявления СКВ характеризовались артритом (83,2%), кожным синдромом (81,1%), ГН (66,4%) и ВН (66,4%), реже – поражением ЦНС (23,4%) и легких (21,5%), с высокой иммунологической активностью (повышение уровня анти-дсДНК – у 82,3%, АНА – у 86,4%). Частота поражения почек в иранской когорте была значительно больше, чем в европейской, в то время как ГН регистрировались с одинаковой частотой, в связи с чем не исключалось влияние генети-

Таблица 6. Анализ предикторов исхода СКВ
Table 6. Analysis of predictors for SLE outcome

Параметры	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,05	1,001–1,01	<0,05
Длительность СКВ	1,06	0,97–1,16	нз
Длительность наблюдения	1,01	0,63–1,63	нз
SLEDAI-2K	1,13	1,05–1,21	<0,05
SFI	1,89	1,02–3,49	<0,05
Острое течение	1,0		нз
Подострое течение*	0,67	0,21–2,10	нз
Хроническое течение*	0,20	0,04–0,91	<0,05
Прием ГК	0,91	0,81–1,03	нз

Примечание. Нз – нет значимых различий. * – показатели даны в сравнении с острым течением СКВ.

Note. NSD – no significant differences. * The values are given in comparison with those in acute SLE.

ческих и климатических факторов на формирование этнического субтипа СКВ у данной когорты больных [16].

В испанском когортном исследовании RELESSER с включением 4024 пациентов с СКВ 90% составили женщины молодого возраста (средний возраст – $35,4 \pm 15,1$ года), со средней длительностью заболевания 11,5 года (от 0,6 года до 19 лет). В этой когорте наиболее распространенными клиническими проявлениями СКВ были ГН (79,8%), артрит (77,9%), поражение кожи (острая кожная волчанка у 55,2% и хроническая кожная волчанка у 21,0%), язвы полости рта (46,1%) и ВН IV класса (32,1%). Иммунологические нарушения в испанской когорте были обнаружены только у 85,8% больных [27].

В нашем исследовании с включением пациентов преимущественно азиатской расы также были выявлены особенности клинико-лабораторных проявлений и вариантов течения СКВ. Преобладали пациенты с высокой активностью (67%), часто встречалось острое течение (32%). Среди клинических проявлений СКВ преобладало поражение кожи (72,67%), серозных оболочек (60,67%) и почек (52,67%). Кроме этого, большинство больных КК имели высокую иммунологическую активность (повышение уровня анти-дсДНК у 93,10%, дефицит С3- и С4-компонентов комплемента у 97,18%) с высокой частотой позитивности по АНФ (94%).

Среди пациентов с СКВ из Южной Кореи в основном регистрировались ГН (93%), артрит (66%) и ВН (50%), отмечалась высокая частота иммунологических нарушений (93%) [28].

Пациенты с СКВ из Северной Африки, в частности из Туниса, отличались большей частотой распространенности волчаночного дерматита (фотосенсибилизация – у 67,6%, скуловая сыпь – у 68,7%), ВН (49,5%) и иммунологических нарушений (44,8%), которые преимущественно были представлены антителами к Sm-антигену [29].

В крупном многоцентровом исследовании, проведенном в Канаде, у большинства афрокарибских пациентов и выходцев из Азии выявлен ВН. Пациенты из Азии были моложе, имели высокую активность СКВ, что требовало

длительной терапии ПЗ и циклофосфаном, ведущей к развитию НП, которые наряду с низкими социальными доходами были предикторами неблагоприятного исхода заболевания [17].

Известно, что возраст дебюта и длительность СКВ оказывают существенное влияние на развитие НП и частоту различных осложнений [30, 31]. В нашем исследовании длительность СКВ (от момента появления первых симптомов) напрямую влияла на вероятность возникновения НП, связанных как с самим заболеванием, так и с проводимой терапией. Так, во время первого визита длительность СКВ была невелика (около 3 лет) и НП были обнаружены лишь у 15,33% больных. Чаще встречались изменения, обусловленные приемом ГК (43,48%), несколько реже — поражением органов дыхания (30,43%) и ЦНС (26,09%).

Как известно, высокий риск развития НП на фоне приема ГК может быть связан как с длительностью их применения, так и с кумулятивной дозой [32, 33]. Применение ПЗ в дозе >7,5 мг/сут значительно повышает риск развития стероидной катаракты [относительный риск (ОР) 2,41; $p < 0,05$], остеопоротических переломов (ОР 2,16; $p < 0,05$) и сердечно-сосудистых повреждений (ОР 1,54; $p < 0,05$) по сравнению с меньшей дозировкой [34]. В нашем исследовании неблагоприятные реакции, обусловленные длительным приемом ГК, в 50% случаев были представлены изменениями со стороны костно-мышечной системы в виде асептического некроза головок бедренных костей (20%) и стероидной спондилопатии (30%), реже диагностировались стероидная катаракта

(30%) и стероидный диабет (20%). Однако проводимая терапия ГК в КК больных не была предиктором органических повреждений (ОР 0,91; $p > 0,05$).

Предикторами развития новых НП, по данным некоторых когортных исследований, являются старший возраст пациентов в дебюте СКВ, высокая активность, вовлечение почек и ЦНС, длительное применение ЦФ. Они чаще возникают в афроамериканской популяции, чем в европейской [35–39]. В других исследованиях эти различия одни авторы связывают с влиянием генетических и климатических факторов, другие — в большей мере с низкими социально-экономическими условиями, в меньшей степени — с расовой и этнической принадлежностью [18, 19].

Заключение. Таким образом, пациенты КК отличались наличием высокой и очень высокой клинико-лабораторной активности (40,6 и 26,6% соответственно), преимущественно острого и подострого варианта течения СКВ (32 и 40% соответственно), выраженными иммунологическими нарушениями. В КК среди клинических проявлений СКВ преобладали поражение кожи (73%), серозных оболочек (61%) и почек (53%). НП на момент включения выявлены у 15,33% больных. Чаще они были представлены изменениями, обусловленными приемом ГК. Однако проводимая терапия ГК в КК больных не была предиктором органических повреждений. Значимыми предикторами неблагоприятного исхода у наших пациентов являлись старший возраст пациентов в дебюте болезни, высокая активность, острое течение и частые обострения СКВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ. Клинические рекомендации по ревматологии. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429–81.
[Nasonov EL. *Klinicheskie rekomendatsii po revmatologii* [Clinical recommendations for rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429–81 (In Russ.).]
- Иванова ММ. Прогноз заболевания и особенности лечения больных системной красной волчанкой в различных возрастных группах. Терапевтический архив. 1985; (6):125–8
[Ivanova MM. The prognosis of the disease and treatment features of patients with systemic lupus erythematosus in various age groups. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 1985;(6): 125–8 (In Russ.).]
- Villa-Blanco I, Calvo-Alen J. Utilizing registries in systemic lupus erythematosus clinical research. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012; 8:353–60. doi: 10.1586/eci.12.20
- Pego-Reigosa JM, Rua-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, et al. Analysis of disease activity and response to treatment in a large Spanish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;0:1–10.
- Pons-Ester GJ, Saurit V, Alarson GS, et al. The impact of systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus*. 2012;21(13):1397–404. doi: 10.1177/0961203312458465. Epub 2012 Aug. 31.
- Ihes L, Silva C, Galindo M, et al. Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Aug;67(8):1180–5. doi: 10.1022/acr.22539
- Kasitanon N, Intaniwet T, Wangkaew S, et al. The clinically quiescent phase in early-diagnosed SLE patients: inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May;54(5): 868–75. doi: 10.1039/rheumatology/key.406. Epub 2014 Oct. 21.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
- Petri M, Orbai A, Alarson G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8): 2677–86. doi: 10.1002/art.34473
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288–91.
- Nived O, Jonsen A, Bengtsson A, et al. High predictive value of Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29:398–400.
- The American of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599–608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
- Тареева ИЕ, Янушкевич ТН. Волчаночный нефрит у мужчин и женщин. Ревматология. 1985;(2):14–6.
[Tareeva IE, Yanushkevich TN. Lupus nephritis in men and women. *Revmatologiya*. 1985;(2):14–6 (In Russ.).]
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3 Suppl:1–150.
- Akbarian M, Faezi ST, Gharibdoost F, Shahram F. Systemic lupus erythematosus in Iran: A study of 2280 patients over 33 years. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(4):374–9. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01547.x
- Flower C, Hennis AJ, Hambleton IR, et al. Systemic lupus erythematosus in an African Caribbean population: Incidence, clinical manifestations, and survival in the Barbados National Lupus Registry. *Arthritis Care Res*. 2012;64(8):1151–8. doi: 10.1002/acr.21656
- Peschken CA, Katz SJ, Silverman E, Pope JE. The 1000 Canadian faces of lupus: Determinants of disease outcome in a large multiethnic cohort. *J Rheumatol*. 2009;36(6): 1200–8. doi: 10.3899/jrheum.080912
- Cervera R, Khamashta MA, Font J. Morbidity and mortality in lupus erythematosus during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. European working party on systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:167–75. doi: 10.1097/00005792-199905000-00003
- Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, et al. Trends in the incidence and mortality of

- systemic lupus erythematosus 1950–1992. *Arthritis Rheum.* 1999;42:46–50. doi: 10.1002/1529-0131(199901)42:1<46::AID-ANR6>3.0.CO;2-2
20. Kammer GM, Mishra N. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26:475–92. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70152-6
21. Alarcon GS, McGwin G Jr, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII (correction of VIII). Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum.* 2001;45:191–202. doi: 10.1002/1529-0131(200104)45:2<191::AID-ANR173>3.0.CO;2-2 Erratum in: *Arthritis Rheum* 2001;45:306.
22. Alarcon GS, Roseman J, Bartolucci AA, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course. LUMINA Study Group. Lupus in minority populations, nature versus nurture. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1173–80. doi: 10.1002/1529-0131(199807)41:7<1173::AID-ART5>3.0.CO;2-A
23. Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol.* 1992;19:1559–65.
24. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. Glomerular Disease Collaborative Network. *Kidney Int.* 1997;51:1188–95. doi: 10.1038/ki.1997.162
25. Ward MM, Studenski S. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Identification of racial and socioeconomic influences. *Arch Intern Med.* 1990;150:849–53. doi: 10.1001/archinte.1990.00390160099020
26. Franco C, Yoo W, Franco D, Xu Z. Predictors of end stage renal disease in African Americans with lupus nephritis. *Bull NY Hospital Joint Dis.* 2010;68(4):251–6.
27. Rúa-Figueroa I, Richi P, Lopez-Longo FJ, et al. Comprehensive Description of Clinical Characteristics of a Large Systemic Lupus Erythematosus Cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) With Emphasis on Complete Versus Incomplete Lupus Differences. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jan;94(1):e267. doi: 10.1097/MD.0000000000000267
28. Joo YB, Bae SC. Assessment of clinical manifestations, disease activity and organ damage in 996 Korean patients with systemic lupus erythematosus: Comparison with other Asian populations. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(2):117–28. doi: 10.1111/1756-185X.12462
29. Khanfir MS, Houman MH, Cherif E, Hamzaoui A. TULUP (TUNISIAN LUPUS): A multicentric study of systemic lupus erythematosus in Tunisia. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(5):539–46. doi: 10.1111/1756-185X.12152
30. Bertoli M, Alarcon GS, Tsokos GC, et al, editors. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Systemic lupus erythematosus, a Companion to Rheumatology. Philadelphia, PA: Mosby-Elsevier; 2007. P. 1–18.
31. Carreno L, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1999;8:287–92. doi: 10.1191/096120399678847786
32. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Dec;43(3):352–61. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.003
33. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, et al. Assessment of damage in juvenile – onset systemic lupus erythematosus: a multi-center cohort study. *Arthritis Rheum.* 2003;49(4):501–7. doi: 10.1002/art.11205
34. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort. *Lupus.* 2016;25(7):719–26. doi: 10.1177/0961203315627199
35. Li M, Zhang W, Leng X, et al. Chinese SLE treatment and Research Group Registry III: Association on autoantibodies with clinical manifestations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res.* 2014;Article ID 809389, 8 p. doi: 10.1155/2014/809389
36. Goncalves MJ, Sousa S, Ines LS, et al. Characterization of damage in Portuguese lupus patients: analysis of a national lupus registry. *Lupus.* 2015 Mar;24(3):256–62. doi: 10.1177/0961203314555172
37. Ribi C, Trendelenburg M, Gayet-Ageron A, et al. The Swiss systemic lupus erythematosus Cohort Study (SSCS)-cross-sectional analysis of clinical characteristics and treatments across different medical disciplines in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13990. doi: 10.4414/smw.2014.13990
38. Ten CL, Ling GR, Aishan WS. The Sarawak lupus cohort: clinical features and disease patterns of 633 SLE patients in a single tertiary centre from East Malaysia. *Rheumatol Int.* 2015 Jan;35(1):153–7. doi: 10.1007/s00296-014-3057-4
39. Carli L, Tani C, Spera V, et al. Risk factors for osteoporosis and fragility in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000098. doi: 10.1136/lupus-2015-000098

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.12.2019/15.01.2020/28.01.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

Исследование выполнено в рамках научной темы № AAAA-A19-119021190145-2 «Мультимодальные подходы выбора инновационной терапии системных заболеваний соединительной ткани».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

The investigation has been conducted within the framework of the science topic No. AAAA-A19-119021190145-2 «Multimodal approaches to choosing an innovative therapy for systemic connective tissue diseases».

Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Каримова Э.Р. <https://orcid.org/0000-0003-1378-8477>

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

Джузенова Ф.С. <https://orcid.org/0000-0002-4810-4875>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Джишамбаев Э.Ж. <https://orcid.org/0000-0002-0654-5963>

Иммунологические особенности у больных системной склеродермией, позитивных по антителам к U1-рибонуклеопротейну

Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П., Конева О.А., Старовойтова М.Н.,
Десинова О.В., Овсянникова О.Б., Гарзанова Л.А.

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

У пациентов с системной склеродермией (ССД), позитивных по антителам к U1-рибонуклеопротейну (анти-U1РНП), в клинической картине и течении болезни имеются особенности: преобладает лимитированная форма заболевания, на первый план выступает воспалительное поражение суставов и мышц, а кожные проявления слабо выражены. С высокой частотой (68%) выявляется интерстициальное поражение легких. При этом аутоиммунный профиль в данной группе мало изучен.

Цель — изучить уровень основных аутоантител (аутоАТ) у пациентов с ССД, позитивных по анти-U1РНП, и сравнить их частоту в данной группе и в группах пациентов с фенотипами ССД, ассоциированными с антицентрмерными антителами (АЦА) и антителами к топоизомеразе I (анти-Sc170).

Пациенты и методы. Всего в исследование включено 144 больных, соответствующих критериям ССД (ACR/EULAR 2013). У 44 больных, позитивных по анти-U1РНП, определялись аутоАТ: ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), Ro (анти-Ro), La (анти-La), двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), Sm (анти-Sm), кардиолипину (аКЛ), гистидил-тРНК-синтетазе (анти-Jo1), анти-Sc170, РНК-полимеразе III (анти-РНКП-III), АЦА — в двух точках. Проведен сравнительный анализ основной группы (больные ССД, позитивные по анти-U1РНП) и групп сравнения (больные ССД, позитивные по анти-Sc170 и АЦА).

Результаты и обсуждение. Среди пациентов с ССД, позитивных по анти-U1РНП, часто отмечаются перекресты (34%) с ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ), а также сочетание с синдромом Шёгрена (СШ; 32,5%). В исследуемой группе часто выявлялись РФ (27%), анти-Ro (41%), анти-дсДНК (50%), редко — анти-Sm (9%), АЦЦП (9%), анти-La (7%), АЦА (11%), анти-Sc170 (9%), аКЛ (2%). Анти-Jo1 и анти-РНКП-III не были выявлены ни у одного больного. У пациентов с ССД, высокопозитивных по анти-U1РНП (более 2 верхних границ нормы), достоверно чаще встречались РФ, анти-Ro, анти-дсДНК ($p < 0,01$).

В динамике анти-U1РНП, выявлявшиеся в дебюте заболевания, сохранялись у 75% больных. Исчезновение аутоАТ наблюдалось у пациентов с исходно низким титром анти-U1РНП. В группе больных, высокопозитивных по анти-U1РНП, при повторном обследовании сохранялась высокая частота выявления других аутоАТ. При сравнении трех групп особенностью основной группы было более частое присутствие других аутоАТ, наиболее значимыми из которых были анти-Ro. Их присутствие ассоциировалось с СШ.

Заключение. Больные ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП, помимо клинических особенностей, отличаются от пациентов с основными фенотипами ССД более частым присутствием других аутоАТ. Для высокопозитивных по анти-U1РНП больных характерно стойкое повышение уровней РФ, анти-Ro, анти-дсДНК и редкое выявление ССД-специфических аутоАТ (АЦА, анти-Sc170 и анти-РНКП-III).

Ключевые слова: системная склеродермия; аутоантитела; U1-РНП; синдром Шегрена; перекрестный синдром.

Контакты: Лидия Петровна Ананьева; lpapa@yandex.ru

Для ссылки: Шаяхметова РУ, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Иммунологические особенности у больных системной склеродермией, позитивных по антителам к U1-рибонуклеопротейну. Современная ревматология. 2020;14(1):49–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-49-56

Immunological features in anti-U1-ribonucleoprotein antibody positive patients with systemic scleroderma

Shayakhmetova R.U., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Starovoitova M.N., Desinova O.V.,
Ovsyannikova O.B., Garzanova L.A.

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

In anti-U1-ribonucleoprotein (anti-U1-RNP) antibody positive patients with systemic scleroderma (SSD), the clinical picture and course of the disease have specific features: there is a preponderance of its limited form; inflammatory damage to the joints and muscles comes to the fore; and cutaneous manifestations are mild. Moreover, a high frequency (68%) of interstitial lung disease is found. At the same time, the autoimmune profile in this group has been little studied.

Objective: to investigate the level of major autoantibodies (autoAbs) in anti-U1RNP antibody positive patients with SSD and to compare the frequency of the autoAbs in this group and in the groups of patients with SSD phenotypes associated with anti-centromere antibodies (ACA) and anti-topoisomerase I (anti-Scl70) antibodies.

Patients and methods. The investigation enrolled a total of 144 patients meeting the 2013 ACR/EULAR SSD classification criteria. Forty-four anti-U1RNP antibody positive patients were found to have autoAbs, rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide (ACCP), anti-Ro, anti-La, anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA), anti-Smith (anti-Sm), anti-cardiolipin (aCL), anti-histidyl tRNA synthetase (anti-Jo1), anti-Scl70, and anti-RNA polymerase III (anti-RNAP-III) antibodies, and ACA in two points. The study group (anti-U1RNP antibody positive patients with SSD) and the comparison groups (anti-Scl70 and ACA positive patients) were comparatively analyzed.

Results and discussion. Anti-U1RNP antibody positive patients with SSD were commonly observed to have overlaps (34%) with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, as well as concurrence with Sjögren's syndrome (SS) (32.5%). The study group was found to have frequently RF (27%), anti-Ro (41%), anti-dsDNA (50%) antibodies, rarely anti-Sm (9%), ACCP (9%), anti-La (7%), ACA (11%), anti-Scl70 (9%), and aCL (2%) antibodies. Anti-Jo1 and anti-RNAP-III antibodies were not detected in any patient. SSD patients who were highly positive for anti-U1RNP antibodies (more than 2 upper limits of the reference range) significantly more frequently exhibited RF, anti-Ro and anti-dsDNA antibodies ($p < 0.01$). Over time, anti-U1RNP antibodies detected at the onset of the disease persisted in 75% of patients. autoAbs were observed to disappear in patients with a low baseline titer of anti-U1RNP antibodies. Re-examination demonstrated that the detection rate of other autoAbs remained high in the group of patients who were highly positive for anti-U1RNP antibodies. Comparison of the three groups showed that the specific feature of the study group was the more frequent presence of other autoAbs, among which anti-Ro antibodies were most important. Their presence was associated with SS.

Conclusion. In addition to clinical features, patients with SSD and anti-U1RNP antibody overproduction differ from those with major SSD phenotypes by the more frequent presence of other autoAbs. Persons who are highly positive for anti-U1RNP show the steady-state elevated levels of RF, anti-Ro and anti-dsDNA antibodies and the rare detection of SSD-specific autoAbs (ACA, anti-Scl70 and anti-RNAP-III).

Keywords: systemic scleroderma; autoantibodies; U1-RNP; Sjögren's syndrome; overlap syndrome.

Contact: Lidia Petrovna Ananyeva; lpna@yandex.ru

For reference: Shayakhmetova RU, Ananyeva LP, Koneva OA, et al. Immunological features in anti-U1-ribonucleoprotein antibody positive patients with systemic scleroderma. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):49–56 (In Russ.).

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-49-56

Системная склеродермия (ССД), или системный склероз, — прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (сердца, легких, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [1]. Одним из важных иммунных нарушений при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) является потеря толерантности к собственным антигенам и хроническая В-лимфоцитарная активация, вследствие которой происходит повышенная выработка различных аутоантител (аутоАТ). Обнаружение аутоАТ важно для диагностики ИВРЗ, и некоторые из аутоАТ входят в число классификационных критериев заболевания, используются для оценки активности; их наличие имеет прогностическое значение при отдельных фенотипах ИВРЗ [2, 3]. Установлено, что «склеродермические» аутоАТ имеют значение как серологические маркеры определенных клинических фенотипов, а различные клинико-иммунологические фенотипы ССД различаются по частоте и выраженности проявлений заболевания, прогрессированию поражения внутренних органов и систем, прогнозу [3–6]. Специфичные для ССД аутоАТ появляются на самом раннем этапе, до формирования развернутой клинической картины болезни, поэтому информативны при доклинической диагностике ССД. Для ССД характерно наличие у больного одного специфического аутоАТ, которое сохраняется на протяжении всего заболевания [7–10]. Ранняя диагностика позволяет своевременно установить диагноз и начать терапию [3, 11]. Кроме того, при ССД встречаются аутоАТ, обнаруживаемые при других ИВРЗ: ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к Ro/SS-A (анти-Ro), антитела к La/SS-

В (анти-La), антикардиолипиновые антитела (аКЛ). У больных с перекрестным синдромом (т. е. при сочетании двух ИВРЗ) они встречаются чаще, чем в общей популяции больных ССД, и их наличие связано с характерными клиническими проявлениями. Так, к примеру, присутствие АЦЦП у больных ССД ассоциируется с эрозивным артритом [12], РФ и анти-Ro — с синдромом Шёгрена (СШ) [13].

Нами была изучена группа больных ССД, позитивных по антителам к U1-рибонуклеопротину (анти-U1РНП). У пациентов с ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП имеются особенности в клинической картине и течении заболевания [14]. Спектр аутоАТ у них мало изучен. В целом работ, посвященных изучению больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, в зарубежной литературе мало, а в отечественной литературе они отсутствуют. В исследовании S. Capelli и соавт. [15] были отмечены клинически значимые ассоциации анти-U1РНП с другими антиядермными антителами и клиническими проявлениями. Сочетание анти-U1РНП с антителами к Sm (анти-Sm) ассоциировалось с вовлечением почек, с анти-Ro — с поражением нервной системы и легких, с антителами к топоизомеразе I (анти-Scl70) — с поражением пищевода, с антицентромерными антителами (АЦА) — со склеродактилией, с антителами к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и анти-Ro — с серозитами. Более детальное изучение фенотипов ССД, в том числе у больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП, представляется актуальным, учитывая активно разрабатываемый в ревматологии персонализированный подход к ведению больных.

Цель данной работы — изучить уровень основных аутоАТ у пациентов с ССД, позитивных по анти-U1РНП, и сравнить их частоту в данной группе и в группах пациентов с фенотипами ССД, ассоциированными с АЦА и анти-Scl70.

Пациенты и методы. Всего в исследование включено 144 больных, соответствующих критериям ССД (ACR/EULAR

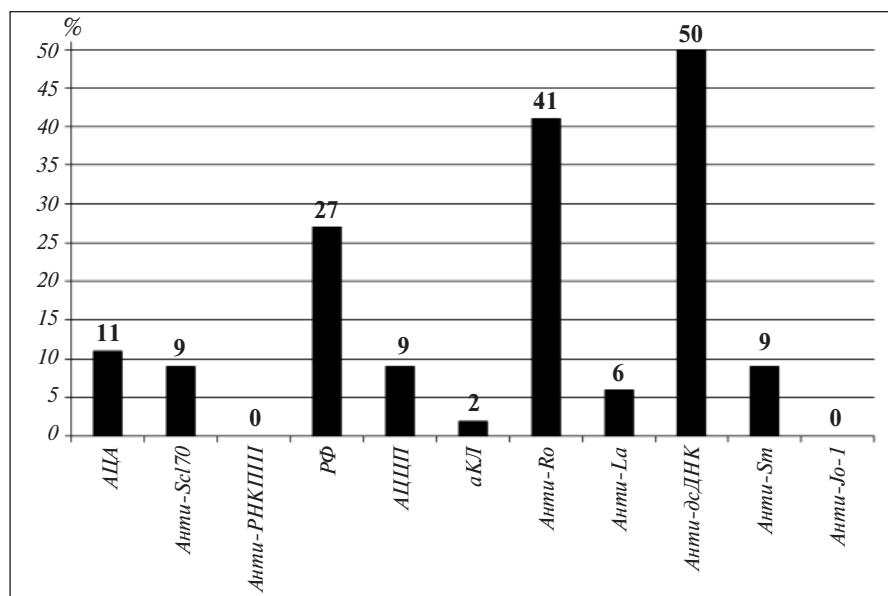


Рис. 1. Частота выявления других аутоАТ у больных ССД, позитивных по анти-U1RNP, %

Fig. 1. Detection rate of other autoAbs in anti-U1RNP antibody positive patients with SSD, %

2013): 44 из них (I группа, основная) были позитивны по анти-U1RNP, 50 — по анти-Sc170 (II группа) и 50 — по АЦА (III группа). У них проводилось определение ряда аутоАТ; у 44 больных основной группы аутоАТ определялись при включении в исследование и через 24 мес. Кроме того, у 24 из этих 44 больных имелись результаты определения анти-U1RNP в дебюте заболевания.

Иммунологическое обследование включало определение антинуклеарного фактора (АНФ) на культуре клеток Нер-2 методом непрямой иммунофлюоресценции с исполь-

зованием коммерческого набора реактивов Immco (США), компонентов комплемента (С3с, С4) и расширенного спектра аутоАТ — IgM РФ, АЦА, АЦЦП, анти-U1RNP, анти-Sc170, анти-Ro, анти-La, анти-дсДНК, IgM аКЛ, IgG аКЛ, антител к РНК-полимеразе III (анти-РНКПП), анти-Sm, к гистидил-тРНК-синтетазе (анти-Jo1) с помощью коммерческих иммуноферментных наборов Orgentec (Orgentec Diagnostika GmbH, ФРГ).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Применялись методы описательной статистики, непараметрические методы: критерий Пирсона (χ^2), критерий Манна-Уитни. Различия и связь признаков определялись как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты. Иммунологические особенности у больных ССД с гиперпродукцией анти-U1RNP. Обнаружен своеобразный спектр аутоАТ. Все пациенты

имели существенное повышение уровня АНФ. Медиана его титра составила 1:1280 [1:640; 1:1280]. Помимо анти-U1RNP, в данной группе больных выявлялись другие аутоАТ (рис. 1). Специфичные для ССД антитела (АЦА и анти-Sc170) обнаружены только у 8 больных, в том числе у 4 пациентов — АЦА, у 3 — анти-Sc170 и у 1 — сочетание АЦА и анти-Sc170.

Часто встречались РФ, анти-Ro, анти-дсДНК, редко — АЦЦП, анти-Sm и аКЛ. Анти-Jo1 и анти-РНКПП-III не были выявлены ни у одного больного. Наиболее часто встреча-

Таблица 1. Распределение позитивности по другим аутоАТ у больных исследуемой группы в зависимости от уровня анти-U1RNP, n (%)
Table 1. Distribution of positivity by other autoAbs in the study group patients according to the level of anti-U1RNP antibodies, n (%)

Параметры	Анти-U1RNP		p
	<2N (25–50 Ед/мл)	>2N (>50 Ед/мл)	
Число больных	8 (18)	36 (82)	—
РФ	1 (2)	11 (25)	<0,01
АЦЦП	0	4 (9)	<0,01
Анти-Sc170	4 (9)	0	<0,01
АЦА	1 (2)	4 (9)	н/з
Анти-РНКПП	0	0	н/з
Анти-Ro	4 (9)	14 (32)	<0,01
Анти-La	1 (2)	2 (4)	н/з
Анти-Sm	0	4 (9)	<0,01
Анти-дсДНК	5 (11)	17 (39)	<0,01
Анти-Jo1	0	0	н/з
аКЛ	0	1 (2)	н/з

Примечание. Н/з — различия незначимы; N — норма.

Note. NSD — no significant differences; N — normal.

ющиеся аутоАТ (РФ, анти-Ro, анти-дсДНК) выявлялись преимущественно у высокопозитивных по анти-U1RNP больных (табл. 1).

Наличие анти-Ro и/или анти-La ассоциировалось с СШ ($r=0,4$; $p<0,05$). Анти-дсДНК были связаны с наличием перекрестного синдрома ($r=0,3$; $p<0,05$), медиана их уровня составила 16,7 [5,2; 29,5] МЕ/мл, диапазон значений колебался от 0,1 до 300 МЕ/мл, при этом высокие значения выявлялись у больных, имеющих перекрест с системной красной волчанкой (СКВ). РФ и анти-Sm ассоциировались с поражением суставов: выявлена взаимосвязь РФ с артралгиями ($r=0,3$; $p<0,05$), анти-Sm — с синовитами ($r=0,4$; $p<0,05$); АЦЦП выявлены у 4 больных, имеющих перекрест с ревматоидным артритом (РА), аКЛ присутствовали у одного больного с подтвержденным антифосфолипидным синдромом.

В табл. 2 отражены иммунологические изменения, выявляемые на момент включения и в конце исследования у больных, позитивных по анти-U1RNP. При изучении иммунологических показателей за период 12–36 мес отмечалось значимое уменьшение числа больных, позитивных по анти-U1RNP. В динамике у 9 из 44 больных (20%) отмечалось исчезновение (сероконверсия) анти-U1RNP, однако медиана их уровня осталась прежней (рис. 2).

Следует отметить, что показатели АНФ, анти-U1RNP, РФ, АЦЦП, анти-Ro, анти-La, аКЛ, анти-Jo1 были стабильны и сохранялись у одних и тех же больных. У двух больных, негативных по анти-Sm, при повторном исследовании наблюдалось повышение их уровня выше нормы, а у трех изначально позитивных больных, напротив, уровень анти-Sm нормализовался. У половины больных ($n=13$), позитивных по анти-дсДНК в конце наблюдения, на момент включения в исследование был нормальный уровень анти-

Таблица 2. Иммунологические показатели у больных ССД, позитивных по анти-U1RNP ($n=44$), на момент включения и в конце исследования

Table 2. Immunological parameters in anti-U1RNP antibody positive patients with SSD at inclusion in the study and at its end ($n=44$)

Параметры	Исходно	В конце исследования	p
АНФ	44 (100)	44 (100)	н/з
Анти-U1RNP	44 (100)	35 (80)	$<0,01$
АЦА	5 (11)	4 (9)	н/з
Анти-Scl70	4 (9)	4 (9)	н/з
Анти-RHKППП	0	1 (2)	н/з
РФ	12 (27)	11 (25)	н/з
АЦЦП	4 (9)	4 (9)	н/з
аКЛ	1 (2)	1 (2)	н/з
Анти-Ro	18 (41)	15 (34)	н/з
Анти-La	3 (6)	6 (14)	н/з
Анти-дсДНК	22 (50)	26 (59)	н/з
Анти-Sm	4 (9)	3 (7)	н/з
Анти-Jo1	0	0	н/з
С3	6 (14)	5 (11)	н/з
С4	6 (14)	3 (7)	н/з

Примечание. АНФ (Нер-2) — антиядерный фактор на Нер-2 клетках; С3, С4 — компоненты комплемента.

Note. ANF (HEp-2) — antinuclear factor on HEp-2 cells; complement components C3, C4.

дсДНК, а у 9 изначально позитивных больных, напротив, уровень анти-дсДНК нормализовался.

При оценке динамики содержания анти-U1RNP значимых различий выявлено не было (рис. 3).

У 24 больных определение уровня анти-U1RNP выполнено трижды (до включения в настоящее исследование в дебюте заболевания, а также при включении и в динамике через 24 мес). Все эти пациенты в дебюте ССД были позитивны по анти-U1RNP. У 6 из них отмечалось исчезновение анти-U1RNP в конце наблюдения, причем 4 из этих 6 имели низкое исходное содержание анти-U1RNP. Высокий уровень анти-U1RNP на протяжении исследования сохранял-

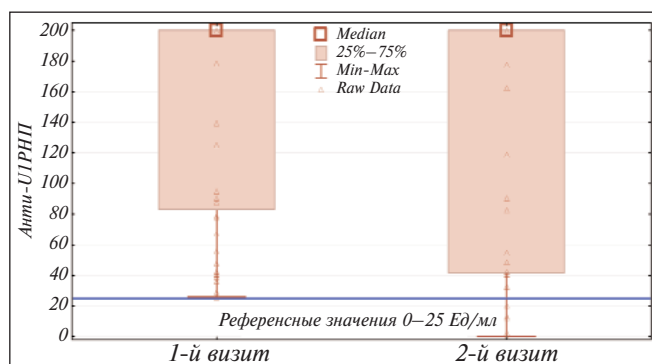


Рис. 2. Уровень анти-U1RNP у больных ССД, позитивных по анти-U1RNP, исходно (1-й визит) и в конце исследования (2-й визит)

Fig. 2. The level of anti-U1RNP antibodies in anti-U1RNP positive patients at baseline (1st visit) and at the end of the study (2nd visit)

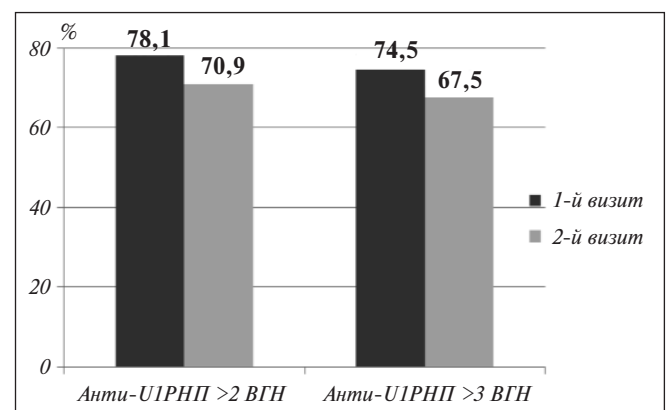


Рис. 3. Частота выявления различных уровней анти-U1RNP (более 2 и 3 верхних границ нормы — ВГН) при первичном и повторном исследовании, %

Fig. 3. Detection rate of different levels of anti-U1RNP antibodies (more than 2 and 3 upper limits of the reference range) during primary and repeated examinations, %

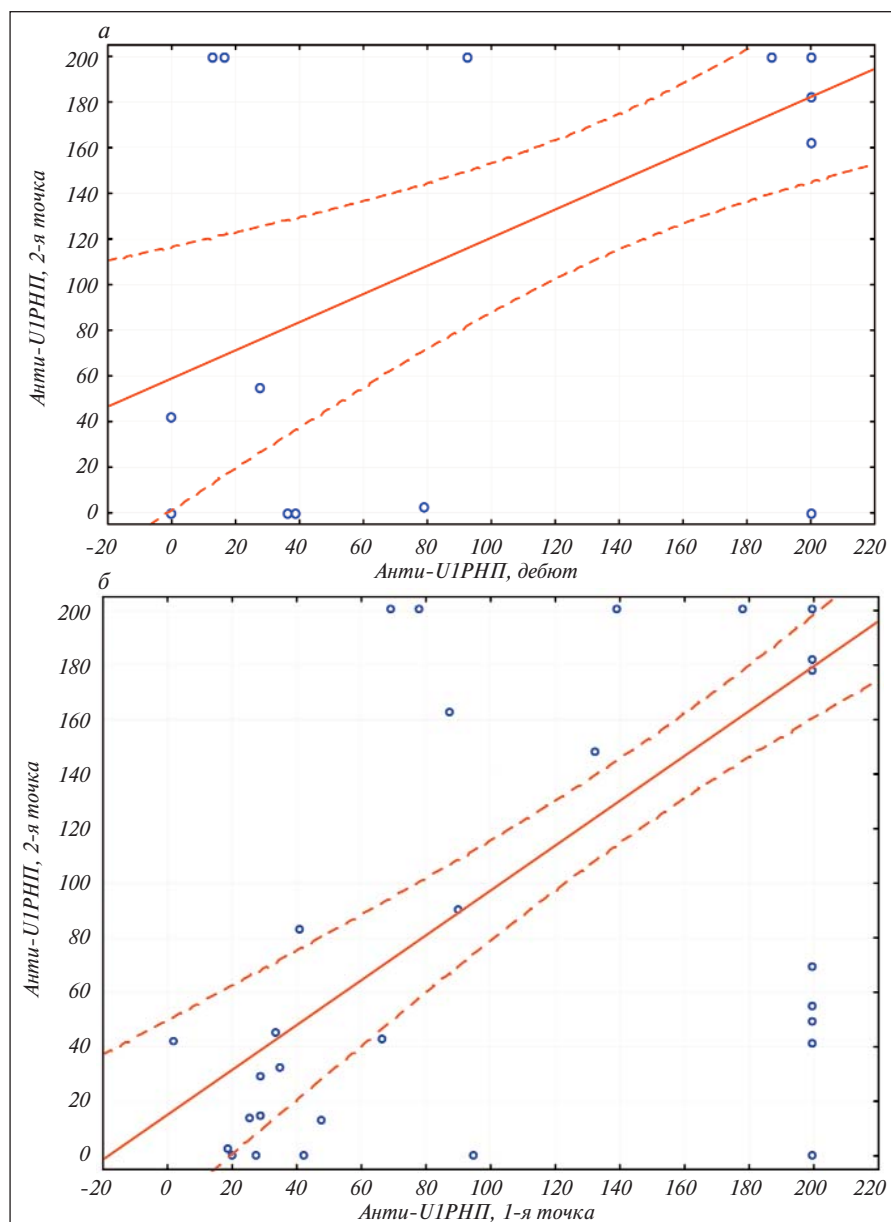


Рис. 4. Изменение уровня анти-U1РНП на протяжении болезни: а — сопоставление уровней анти-U1РНП до начала исследования (в дебюте заболевания) и в конце наблюдения (2-я точка); б — сопоставление уровней анти-U1РНП на момент включения в исследование (1-я точка) и в конце наблюдения (2-я точка)

Fig. 4. Change in the level of anti-U1RNP antibodies over the course of the disease: а — comparison of the levels of anti-U1RNP antibodies prior to the start of the study (at the onset of the disease) and at the end of the observation (2nd point); б — comparison of the levels of anti-U1RNP antibodies at inclusion in the study (1st point) and at the end of the observation (2nd point)

ся, и большему значению данного показателя в дебюте соответствовала его большая величина в последующие годы, что подтвердил корреляционный анализ ($r=0,4$; $p<0,05$; рис. 4).

Кроме того, анти-дсДНК, РФ, анти-Ro, анти-La чаще выявлялись у больных с высоким содержанием анти-U1РНП.

Сравнение спектра аутоАТ у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, анти-Sc170 и АЦА. При сравнении иммуноло-

гических показателей у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, анти-Sc170 и АЦА, был отмечен ряд различий (табл. 3). Все обследованные больные имели повышение титров АНФ, причем оно было максимальным в I группе. Медиана составила 1:1280 для I группы и 1:640 для II и III групп ($p_{II-III}<0,01$; $p_{I-III}<0,01$). Как уже было сказано выше, в I группе одновременно с анти-U1РНП специфические для ССД аутоАТ (АЦА и анти-Sc170) обнаруживались у 8 (18%) больных. Нужно отметить, что сочетание со «склеродермическими» аутоАТ встречалось преимущественно у больных с более низкими титрами анти-U1РНП. В группах II и III анти-U1РНП отсутствовали, так как это являлось критерием отбора. Во II группе имелся один больной с сочетанием АЦА и анти-Sc170, он был отнесен ко II группе, учитывая низкопозитивный показатель АЦА.

Особенностью I группы было более частое присутствие других аутоАТ, в частности анти-Ro, что ассоциировалось с СШ.

Обсуждение. Клиническое значение анти-U1РНП при ССД изучено мало. Имеются данные о том, что антитела, действие которых направлено против рибонуклеопротеинов (как анти-U3РНП, так и анти-U1РНП), встречаются чаще у пациентов афроамериканского, чем европеоидного происхождения (соответственно 16 и 7%) [16]. В нашей группе больных ССД, которые имели преимущественно европеоидное происхождение, анти-U1РНП встречались в 19,7% случаев [14].

Дебют у анти-U1РНП-позитивных лиц отмечается в относительно молодом возрасте (в среднем в 33 года), а особенностью клинической картины является развитие выраженных миозита и артрита [17]. Эти данные подтверждались результатами нашего исследования: так, в основной исследуемой группе пациенты были достоверно моложе (средний возраст — 43 года), чем в группах сравнения, а в клинической картине преобладало поражение опорно-двигательного аппарата в виде артрита и миозита [14].

Существенно, что за одним конкретным типом аутоАТ закреплено как минимум два характерных для ССД признака. Например, у больных, позитивных по АЦА, повышен риск развития легочной артериальной гипертензии и в то же время отсутствует тяжелое поражение легких. Это же было справедливо и для носителей анти-U1РНП: так, нами была выявлена

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Иммунологические показатели у больных сравниваемых групп
Table 3. Immunological parameters in patients of the compared groups

Параметры	I	Группа II	III	P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}
АНФ (Нер-2), Ме [25-й; 75-й перцентили]	1280 [640; 1280]	640 [320; 640]	640 [320; 640]	<0,01	<0,01	н/з
Анти-U1РНП	44 (100)	0	0	<0,01	<0,01	н/з
ССД-специфические аутоАТ:	8 (18)	50 (100)	50 (100)	—	—	—
АЦА	5 (11)	1 (2)	50 (100)	<0,01	<0,01	<0,01
анти-Sc170	4 (9)	50 (100)	0	<0,01	н/з	<0,01
РФ	12 (27)	5 (10)	10/41 (24)	0,03	н/з	н/з
Анти-Ro	18 (41)	0/8 (0)	1/20 (5)	0,02	<0,01	н/з
Анти-La	3 (7)	0/8 (0)	0/19 (0)	н/з	н/з	н/з
Анти-дсДНК	22 (50)	3/9 (33)	4/16 (25)	н/з	н/з	н/з
Анти-Jo1	0	—	—	—	—	—

Примечание. Данные представлены в виде n (%), если не указано иное.
Note. The data are presented as n (%), unless otherwise indicated.

взаимосвязь наличия анти-U1РНП с проксимальной мышечной слабостью и отсутствием поражения почек [14].

В настоящем исследовании при анализе лабораторных показателей установлено, что для основной группы характерна высокая частота иммунологических изменений. Наряду с существенным повышением уровня АНФ и позитивности по анти-U1РНП выявлялись РФ и большой спектр антиядерных аутоАТ: АЦА, анти-Sc170, анти-дсДНК, анти-Sm, анти-Ro, анти-La, аКЛ, — а их присутствие ассоциировалось с особенностями клинической картины. «Специфичные» для ССД аутоАТ: АЦА и анти-Sc170 — обнаруживались у 18% больных. При этом анти-Sc170 присутствовали только у низкопозитивных по анти-U1РНП больных, АЦА преимущественно сочетались с высокими титрами анти-U1РНП, а анти-РНКПП не выявлялись ни у одного больного. Анти-дсДНК, РФ, анти-Ro достоверно чаще выявлялись у высокопозитивных по анти-U1РНП больных. При этом обнаружена ассоциация анти-дсДНК и АЦП с перекрестными состояниями — сочетанием ССД с СКВ и РА; РФ и анти-Sm — с поражением суставов; анти-Ro, анти-La — с наличием СШ.

При анализе данных ретроспективного и проспективного обследования 24 больных показано, что выявленные в дебюте анти-U1РНП сохранялись на протяжении заболевания у 75% из них. При этом, по данным корреляционного анализа, высокому уровню анти-U1РНП в дебюте соответствовали высокие значения этого показателя в последующие годы ($r=0,4$; $p<0,05$).

В одной из отечественных работ, посвященной изучению перекрестных (overlap-) синдромов ССД с РА и ССД с дерматомиозитом/полимиозитом частота выявления анти-U1РНП составила 15% и была значительно выше у больных ССД и РА [18]. В нашей группе больных перекресты встречались в 34% случаев (среди них также чаще выявлялся перекрест с РА). В другой отечественной работе [19] анти-U1РНП встречались преимущественно у пациентов с лимитированной и перекрестной формами ССД (в 8,6% случаев).

При этом они были обнаружены почти у каждого четвертого в группе анти-Sc170- и АЦА-негативных пациентов, что требует дальнейшего детального изучения.

Заключение. Таким образом, помимо клинических особенностей в виде преобладания воспалительных мышечно-скелетных проявлений, частого сочетания с СШ и перекрестами, для больных ССД, высокопозитивных по анти-U1РНП, характерно стойкое повышение уровней РФ, анти-Ro, анти-дсДНК.

Изучение антиядерных аутоАТ при ССД остается актуальным в связи с тем, что некоторые из них входят в классификационные критерии заболевания [20] или применяются для ранней доклинической диагностики ССД [21], позволяют рано выделить клинико-иммунологические субтипы заболевания и, следовательно, своевременно определить тактику ведения и назначить адекватное лечение, а также являются важными предикторами исхода и выраженности висцеритов [22]. Однако стоит обращать внимание не только на специфические для ССД аутоАТ. Исходя из полученных нами данных, у больного ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП целесообразно определять анти-Ro, анти-дсДНК, РФ. Так, в случае выявления позитивности по анти-Ro велика вероятность сочетания с СШ и показана специфическая диагностика (офтальмологическое/стоматологическое обследование) для его подтверждения или исключения.

Наличие анти-U1РНП представляет большой интерес, так как они встречаются при различных ИВРЗ и некоторые авторы считают их маркером либо самостоятельного заболевания — смешанного заболевания соединительной ткани, либо перекрестного синдрома [6, 23–25]. Необходимо дальнейшее изучение позитивности по анти-U1РНП у больных ССД для уточнения тактики лечения и более четкого определения прогноза заболевания в этой группе больных. Дальнейшее изучение этих аутоАТ направлено на разработку алгоритма ведения позитивных по анти-U1РНП больных, что позволит в более полной мере осуществить персонализированный подход при лечении данной группы пациентов.

1. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993.
[Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodermicheskie sindromy* [Systemic sclerosis and pseudosclerosis syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993 (In Russ.)].
2. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):324-38. doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: Role of molecular and cellular biomarkers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):324-38. doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338 (In Russ.)].
3. Ананьева ЛП. Роль аутоантител в ранней диагностике системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2019;13(1):5-10. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-5-10 [Ananyeva LP. The role of autoantibodies in the early diagnosis of systemic immunoinflammatory rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):5-10. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-5-10 (In Russ.)].
4. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99 [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in scleroderma systematica: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):86-99. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99 (In Russ.)].
5. Hamaguchi Y, Kodera M, Matsushita T, et al. Clinical and immunological predictors of scleroderma renal crisis for Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1045-52. doi: 10.1002/art.38994
6. Kattah NH, Kattah MG, Utz PJ. The U1-snRNP complex: structural properties relating to autoimmune pathogenesis in rheumatic diseases. *Immunol Rev*. 2010 Jan; 233(1):126-45. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00863.x
7. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun Rev*. 2016 May; 15(5):417-26. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.007
8. Nimelstein SH, Brody S, McShane D, Holman HR. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59: 239-48. doi: 10.1097/00005792-198007000-00001
9. Stamenkovic B, Stankovic A, Dimic A, et al. The clinical significance of antibody determination to cyclic citrullinated peptides in systemic sclerosis. *Srp Arh Celok Lek*. 2012 May-Jun;140(5-6):350-4. doi: 10.2298/SARH1206350S
10. Varga J, Wigley FM. Scleroderma – Systemic Sclerosis. In: *Clinical Immunology*. 5th ed. Elsevier; 2019. P. 747.
11. Ананьева ЛП. Ранняя системная склеродермия — современный алгоритм диагностики (лекция). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):87-93. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1279 [Ananyeva LP. Early systemic scleroderma: a current diagnostic algorithm (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012; 50(2):87-93. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1279 (In Russ.)].
12. StClair EW, Query CC, Bentley R, et al. Expression of autoantibodies to recombinant (U1) RNP-associated 70K antigen in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990;54:266-80. doi: 10.1016/0090-1229(90)90088-8
13. Horimoto AMC, Possamai VM, Costa IP. Sjögren's Syndrome and Sicca Symptoms in Patients with Systemic Sclerosis. *J Arthritis*. 2016;5:1.
14. Шаяхметова РУ, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Клинико-лабораторная характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):539-44. doi: 10.14412/1995-4484-2019-539-544 [Shayakhmetova RU, Ananyeva LP, Koneva OA, et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with systemic sclerosis positive for anti-ribonucleoprotein antibodies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):539-44. doi: 10.14412/1995-4484-2019-539-544 (In Russ.)].
15. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovic D, et al. «To Be or Not To Be», Ten Years After: Evidence for Mixed Connective Tissue Disease as a Distinct Entity. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(4): 589-98. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.010
16. Steen V, Domsic RT, Lucas M, et al. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012 Sep;64(9):2986-94. doi: 10.1002/art.34482
17. Ihn H, Yamane K, Yazawa N, et al. Distribution and antigen specificity of anti-U1RNP antibodies in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 1999;117:383-7. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00961.x
18. Десинова ОВ, Старовойтова МН, Гусева ИА и др. Особенности перекрестной формы системной склеродермии с ревматоидным артритом (ССД-РА overlap-синдром). Научно-практическая ревматология. 2007;45(4):18-23. doi: 10.14412/1995-4484-2007-18-23 [Desinova OV, Starovoytova MN, Guseva IA, et al. Features of systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome (SS-RA overlap syndrome). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(4):18-23. doi: 10.14412/1995-4484-2007-18-23 (In Russ.)].
19. Старовойтова МН, Десинова ОВ, Конева ОА и др. Профиль аутоантител при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):418-23. doi: 10.14412/1995-4484-2016-418-423 [Starovoytova MN, Desinova OV, Koneva OA, et al. Profile of autoantibodies in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):418-23. doi: 10.14412/1995-4484-2016-418-423 (In Russ.)].
20. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11): 2737-47.
21. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. From Raynaud's phenomenon to very early diagnosis of systemic sclerosis / The VEDOSS approach. *Curr Rheumatol Rev*. 2013;9(4):245-8. doi: 10.2174/157339710904140417124819
22. Hamaguchi Y, Takehara K. Anti-nuclear autoantibodies in systemic sclerosis?: News and perspectives. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018;3(3):201-13. doi: 10.1177/2397198318783930
23. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups on behalf of the UK JSLE Study Group. *Lupus*. 2016;25:1542-50. doi: 10.1177/0961203316644333
24. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, et al. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:95-111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002
25. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, et al. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:78. doi: 10.1186/ar2276

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.12.2019/23.01.2020/11.02.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шаяхметова Р.У. <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>

Ананьева Л.П. <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Конева О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>

Старовойтова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>

Десинова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>

Овсянникова О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>

Гарзанова Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>

Лобулярный панникулит при ревматических заболеваниях: собственные данные

Егорова О.Н.¹, Белов Б.С.¹, Раденска-Лоповок С.Г.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Россия, Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2

Цель исследования — изучить клинические и лабораторные особенности лобулярного панникулита (ЛПн) на когорте больных, направленных в ревматологический центр.

Пациенты и методы. В исследование включены 687 пациентов с панникулитами (Пн; 613 женщин и 74 мужчины, средний возраст — 39,7±11,3 и 41,2±12,5 года соответственно), находившихся на амбулаторном и/или стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2007–2017 гг. с диагнозом «узловатая эритема» или «панникулит».

Результаты и обсуждение. В результате применения разработанного нами диагностического алгоритма, а также в соответствии с существующей классификацией Пн у 430 больных (62,6%) диагностирован септальный Пн, у 249 (36,2%) — ЛПн. У 97 (39%) больных ЛПн ассоциировался с ревматическими заболеваниями (РЗ). Большинство случаев (70%) составили больные с идиопатическим ЛПн (ИЛПн), который в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра относится к группе системных поражений соединительной ткани (M35.6), а также с системной красной волчанкой (11,45%), дерматомиозитом (9,37%) и ревматоидным артритом (7%). В этой группе преобладали женщины (соотношение мужчины : женщины — 1:7) с хроническим течением заболевания преимущественно при ИЛПн. Клиническая картина соответствовала четырем формам ЛПн, которые могут иметь диагностическое и прогностическое значение при РЗ.

Заключение. Проведенное исследование подтвердило актуальность изучения ЛПн при РЗ в связи с негативным влиянием на течение, тяжесть и эффективность терапии основного заболевания.

Ключевые слова: лобулярный панникулит; ревматические заболевания; диагностика; клиническая картина.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Белов БС, Раденска-Лоповок СГ. Лобулярный панникулит при ревматических заболеваниях: собственные данные. Современная ревматология. 2020;14(1):57–61. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-57-61

Lobular panniculitis in rheumatic diseases: the authors' own data

Egorova O.N.¹, Belov B.S.¹, Radenska-Lopovok S.G.^{1,2}

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

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

Objective: to study the clinical and laboratory features of lobular panniculitides (LPn) on a cohort of patients referred to the rheumatology center.

Patients and methods. The investigation enrolled 687 patients (613 women and 74 men; mean age, 39.7±11.3 and 41.2±12.5 years, respectively) with panniculitis (Pn) who had received outpatient and/or inpatient treatment for diagnosed erythema nodosum or panniculitis at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2007–2017.

Results and discussion. By applying the diagnostic algorithm developed by the authors and the existing classification of Pn, the investigators diagnosed septal Pn in 430 (62.6%) patients and LPn in 249 (36.2%). The latter was associated with rheumatic diseases (RDs) in 97 (39%) patients. Most (70%) cases were patients with idiopathic LPn (ILPn), which, according to the 10th edition of the International Classification of Diseases, belongs to a group of systemic connective tissue disorders (M35.6), as well as those with systemic lupus erythematosus (SLE) (11.45%), dermatomyositis (DM) (9.37%), and rheumatoid arthritis (7%). This group showed a preponderance of females (the ratio of males to females was 1:7) with the chronic course of the disease mainly in ILPn. The clinical picture corresponded to four types of LPn, which may be of diagnostic and prognostic value in RDs.

Conclusion. This investigation confirmed the relevance of studying LPn in RDs because of its negative impact on the course, severity and therapeutic efficiency of the underlying disease.

Keywords: lobular panniculitis; rheumatic diseases; diagnosis; clinical picture.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Belov BS, Radenska-Lopovok SG. Lobular panniculitis in rheumatic diseases: the authors' own data. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2020;14(1):57–61 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-57-61

Панникулиты (Пн) являются одной из наиболее сложных областей для клиницистов разных специальностей. В современных условиях Пн рассматривают как совокупность гетерогенных воспалительных заболеваний с вовлечением подкожной жировой клетчатки (ПЖК), с потенциально общими клиническими и гистопатологическими признаками. Ряд авторов предложили группировать Пн в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины. В соответствии с преимущественным преобладанием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых дольках выделяют септальный Пн (СПн) и лобулярный Пн (ЛПн). Оба типа Пн могут протекать с признаками васкулита и без таковых, что находит отражение в клинической картине заболевания [1–4].

Отсутствует ясность в вопросе об этиологии Пн. Определенная роль отводится инфекционным факторам (вирусам, бактериям), травмам, приему лекарственных препаратов, иммуноопосредованным/аутоиммунным и аутовоспалительным заболеваниям [2–5]. Представляет большой интерес нозологическая принадлежность видов и вариантов Пн при ревматических заболеваниях (РЗ). Нередко в качестве одного из симптомов РЗ выступают Пн, которые могут являться причиной поздней диагностики основного заболевания [6]. Особую значимость представляет ЛПн при РЗ. В зависимости от клинической картины выделяют четыре формы ЛПн. Узловатая форма (Уф) характеризуется единичными уплотнениями на нижних и верхних конечностях, реже – на груди, животе. При формировании конгломератов и обширных бляшек с неровными контурами и бугристой поверхностью речь идет о бляшечной форме (Бф). Обычно уплотнения рассасываются в течение нескольких недель, оставляя «блюдецобразные» западения кожи вследствие атрофии ПЖК, в которых могут откладываться кальцинаты. Для инфильтративной формы (Иф) характерно вскрытие уплотнений с выделением маслянисто-пенистой массы и формированием плохо заживающих изъязвлений и атрофических рубцов. При мезентериальной форме (Мф) в патологический процесс вовлекается ПЖК забрюшинной области и сальника [3–5, 7]. Следует отметить, что для Уф и Мф более характерна умеренная или низкая лабораторная активность, тогда как для Бф и Иф – высокая воспалительная активность [5, 7].

Большое значение для верификации варианта Пн имеет специфичность гистоморфологической картины основного заболевания [3, 4, 8].

В доступных электронных базах PubMed и Scopus встречается значительное количество наблюдений, но контролируемые клинические исследования ЛПн при РЗ отсутствуют, что послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель работы – изучить клинические и лабораторные особенности ЛПн на когорте больных, направленных в ревматологический центр.

Пациенты и методы. В исследование включены 687 пациентов с Пн (613 женщин и 74 мужчины, средний возраст – $39,7 \pm 11,3$ и $41,2 \pm 12,5$ года соответственно) с диагнозом «Узловатая эритема» или «Панникулит», находившиеся на амбулаторном и/или стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2007–2017 гг. Большинство пациентов были направлены в клинику Института по поводу болез-

ненных воспалительных узлов на верхних или нижних конечностях и/или туловище.

В исследование не включали больных с туберкулезной инфекцией, гематологическими и онкологическими заболеваниями. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Все пациенты обследованы по разработанному нами диагностическому алгоритму [9]:

1. Клиническое обследование, включавшее сбор анамнеза (с акцентом на период года начала болезни, хронические заболевания, аллергологический статус и т. д.), а также исследования по органам и системам. При характеристике поражения кожи оценивали количество, размер пораженных участков, распространенность и окраску уплотнений, а также интенсивность болезненности при пальпации, которую определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя. Стадию узла идентифицировали по цвету уплотнения (рис. 1): 0 – нет высыпаний, I – начальная стадия (бледно-розовый или розовый), II – развернутая стадия (красный или багрово-красный) и III – разрешение (синюшная и/или обычная окраска кожи). Площадь поражения ПЖК оценивали «методом ладони», где ладонь исследователя использовали как единицу измерения [10]. Мануальное мышечное тестирование (Manual Muscle Testing, ММТ) аксиальных, проксимальных и дистальных групп мышц выполнялось согласно рекомендациям International Myositis Assessment and Clinical Studies Group с оценкой по 10-балльной шкале 8 и 24 мышц (ММТ8 – норма 80 баллов; ММТ24 – норма 240 баллов) [11]. Оценка объема движений проводилась в горизонтальной и вертикальной плоскостях при сопротивлении силе давления тестирующего врача.

2. Лабораторные и инструментальные исследования проводили по единому алгоритму, включающему определение сывороточной концентрации α -1-антитрипсина, амилазы, липазы, трипсина, креатинфосфокиназы (КФК), С-реактивного белка (СРБ), антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), антинейтрофильных цитоплазматических антител, антител к Scl-70 (анти-Scl-70), ревматоидного фактора (РФ), иммуноглобулинов М, А, G, G4, антинуклеарного фактора (АНФ), а также компьютерную томографию органов грудной клетки [9].

3. Биопсию кожи и ПЖК выполняли из очагов наибольшего поражения с последующим патоморфологическим исследованием.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В результате применения разработанного нами диагностического алгоритма, а также в соответствии с существующей классификацией [1–4] СПн диагностирован у 430 (62,6%) больных, ЛПн – у 249 (36,2%). В 9 случаях (1,3%) определить вариант Пн не представилось возможным, несмотря на проведенное комплексное обследование. У 8 (1,1%) больных данных, свидетельствующих о наличии Пн, не получено, верифицированы диагнозы: дискоидная волчанка и липодистрофия (по два случая, 25%), рожистое воспаление, лишай, фиксированная эритема и кератоакан-

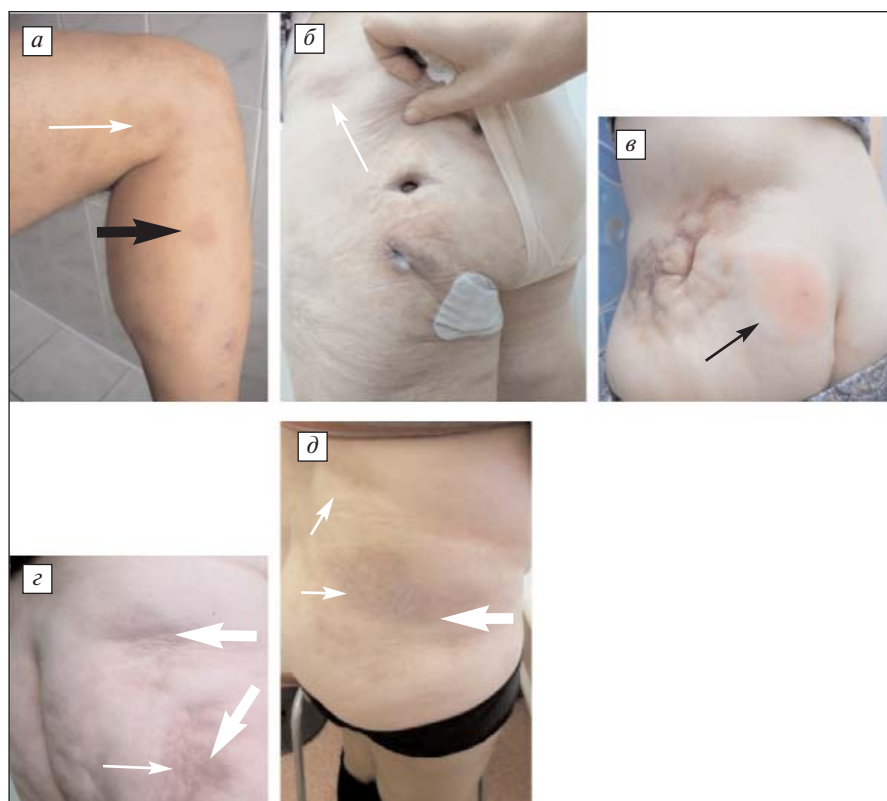


Рис. 1. Проявления ЛПн при РЗ: а – ИЛП со множественными распространенными уплотнениями в области нижних конечностей (Уф) II (широкая черная стрелка) и III (тонкая белая стрелка) стадии узла; б – Иф со множественными изъязвлениями и уплотнением III стадии (тонкая белая стрелка) в ягодичной области; в – СКВ с изъязвлением и рубцеванием (Иф) и уплотнение I стадии (тонкая черная стрелка) в ягодичной области; г – ДМ, в ягодичной области – диффузное уплотнение (Бф) III стадии (тонкая белая стрелка) с симптомом «блюдца» (широкие белые стрелки); д – ССД, в ягодичной и поясничной области – диффузные уплотнения III стадии (тонкие белые стрелки) с симптомом «блюдца» (широкая белая стрелка)

Fig. 1. LPn in patients with RDs: а – ILPn with multiple common lower extremity indurations (nodular lesion) of Stages II (thick black arrow) and III (thin white arrow) in the nodule; б – Infiltrative lesion with multiple ulcerations and induration of Stage III (thin white arrow) in the gluteal region; в – SLE with ulceration and scarring (infiltrative lesion) and induration of Stage I (thin black arrow) in the gluteal region; д – DM, diffuse induration (en plaque) of Stage III (thin white arrow) with the saucer symptom (thick white arrows) in the gluteal region; е – CCD, diffuse indurations of Stage III (thin white arrows) with the saucer symptom of (thick white arrow) in the gluteal and lumbar regions

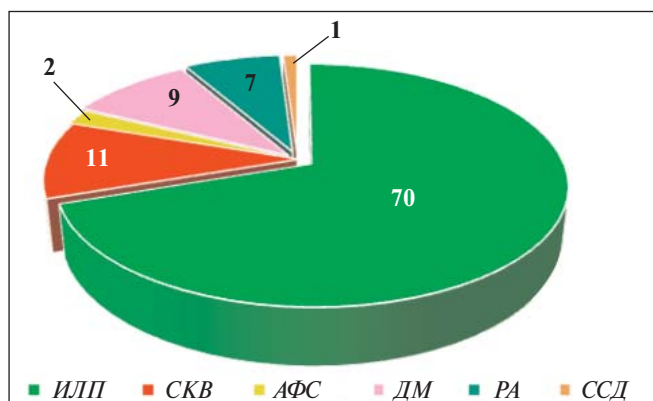


Рис. 2. Частота и структура ЛПн у больных РЗ (n=97), %
Fig. 2. The rate and pattern of LPn in patients with RD (n=97), %

тома (по одному случаю, 12,5%). Для дальнейшего анализа была отобрана группа из 97 больных с ЛПн в рамках РЗ (рис. 2). Большинство случаев (70%) составили больные с идиопатическим ЛПн (ИЛП), который в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра относится к группе системных поражений соединительной ткани (M35.6).

В указанной группе среди обследованных больных преобладали женщины (соотношение женщины : мужчины – 1:7). Средний возраст начала болезни составил $44,23 \pm 14,98$ года (от 16 до 62 лет). В данной когорте больных можно выделить два периода дебюта заболевания: в возрасте от 16 до 25 лет (18%) и от 46 до 60 лет (39%), что обусловлено преобладанием в данной возрастной группе пациентов с ИЛП ($p < 0,02$). Средняя длительность заболевания – $16,2 \pm 6,5$ мес. Среди 97 обследованных доминировали пациенты с хроническим течением (60,42%), которое значимо чаще встречалось при ИЛП, ревматоидном артрите (РА), антифосфолипидном синдроме (АФС) и системной склеродермии (ССД), $p < 0,003$, тогда как подострое (20,83%) и острое (18,75%) течение – при системной красной волчанке (СКВ) и дерматомиозите (ДМ), $p < 0,05$.

Анализ клинических проявлений позволил выделить четыре формы ЛПн: Уф – у 46 больных, Бф – у 20, Иф – у 18 и Мф – у 12, частота развития которых зависела от нозологической принадлежности (см. таблицу и рис. 1). У 34 (35%) пациентов в процессе развития заболевания отмечено сочетание стадий. У 9 (9,37%) пациентов с РА и АФС ЛПн соответствовал одному из его вариантов – липодерматосклерозу. У 5 (7,46%) пациентов с Мф ИЛП заболевание протекало без поражения кожи и ПЖК.

У 49 (50,51%) больных уплотнения были незначительно болезненными (интенсивность боли ≤ 40 мм), что соответствовало III стадии узла. У 35 (36%) больных зафиксирована выраженная болезненность при пальпации (≥ 70 мм ВАШ), которая при II стадии узла наблюдалась в 100% случаев ($r = 0,49$; $p < 0,05$). Медиана диаметра узла составила 6,6 [4,5; 32,0] см. Наименьшая медиана длительности заболевания выявлена при I стадии (6,7 [3,0; 69,0] мес), максимальная – при III стадии узла (36,4 [11,0; 84,0] мес).

Суммарная площадь поражения, оцениваемая методом «ладони», коррелировала с болезненностью по ВАШ ($r = 0,46$; $p < 0,05$), количеством уплотнений ($r = 0,33$; $p < 0,05$) и со II стадией узла ($r = 0,33$; $p < 0,05$). Уплотнения локализовались преимущественно на нижних конечностях (47,4%;

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Распределение форм ЛПн в зависимости от основного заболевания, n (%)
Distribution of the types of LPn according to the underlying disease, n (%)

Форма ЛПн	Нозология					
	ИЛП (n=67)	СКВ (n=11)	ДМ (n=9)	РА (n=7)	АФС (n=2)	ССД (n=1)
Уф (n=46)	30 (6,5)	5 (10,8)	3 (6,5)	6 (13)	2 (4,3)	—
Бф (n=20)	10 (50)	3 (15)	5 (25)	1 (5)	—	1 (5)
Иф (n=19)	15 (78,9)	3 (15,7)	1 (5,2)	—	—	—
Мф (n=12)	12 (100)	—	—	—	—	—

$p < 0,02$) и в четверти случаев — на плечах, чаще на передней (82,08%) и латеральной (70,14%) поверхностях. У 77 (79,3%) больных ($p < 0,0001$) уплотнения носили симметричный характер. У 16 (16,4%) пациентов наблюдался распространенный характер уплотнений на верхних, нижних конечностях и туловище. В 89,6% случаев ($p < 0,001$) выявлен симптом «блюдца» и в 28,8% — рубцовые изменения.

На момент включения в исследование наиболее частыми клиническими проявлениями ЛПн при РЗ были слабость (76,2%), повышение температуры (59,7%), суставной синдром (49,4%) и миалгии (43,2%). У пациентов с поражением суставов и синдромом раздражения кишечника преобладали узлы II (41,1%) и III (70,5%) стадии ($p < 0,05$). Субфебрильная температура ассоциировалась с узлами II стадии ($r = 0,74$; $p < 0,0003$). Относительно более частыми у пациентов с СКВ и ДМ были кожные изменения в виде эритемы на лице и туловище (50%), эритемы Готтрона (45%), капилляритов (55%), околоногтевых капилляритов (30%), язвенно-некротического васкулита (25%), параорбитального отека (30%), алопеции (50%). При ДМ были выявлены высокие значения ММТ8 ($47,83 \pm 16,17$ балла) и ММТ24 ($183,0 \pm 34,147$ балла), что было сопоставимо с выраженностью кожных проявлений.

Медианы СОЭ и уровня СРБ составили 27 [15; 73] мм/ч и 9,0 [3,1; 32,8] мг/л соответственно, повышение этих показателей отмечалось в 66% случаев. Признаки люпус-нефрита выявлены в 27,2% случаев. У всех пациентов с ДМ зафиксировано повышение КФК в среднем до $2910,2 \pm 3599,4$ Ед/л, что в 15 раз превышало норму. Иммунологические нарушения отмечались у 19 (19,5%) пациентов: у 57,8% выявлены АНФ/анти-дсДНК, у 36,8% — РФ и у 5,2% — анти-Scl-70.

Морфологическое исследование биоптата кожи и ПЖК проведено у 77 пациентов: у 65 — с ИЛП, у 7 — с СКВ и у 5 — с ДМ. ИЛП характеризовался выраженным воспалением долек клетчатки с фокусами липонекроза. Воспалительный инфильтрат был представлен разными клетками. Наряду с лимфоцитами, лейкоцитами и гистиоцитами присутствовали эозинофилы и гигантские многоядерные клетки. В единичных случаях отмечали формирование гранулемоподобных структур. Патоморфологическая картина ЛПн при ДМ и СКВ была представлена скудной лейко-лимфоцитарной инфильтрацией, расширением соединительнотканых септ, единичными многоядерными клетками и очагами некроза с пролиферацией липоцитов.

На момент включения в исследование терапию ГК в средней дозе $12,75 \pm 7,12$ мг/сут получали 42 пациента (43,2%). У 38 (39,1%) больных применяли цитостатические препараты: у 18 (47,36%) — циклофосфамид, у

11 (28,9%) — микофенолата мофетил, у 2 (19,64%) — азатиоприн, у 7 (17,9%) — метотрексат, у 1 (1%) — колхикум, у 58 (59,7%) — аминохинолиновые средства. Нестероидные противовоспалительные препараты принимали 47 (48,4%) пациентов с ЛПн при РЗ. Пять пациентов получили генно-инженерные биологические препараты: по два больных — абатацепт и этанерцепт и один — ритуксимаб. Эффект от проводимого лечения отметили 27 (27,8%) пациентов. У 43 (44,3%) больных выявлено увеличение количества узлов за время болезни.

Обсуждение. Представленные данные нельзя рассматривать как истинный «срез» современной популяции больных Пн в России. Тем не менее следует отметить полиэтиологический характер этого заболевания. Ревматологическая патология была заподозрена только у 8,7% больных. Наши данные согласуются с таковыми В. Kisacik и соавт. [12], которые наблюдали 4% пациентов с направительным диагнозом РЗ. Поэтому в настоящее время назрела необходимость изучения РЗ через призму кожных изменений и поражения ПЖК. Правильная оценка и интерпретация указанных изменений играют важную роль в дифференциально-диагностическом поиске, способствуют достоверному и своевременному распознаванию болезни.

Нередко Пн ассоциируется с РЗ [6]; так, при СКВ он встречается в 1–5% случаев [4, 13, 14], при системных васкулитах — в 0,5–1% [15], при ССД — в 8% [14, 16], при ДМ — в 10% [14, 17], при болезни Бехчета — в 25–50% [4, 9]. Истинная клиническая и прогностическая значимость Пн при РЗ остается недооцененной.

Согласно ряду исследований, Пн диагностируется у женщин в любом возрасте, но преимущественно в фертильном периоде (в 3–47% случаев) [1, 3, 5]. Такой разброс в частоте можно объяснить небольшим количеством работ, отсутствием исследований, посвященных изучению полового диморфизма, малочисленностью групп больных, коротким периодом наблюдения и пр. Основываясь на собственных данных, можно отметить, что среди обследованных 97 больных РЗ с ЛПн преобладали женщины в возрасте от 25 до 62 лет. Неожиданные результаты получены при анализе возрастных групп данной когорты больных в молодом и в среднем возрасте, что ассоциировалось с СКВ и ИЛП соответственно.

Интересные данные получены при анализе течения РЗ с ЛПн. В 60,42% случаев выявлено хроническое течение заболевания, которое значимо чаще встречалось при ИЛП ($p < 0,002$), что, вероятно, обусловлено диагностическими трудностями в верификации данной нозологии у клиницистов и, следовательно, неадекватной тактикой ведения этих больных. В 39% случаев острое и подострое течение было

связано с СКВ и ДМ, где ЛПн был одним из первых симптомов и ассоциировался с высокой степенью активности основной патологии ($p < 0,05$).

В нашем исследовании подтверждено наличие четырех форм ЛПн, которые могут иметь диагностическое и прогностическое значение при РЗ. Так, Бф и Иф значимо чаще встречались при ИЛП, СКВ и ДМ, что коррелировало с активностью заболевания ($r = 0,33$; $p < 0,05$). При анализе кли-

нической картины СКВ и ДМ следует, что Иф более характерна для СКВ, а Бф — для ДМ (см. таблицу).

Заключение. Проведенное исследование подтвердило актуальность изучения ЛПн в ревматологии в связи с негативным его влиянием на течение, тяжесть и эффективность терапии фонового заболевания. Целесообразны дальнейшие исследования с целью определения терапевтической тактики, прогноза и исхода у данной когорты больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ter Poorten MC, Thiers BH. Panniculitis. *Dermatol Clin.* 2002;20(3):421-33. doi: 10.1016/S0733-8635(02)00008-6
2. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:163-83. doi: 10.1067/mjd.2001.114736
3. Requena L, Sanchez YuE. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:325-61. doi: 10.1067/mjd.2001.114735
4. Wick MR. Panniculitis: a summary. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34(3):261-72. doi: 10.1053/j.semdp.2016.12.004
5. Вербенко ЕВ. Спонтанный панникулит. В кн.: Скрипкин ЮК, редактор. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 1995. Т. 2. С. 399-410
[Verbenko EV. Spontaneous panniculitis. In: Skripkin YuK, editor. *Kozhnye i venericheskie bolezni. Rukovodstvo dlya vrachev* [Skin and sexually transmitted diseases. Guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 1995. Vol. 2. P. 399-410 (In Russ.)].
6. Morita TCAB, Tres GFS, Garcia MSC, et al. Panniculitides of particular interest to the rheumatologist. *Adv Rheumatol.* 2019 Aug 1; 59(1):35. doi: 10.1186/s42358-019-0077-5
7. Егорова ОН, Белов БС, Глухова СИ, Раденска-Лоповок СГ. Идиопатический лобулярный панникулит как общеклиническая проблема. Терапевтический архив. 2019;91(5):49-53.
[Egorova ON, Belov BC, Glukhova SI, Radenska-Lopovok SG. Idiopathic lobular panniculitis as a general clinical problem. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2019;91(5):49-53 (In Russ.)].
8. Раденска-Лоповок СГ, Егорова ОН, Белов БС и др. Особенности идиопатического панникулита — клинико-морфологические корреляции. Архив патологии. 2019;81(3):37-44.
[Radenska-Lopovok SG, Egorova ON, Belov BS, et al. Features of idiopathic panniculitis — clinical and morphological correlations. *Arkhiv Patologii.* 2019;81(3):37-44 (In Russ.)].
9. Егорова ОН, Белов БС, Раденска-Лоповок СГ и др. К проблеме дифференциальной диагностики панникулитов. Врач. 2014;(11):14-9.
[Egorova ON, Belov BS, Radenska-Lopovok SG, et al. To the problem of differential diagnosis of panniculitis. *Vrach.* 2014;(11):14-9 (In Russ.)].
10. Мурадян РИ, Панченков НР. Экстренная помощь при ожогах. Москва: Медицина; 1983. С. 63-4.
[Muradyan RI, Panchenkov NR. *Ekstrennaya pomoshch' pri ozhogakh* [Emergency burns]. Moscow: Meditsina; 1983. P. 63-4 (In Russ.)].
11. Антелави ОА, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности и повреждения при идиопатических воспалительных миопатиях. Научно-практическая ревматология. 2007;45(1):59-62.
[Antelava OA, Nasonov EL. Modern methods of assessment of activity and damage in idiopathic inflammatory myopathies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2007;45(1):59-62 (In Russ.)].
12. Kisacik B, Onat AM, Pehlivan Y. Multiclinical experiences in erythema nodosum: rheumatology clinics versus dermatology and infection diseases clinics. *Rheumatol Int.* 2013;33(2):315-8. doi: 10.1007/s00296-012-2413-5
13. Kimball H, Kimball D, Siroy A, et al. Novel diagnostic imaging features of facial lupus panniculitis: ultrasound, CT, and MR imaging with histopathology correlate. *Clin Imaging.* 2019 Jul;58:177-81. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.07.006
14. Hansen CB, Callen JP. Connective tissue panniculitis: lupus panniculitis, dermatomyositis, morphea/scleroderma. *Dermatol Ther.* 2010;23(4):341-49. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01334.x
15. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Инновационные методы лечения артериита Такаюсу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):536-48. doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548
[Beketova TV, Nasonov EL. Innovative treatments for Takayasu's arteritis: A focus on interleukin-6 inhibitors. The authors' experience with tocilizumab and a review of literature. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017; 55(5):536-48. doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548 (In Russ.)].
16. Mangold AR, Costello CM, Cumsy HJL, et al. Systemic scleroderma and lupus panniculitis with atypical clinical features: A case report and comprehensive review. *JAAD Case Rep.* 2018 Sep;4(8):789-93. doi: 10.1016/j.jder.2018.03.022
17. Kuhn A. Characterizing clinicopathological and immunohistochemical findings in dermatomyositis panniculitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Aug;32(8):1231-32. doi: 10.1111/jdv.15149

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
09.12.2019/15.01.2020/28.01.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

Исследование выполнено в рамках научной темы № АААА-А19-119021190148-3 «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

The investigation has been conducted within the framework of the science topic No. АААА-А19-119021190148-3 «Comorbid infections in rheumatic diseases and the problems of safety of antirheumatic therapy».

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Раденска-Лоповок С.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4669-260X>

Минеральная плотность кости у женщин пожилого и старческого возраста с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов

Аверкиева Ю.В., Григорьева И.И., Раскина Т.А.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Цель исследования — изучить состояние минеральной плотности кости (МПК) у женщин пожилого и старческого возраста с остеоартритом (ОА) коленных и тазобедренных суставов.

Пациенты и методы. В исследование включены 124 женщины (средний возраст — $73,3 \pm 8,46$ года) с диагнозом ОА, соответствующим диагностическим критериям ACR. Определялась МПК поясничного отдела позвоночника (L_{1-IV}) и шейки бедренной кости, проведена рентгенография коленных и тазобедренных суставов в прямой проекции с оценкой рентгенологической стадии по классификации Kellgren и Lawrence.

Результаты и обсуждение. Общая частота остеопороза (ОП) в исследуемой когорте составила 28%, остеопении — 41%. ОП диагностирован у 20% женщин в возрасте 60–74 лет и у 38% — в возрасте 75–90 лет ($p < 0,05$), остеопении — у 41 и 42% соответственно ($p > 0,05$). В возрастных группах 65–74 лет и ≥ 75 лет у женщин с ОА тазобедренных суставов III–IV стадии МПК в шейке бедра была значимо выше, чем при I–II стадии ($p < 0,05$). В то же время в поясничном отделе позвоночника более поздние рентгенологические стадии ОА тазобедренных суставов были ассоциированы с более низкой МПК ($p < 0,05$). Пациентки обеих возрастных групп, страдающие ОА коленных суставов III и IV стадии, имели значимо более высокую МПК в поясничном отделе позвоночника, чем больные с ОА I–II стадии ($p < 0,05$). МПК в шейке бедра у больных ОА коленных суставов I–II и III–IV стадий была сопоставима в обеих возрастных группах ($p > 0,05$).

Заключение. Связь МПК и характерных для ОА структурных изменений противоречива и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: остеопороз; минеральная плотность кости; остеоартрит; пожилой и старческий возраст.

Контакты: Татьяна Алексеевна Раскина; rassib@mail.ru

Для ссылки: Аверкиева ЮВ, Григорьева ИИ, Раскина ТА. Минеральная плотность кости у женщин пожилого и старческого возраста с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. Современная ревматология. 2020;14(1):62–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-62-66

Bone mineral density in elderly and senile women with knee and hip osteoarthritis

Averkiewa Yu.V., Grigorieva I.I., Raskina T.A.

Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo 22A, Voroshilov St., Kemerovo 650056, Russia

Objective: to study bone mineral density (BMD) in elderly and senile women with knee and hip osteoarthritis (OA).

Patients and methods. The investigation enrolled 124 women (mean age, 73.3 ± 8.46 years) diagnosed with OA meeting the ACR diagnostic criteria. Lumbar spine (L_{1-IV}) and femoral neck BMD values were determined; knee and hip X-ray in the frontal projection was carried out to assess the radiographic stage according to the Kellgren and Lawrence classification.

Results and discussion. The overall incidence of osteoporosis (OP) and osteopenia in the study cohort was 28 and 41%, respectively. OP was diagnosed in 20% of women aged 60–74 years and in 38% of those aged 75–90 years ($p < 0.05$); osteopenia was in 41 and 42%, respectively ($p > 0.05$). In the age groups of 65–74 years and ≥ 75 years, women with stage III–IV hip OA had a significantly higher femoral neck BMD than those with Stage I–II ($p < 0.05$). At the same time, the later radiographic stages of hip OA were associated with lower lumbar spine BMD ($p < 0.05$). The patients of both age groups who had Stages III and IV knee OA had a significantly higher lumbar spine BMD than those with Stage I–II OA ($p < 0.05$). The femoral neck BMD in patients with Stages I–II and III–IV knee OA was comparable in both age groups ($p > 0.05$).

Conclusion. The relationship between BMD and OA-related structural changes is contradictory and requires further investigation.

Keywords: osteoporosis; bone mineral density; osteoarthritis; elderly and senile age.

Contact: Tatiana Alekseevna Raskina; rassib@mail.ru

For reference: Averkieva YuV, Grigorieva II, Raskina TA. Bone mineral density in elderly and senile women with knee and hip osteoarthritis. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2020;14(1):62–66 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-62-66

Увеличение продолжительности жизни — одно из главных достижений современной медицины. Долголетие неизбежно связано с ростом так называемых «возраст-ассоциированных болезней», среди которых важное место занимают остеопороз (ОП) и остеоартрит (ОА).

ОА — самое частое заболевание суставов, распространенность которого увеличивается с возрастом. ОА в мире страдает около 15% населения, причем приблизительно 65% из них — в возрасте 60 лет и старше [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ОА выявляется у 40% лиц пожилого возраста, и около 80% из них имеют различные ограничения подвижности, а каждый четвертый не может осуществлять повседневную деятельность [2].

Другим распространенным заболеванием является ОП, социальное значение которого определяется его последствиями — нетравматическими переломами позвоночника и трубчатых костей, обуславливающими значительный рост заболеваемости, инвалидности и смертности людей пожилого возраста.

Более трех десятилетий прошло с момента, когда M. Foss и P. Byers [3] впервые выявили, что у больных с остеопоротическими переломами бедра проявления ОА в тазобедренном суставе (ТБС) были минимальны или отсутствовали вовсе, в то же время у пациентов с верифицированным ОА имела место тенденция к аномальному увеличению минеральной плотности кости (МПК). Теория об обратной связи ОА и ОП явилась предпосылкой к дальнейшему изучению патогенетических аспектов сосуществования этих болезней, что было обусловлено необходимостью дифференцированного подхода к лечению как ОА, так и ОП, особенно в том случае, если терапия одного заболевания может увеличивать риск развития другого.

Пионерской работой в области изучения взаимоотношений ОА и ОП стал обзор и метаанализ 36 клинических исследований из 16 стран Европы, Австралии и США (включено суммарно 37 тыс. человек, из них 11 тыс. — больные ОА различных локализаций), опубликованный J. Dequeker в 1996 г. [4]. Автором была сформулирована концепция об инверсивном отношении между двумя этими нозологиями, основанная на анализе результатов гистоморфологического исследования биоптатов костной ткани, подсчета индекса Синха, данных простой и двухфотонной абсорбциометрии.

В последние десятилетия особое внимание исследователей направлено на изучение влияния МПК на прогрессирование ОА, поскольку по данному вопросу имеются разные точки зрения.

В большинстве работ по оценке МПК у больных ОА представлены результаты, подтверждающие гипотезу J. Dequeker об обратной корреляционной взаимосвязи этого показателя с проявлениями ОА [5–10]. Показано, что у женщин с прогрессированием клинко-рентгенологических признаков ОА коленных суставов (КС) и ТБС отмечается повышение МПК в проксимальном отделе бедра и поясничном отделе позвоночника (ПОП). Примечательно, что в мужских когортах подобная закономерность фиксировалась существенно реже [4, 8].

Несмотря на то что множество исследований демонстрируют прямую связь между ОА и повышением МПК разных локализаций, на сегодняшний день имеются работы, в которых данной связи не обнаружено [11]. При этом пока-

зано, что остеопенический синдром может выступать в качестве протектора прогрессирования ОА [11].

Имеющиеся противоречия могут быть обусловлены множеством факторов. Так, потеря МПК при различных локализациях ОА может происходить с неодинаковой скоростью в различных сегментах скелета. В связи с этим справедливо полагать, что область измерения МПК имеет значение для оценки взаимосвязи между МПК и проявлениями ОА. Кроме того, исследования могут быть выполнены на гетерогенных по полу, возрасту и расовой принадлежности когортах с использованием различных методик измерения и интерпретации полученных данных, что также может повлиять на результат. Нельзя исключить артефактного повышения МПК за счет характерных для поздних стадий ОА субхондрального склероза и остеофитоза в проекции пораженных суставов, значение которых в большинстве исследований не оценивалось.

Таким образом, на сегодняшний день не достигнуто консенсуса по вопросу взаимосвязи МПК и ОА.

Цель исследования — изучить состояние МПК у женщин пожилого и старческого возраста с ОА КС и ТБС.

Пациенты и методы. Результаты работы основаны на данных одномоментного обследования 124 женщин (средний возраст — $73,3 \pm 8,4$ года) с верифицированным согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) диагнозом ОА, направленных на двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA) в рамках ежегодного скринингового обследования в 2017–2018 гг. и обратившихся амбулаторно к ревматологу с результатом DXA.

Обследование пациенток выполнялось после подписания информированного согласия установленной формы, одобренного этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета. Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (с изменениями от 2013 г.).

В соответствии с классификацией ВОЗ 2018 г. пациентки были разделены на две возрастные группы: 1-я группа — пожилого (60–74 лет) и 2-я — старческого возраста (75–90 лет).

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы (n=124)
Table 1. Characteristics of the study group (n=124)

Показатель	Значение, n (%)
Возраст, годы:	
60–74	66 (53,3)
75–90	58 (46,7)
Рентгенологическая стадия ОА КС:	
I	10 (8,0)
II	23 (18,5)
III	22 (17,7)
IV	15 (12,0)
Рентгенологическая стадия ОА ТБС:	
I	18 (14,5)
II	19 (15,3)
III	13 (10,4)
IV	4 (3,2)

Критериями включения являлись: женский пол, возраст старше 65 лет, достоверный диагноз ОА КС или ТБС I–IV стадии по классификации Kellgren и Lawtence, наличие рентгенограмм соответствующих суставов давностью 6–12 мес.

Критерии исключения: тяжелые сопутствующие заболевания, влияющие на метаболизм кости (злокачественные новообразования, системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет 1-го типа, заболевания паращитовидных и щитовидной желез, гипогонадизм, гиперкортицизм, хроническая почечная недостаточность, синдром мальабсорбции, частичная или полная гастрэктомия, болезни системы крови, хроническая обструктивная болезнь легких, алкоголизм, синдром длительной неподвижности), прием глюкокортикоидов более 3 мес.

Методом DXA на рентгеновском денситометре Lunar Prodigy Primo (США) определяли МПК ПОП (L₁₋₄) и проксимального отдела бедренной кости. Все наблюдаемые женщины были старше 50 лет и находились в постменопаузе, в связи с чем МПК оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ: по Т-критерию – количеству стандартных отклонений (СО) от среднего значения пика костной массы у молодых взрослых. При интерпретации данных использовались следующие референсные интервалы: нормальная МПК (Т-критерий ≥ -1), остеопения (Т-критерий от -1 до $-2,5$) и ОП (Т-критерий $< -2,5$).

Всем пациентам была проведена рентгенография КС и ТБС в прямой проекции с оценкой рентгенологической стадии по классификации Kellgren и Lawtence. В обеих возрастных группах выделены подгруппы больных, имевших I–II и III–IV рентгенологическую стадию ОА.

Начальным этапом статистической обработки полученной информации предусматривалось применение программы Microsoft Office Excel 2010 для работы с электронными таблицами. С ее помощью осуществлялось формирование базы данных и сортировка полученной информации. Статистический анализ проводился с использованием программного пакета Statistica версии 6.1.478.0 для Windows компании StatSoft Inc. (США).

Для оценки и анализа полученных данных применялись непараметрические методы статистики, ввиду того что распределение отличалось от нормального. Результаты описания количественных признаков представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для качественных показателей указывалось абсолютное число и/или относительная величина в процентах (%).

Для оценки значимости различий между двумя группами количественных показателей использовали U-критерий Манна–Уитни (Mann-Whitney U test), для выявления различий между группами по качественным признакам – двусторонний точный критерий Фишера (Fisher exact two-tailed test) или критерий χ^2 Пирсона (Pearson Chi-square).

Результаты. ОП диагностирован у 20% женщин пожилого и у 38% – старческого возраста ($p < 0,05$), остеопения – у 41 и 42% соответственно ($p > 0,05$; рис. 1). МПК оставалась в пределах нормы соответственно у 39 и 20% пациентов ($p < 0,05$).

В группе женщин 75–90 лет ОП в ПОП определялся значительно чаще, чем в шейке бедренной кости ($p < 0,05$; рис. 2). Значимых различий по локализации у лиц 60–74 лет не отмечено ($p > 0,05$).

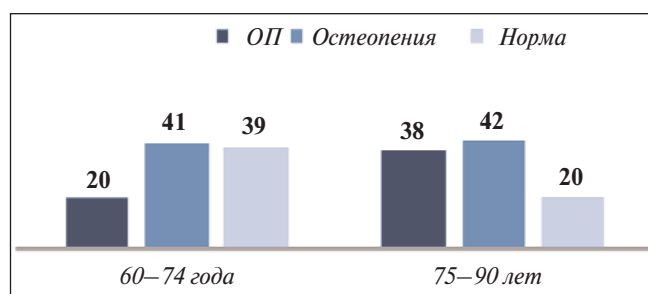


Рис. 1. Частота ОП и остеопении у женщин с ОА в разных возрастных группах, %

Fig. 1. The incidence of OP and osteopenia in women with OA in different age groups, %

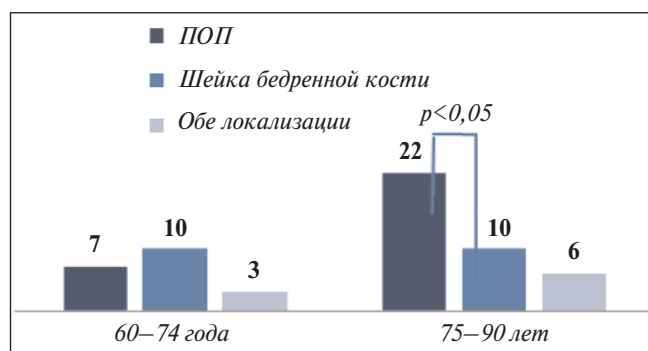


Рис. 2. Частота ОП в аксиальном скелете у женщин с ОА разных локализаций, %

Fig. 2. The incidence of axial skeleton OP in women with OA at different sites, %

У пожилых женщин с ОА ТБС I и II рентгенологической стадии МПК шейки бедренной кости была значительно меньше, чем у пациенток с III и IV стадией (табл. 2; $p < 0,05$). МПК в ПОП значительно не различалась ($p > 0,05$). У женщин той же возрастной группы с ОА КС I и II стадии МПК в ПОП была ниже, чем при III и IV стадиях ($p < 0,05$). Значимых различий в МПК шейки бедренной кости не выявлено ($p > 0,05$).

В группе больных 75–90 лет с ОА ТБС III и IV стадии МПК в шейке бедренной кости была значительно выше, а в ПОП – значительно ниже, чем при I и II стадиях ($p < 0,05$). У женщин данной возрастной группы с ОА КС I и II стадии МПК в поясничном отделе позвоночника была ниже, чем при III и IV стадиях ($p < 0,05$). МПК шейки бедренной кости в подгруппе лиц с ОА КС с разными рентгенологическими стадиями значительно не различалась ($p > 0,05$).

Обсуждение. Общая частота ОП в исследуемой когорте составила 28% (20% – в пожилом, 38% – в старческом возрасте). По данным зарубежных работ, частота ОП у больных ОА различных локализаций составляет 17–38% [9, 12], что согласуется с полученными нами результатами. Так, в исследовании Т. Makinen и соавт. [12] у женщин в постменопаузе частота ОП составила 28%, а остеопения – 45%, что сопоставимо с данными нашей работы. В то же время Л.М. Пасиешвили и соавт. [13] выявляли ОП у больных ОА пожилого и старческого возраста значительно чаще – в 36,7% случаев.

В Роттердамском проспективном исследовании [6] 1723 человека наблюдались в течение 2 лет. В этой группе

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. МПК (г/см²) в разных областях измерения у пациенток с ОА, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. BMD (g/cm²) in different measurement areas in patients with OA; Me [25th; 75th percentiles]

Группа	шейка бедренной кости	Область измерения ПОП (L ₁₋₄)
Женщины 60–74 лет		
ОА ТБС I–II стадии (n=22)	0,682 [0,584; 0,796]	0,946 [0,889; 1,001]
ОА ТБС III–IV стадии (n=10)	0,775 [0,705; 0,816]	0,970 [0,801; 1,034]
p	<0,05	>0,05
ОА КС I–II стадии (n=19)	0,695 [0,512; 0,723]	0,996 [0,883; 1,073]
ОА КС III–IV стадии (n=23)	0,713 [0,586; 0,772]	1,042 [0,978; 1,123]
p	>0,05	<0,05
Женщины 75 лет и старше		
ОА ТБС I–II стадии (n=15)	0,658 [0,572; 0,686]	0,894 [0,739; 1,007]
ОА ТБС III–IV стадии (n=7)	0,784 [0,651; 0,902]	0,800 [0,711; 0,934]
p	<0,05	<0,05
ОА КС I–II стадии (n=14)	0,671 [0,574; 0,712]	0,896 [0,791; 1,012]
ОА КС III–IV стадии (n=14)	0,711 [0,644; 0,778]	0,961 [0,899; 1,089]
p	>0,05	<0,05

у женщин ОА ТБС ассоциировался с повышением МПК на 3–8% и выявлено прогрессирование болезни по мере увеличения МПК. R. Chaganti и соавт. [7] установили, что МПК позвоночника и шейки бедра у больных ОА ТБС III и IV стадии значимо выше, чем у здоровых людей и пациентов с I и II стадией ОА ТБС. В другом масштабном исследовании показано, что пожилые европейские женщины, страдающие тяжелой формой ОА ТБС, имеют более высокую МПК в проксимальном отделе и шейке бедра по сравнению со здоровыми женщинами, сопоставимыми по полу и возрасту [10].

В настоящем исследовании МПК шейки бедра у женщин 60–74 лет с ОА ТБС III и IV стадии была значимо выше, чем при I и II стадиях заболевания, что вполне сопоставимо с результатами представленных выше работ. МПК ПОП у женщин 60–74 лет с разными стадиями ОА была сопоставима, в то время как у пациенток 75–90 лет с III и IV стадией ОА ТБС она была значимо ниже, чем при I–II стадиях.

Согласно большинству данных литературы, высокая МПК у больных ОА КС и ТБС ассоциирована с более поздними стадиями заболевания [5, 8]. Так, D. Hart и соавт. [5], наблюдавшие 830 женщин с ОА КС в течение 4 лет, выявили значительное повышение МПК в шейке бедра и в ПОП при III–IV стадии болезни и наличии остеофитов по данным рентгенологического исследования, по сравнению с пациентами, не имеющими остеофитоза. Авторы полагают, что данные результаты могут быть следствием наличия остеофитов, однако в группе больных с изолированным сужением суставной щели без образова-

ния остеофитов также имелась тенденция к повышению МПК на обоих участках измерения.

В проспективном когортном исследовании MOST (The Multicenter Osteoarthritis Study) [8], в которое вошли 1754 больных ОА КС обоего пола, показано, что увеличение МПК в шейке бедра и позвоночнике положительно коррелирует с риском развития ОА КС, сужением суставной щели и образованием остеофитов.

У больных ОА КС III–IV стадии в обеих возрастных группах мы наблюдали более высокую МПК шейки бедренной кости и ПОП, чем при I–II стадиях, однако значимые различия выявлены только для ПОП.

Имеющиеся на сегодняшний день данные литературы и результаты нашей работы достаточно противоречивы, что может быть обусловлено особенностями методологического построения настоящего исследования. Кроме того, большое значение может иметь артефактное повышение МПК за счет субхондрального склероза и остеофитоза в проекции пораженных суставов, которые в данном исследовании не оценивались, хотя некоторые авторы полагают, что более высокая МПК является триггером либо для образования самих остеофитов (роль которых на сегодняшний день не ясна), либо для формирования так называемого гипертрофического фенотипа ОА, обусловленного генетическими особенностями [14].

Заключение. Учитывая многообразие клинических проявлений ОА и наличие противоречивой информации о его взаимосвязи с ОП, необходимы дальнейшие исследования в данной области.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеvaroва НГ и др. Применение АРТРА МСМ ФОРТЕ у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: результаты рандомизированного открытого сравнительного изучения эффективности и переносимости препарата. *Терапевтический архив*. 2015; 87(12):49–54. doi: 10.17116/terarkh2015871249-54 [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Application of ARTHRA MSM FORTE in patients with

osteoarthritis of the knee joint: a randomized open comparative study of the efficacy and tolerability of the drug. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2015;87(12): 49–54. doi: 10.17116/terarkh2015871249-54 (In Russ.)].
2. Canizares M, Power JD, Perruccio AV, et al. Association of regional racial/cultural context and socioeconomic status with arthritis in the population: A multilevel analysis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:399–407. doi: 10.1002/art.23316

3. Foss MV, Byers PD. Bone density, osteoarthritis of the hip, and fracture of the upper end of the femur. *Ann Rheum Dis*. 1972;31:259–64. doi: 10.1136/ard.31.4.259
4. Dequeker J. Inverse relationship osteoarthritis-osteoporosis: what is the evidence? What are the consequences? *Br J Rheumatol*. 1996;35:813–20. doi: 10.1093/rheumatology/35.9.813
5. Hart DJ, Mootoosamy I, Doyle DV, Spector TD. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the general

- population: the Chingford Study. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:158-62. doi: 10.1136/ard.53.3.158
6. Burger H, van Daele PL, Odding E, et al. Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age. The Rotterdam Study. *Arthritis Rheum.* 1996;39:81-6. doi: 10.1002/art.1780390111
7. Chaganti RK, Parimi N, Lang T, et al. Bone mineral density and prevalent osteoarthritis of the hip in older men for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. *Osteoporos Int.* 2010;21:1307-16. doi: 10.1007/s00198-009-1105-9
8. Nevitt MC, Zhang Y, Javadi MK, et al. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: the MOST study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:163-8. doi: 10.1136/ard.2008.099531
9. Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE, et al. Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: the Framingham Study. *J Rheumatol.* 2000;27:1032-7.
10. Nevitt MC, Lane N E, Scott JC, et al. Radiographic osteoarthritis of hip and bone mineral density. The study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum.* 1995;38:907-16. doi: 10.1002/art.1780380706
11. Алексеева ЛИ, Беневоленская ЛИ, Михайлов ЕЕ, Смирнов АВ. Распространенность остеоартроза коленных суставов и суставов кистей среди лиц с различными показателями плотности костной массы. В сб.: Тезисы Третьего Российского симпозиума по остеопорозу. СПб.; 2000. С. 78.
- [Alekseeva LI, Benevolenskaya LI, Mikhailov EE, Smirnov AV. Prevalence of osteoarthritis of the knee and hand joints among individuals with various bone mass density indicators In: *Tezisy Tret'ego Rossiyskogo simpoziuma po osteoporozu* [Abstracts of the Third Russian Symposium on Osteoporosis]. St. Petersburg; 2000. P. 78 (In Russ.)].
12. Makinen TJ, Alm JJ, Laine H, et al. The incidence of osteopenia and osteoporosis in women with hip osteoarthritis scheduled for cementless total joint replacement. *Bone.* 2007;40(4):1041-7. doi: 10.1016/j.bone.2006.11.013
13. Пасиешвили ЛМ, Бобро ЛН. Остеоартроз и остеопороз: механизмы реализации и способы диагностики. Крымский терапевтический журнал. 2009;(1):30-3 [Pasieshvili LM, Bobro LN. Osteoarthritis and osteoporosis: mechanisms of implementation and diagnostic methods. *Krymskiy Terapevtichnyy Zhurnal = Crimean Therapeutic Journal.* 2009;(1):30-3 (In Russ.)].
14. Lane NE, Nevitt MC. Osteoarthritis, bone mass, and fractures: how are they related? *Arthritis Rheum.* 2002;46:1-4. doi: 10.1002/1529-0131(200201)46:1<1::AID-ART10068>3.0.CO;2-P

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.04.2019/10.09.2019/28.01.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Аверкиева Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-8020-4545>

Григорьева И.И. <https://orcid.org/0000-0003-2855-4358>

Раскина Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>

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

Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения

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

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

⁵ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ⁶ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург

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

³191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁴117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁵119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, 8; ⁶194291, Россия, Санкт-Петербург,

пр. Луначарского, 45–49

Остеоартрит (ОА) относится к заболеваниям с высокой коморбидностью и наиболее часто сочетается с ожирением, сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз), заболеваниями желудочно-кишечного тракта, хроническими заболеваниями легких и почек. Нерациональная терапия ОА на фоне коморбидности и без учета особенностей взаимодействия лекарственных препаратов приводит к резкому увеличению числа неблагоприятных реакций (НР) и усугублению течения всех сопутствующих заболеваний. С этой точки зрения представляется актуальной терапия препаратами, обладающими как симптом-модифицирующими, так и структурно-модифицирующими свойствами, которые отличаются высоким профилем безопасности.

Цель исследования — сравнить безопасность альтернирующего и стандартного режима лечения препаратом Алфлутоп® у пациентов с ОА коленных суставов.

Пациенты и методы. В исследование было включено 130 пациентов с первичным тибеофemorальным ОА коленных суставов II–III стадии по Келлгрену–Лоуренсу, с интенсивностью боли при ходьбе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале, потребностью в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (≥ 30 дней за предшествующие 3 мес). Пациенты были рандомизированы распределены в две группы: в первой Алфлутоп® назначался по 1 мл внутримышечно (в/м) ежедневно в течение 20 дней (стандартный режим), во второй — по 2 мл в/м через день (всего 10 инъекций; альтернирующий режим). Длительность наблюдения составила 14 нед. Безопасность препарата Алфлутоп® оценивали по частоте развития НР и серьезных НР (СНР) различной степени тяжести по данным анамнеза, лабораторных исследований, физикального осмотра, оценки жизненных показателей и электрокардиографии (ЭКГ). Больных обследовали в начале, в конце терапии и через 1 мес после ее окончания.

Результаты и обсуждение. За время наблюдения СНР зарегистрировано не было. В группе больных, получавших Алфлутоп® в стандартном режиме, зафиксировано 10 НР, в другой группе (альтернирующий режим) — 19 НР. Все НР соответствовали легкой и умеренной степени тяжести, не были связаны с исследуемым препаратом, к концу наблюдения разрешились. По данным ЭКГ в 12 отведениях у пациентов обеих групп были только клинически не значимые (КНЗ) отклонения. У больных, не страдающих СД, клинически значимого повышения уровня глюкозы не отмечалось. У пациентов с СД в обеих группах тенденции к повышению гликемии отмечено не было. При оценке биохимических параметров в обеих группах отмечались лишь КНЗ отклонения, частота которых была незначительна.

Заключение. Данные настоящего исследования подтверждают сопоставимую высокую безопасность Алфлутопа® как при стандартном, так и при альтернирующем режиме терапии. Исследование показало, что препарат обладает хорошим профилем безопасности и может быть рекомендован для использования в широкой клинической практике при любом режиме назначения: ежедневно по 1 мл (всего 20 инъекций) или через день по 2 мл (всего 10 инъекций).

Ключевые слова: остеоартрит; коморбидность; симптоматические препараты замедленного действия; алфлутон; эффективность; безопасность.

Контакты: Евгения Павловна Шарапова; 2116i@mail.ru

Для ссылки: Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутон® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2020;14(1):67–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73

A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens

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

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁶Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; ⁴1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ⁵8, Leninsky Prospect, Moscow 119049, Russia; ⁶45-49, Lunacharsky Prospect, Saint Petersburg 194291, Russia

Osteoarthritis (OA) belongs to diseases with high comorbidity and most frequently concurrent with obesity, diabetes mellitus (DM), hypertension, and other cardiovascular diseases (coronary heart disease, atherosclerosis), gastrointestinal tract diseases, and chronic diseases of the lung and kidney. Irrational treatment of OA in the presence of comorbidity and without considering characteristics of drug interactions leads to a pronounced increase in the number of adverse reactions (ARs) and to aggravation of the course of all concomitant diseases. From this point of view, therapy seems to be relevant when the latter involves drugs that have both symptom- and structure-modifying properties and have a high safety profile.

Objective: to compare the safety of alternating and standard treatment regimens with Alflutop® in patients with knee OA.

Patients and methods. 130 patients were enrolled in the trial who had Kellgren–Lawrence Grade II–III primary tibiofemoral knee OA with pain intensity on walking ≥ 40 mm on a visual analogue scale and who needed to take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (≥ 30 days in the previous 3 months). The patients were randomized into two groups: Group 1 was prescribed Alflutop® 1.0 ml intramuscularly (IM) daily for 20 days (a standard regimen); Group 2 was given 2 ml IM every other day (a total of 10 injections) (an alternating regimen). The duration of follow-up was 14 weeks. The safety of Alflutop® was evaluated by the incidence of ARs and serious ARs (SARs) varying in severity according to medical records, laboratory tests, physical examination, assessment of a patient's vital signs, and electrocardiography (ECG). The patients were examined at the beginning, at the end, and 1 month after therapy.

Results and discussion. No SARs were recorded during the study period and follow-up. There were 10 ARs in the group of patients receiving Alflutop® in the standard regimen and 19 ARs in the other group (the alternating regimen). All ARs corresponded to mild and moderate severity, were unassociated with the test drug, and resolved by the end of the follow-up. 12-lead ECG identified only clinically insignificant abnormalities in the patients of both groups. Patients without DM displayed no clinically significant increase in glucose levels. Those with DM had no increased glycemia tendency. Biochemical studies in both groups revealed only clinically insignificant abnormalities, the frequency of which was insignificant.

Conclusion. This study has confirmed the comparable high safety of Alflutop® in both standard and alternative therapy regimens. It has also shown that the drug has a good safety profile and can be recommended for wide clinical application in any use regimen: 1 ml daily (a total of 20 injections) or 2 ml every other day (a total of 10 injections).

Keywords: osteoarthritis; comorbidity; extended-release symptomatic drugs; alflutop; efficacy; safety.

Contact: Evgenia Pavlovna Sharapova; 2116i@mail.ru

For reference: Sharapova EP, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):67–73 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73

Остеоартрит (ОА) — одно из самых распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, занимающее по частоте первое место среди ревматических болезней. Распространенность ОА в популяции достигает максимальных значений в возрасте старше 65 лет (60–70%), и он является самой частой причиной нетрудоспособности [1, 2]. По данным последних эпидемиологических исследований, в

России ОА с преимущественным поражением коленных (КС) и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения. Наиболее часто развивается ОА КС, тазобедренных суставов, а также суставов кистей и позвоночника. Частота утраты трудоспособности из-за ОА КС у лиц старше 55 лет достигает 10%. Прогрессирование ОА приводит к значимому ухудшению качества жизни больных из-за постоянной

боли, которая значительно ограничивает их физические возможности и часто приводит к инвалидности, что представляет важную социально-экономическую проблему [3, 4]. ОА относится к заболеваниям с высокой коморбидностью и наиболее часто сочетается с ожирением, сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ; ишемическая болезнь сердца, атеросклероз), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хроническими заболеваниями легких и почек (ХЗП) [5]. Еще в 1970 г. А. Feinstein, врач, исследователь и эпидемиолог, предложил использовать термин «коморбидность» (от лат. *co* – вместе, *morbus* – болезнь) [6]. Позднее, в 1995 г., принципиальное уточнение этого термина дали Н.С. Kraemer и М. Akker, которые определили его как сочетание нескольких хронических заболеваний у одного больного [7, 8].

У больных ОА высокий уровень смертности связан со снижением физической активности, особенно при поражении суставов нижних конечностей, и наличием коморбидных заболеваний.

Лечение ОА, как правило, в первую очередь направлено на уменьшение боли, восстановление и сохранение функции суставов. С этой целью обычно назначаются анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что НПВП значительно эффективнее анальгетиков и уменьшают боль в среднем на 20–50% [9]. Однако применение НПВП, часто достаточно длительное, ассоциируется с высоким риском развития нежелательных реакций (НР) со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов. Это особенно важно при коморбидных заболеваниях у пожилых пациентов, которые получают сразу несколько препаратов. Наличие нескольких сопутствующих заболеваний, с одной стороны, и достаточно большой спектр используемых лекарственных препаратов – с другой, диктуют необходимость оценки пользы и возможного риска от назначаемой терапии ОА у каждого конкретного больного, поскольку при наличии отягощенного коморбидного фона лечение должно быть максимально безопасным и эффективным. Нерациональная терапия ОА на фоне коморбидности и без учета особенностей взаимодействия лекарственных препаратов приводит к резкому увеличению числа НР и усугублению течения всех сопутствующих заболеваний.

Поэтому представляется актуальной терапия препаратами другой группы, обладающими как симптом-модифицирующими, так и структурно-модифицирующими свойствами, которые отличаются высоким профилем безопасности. В последних рекомендациях по лечению ОА КС, созданных под эгидой EULAR, они отнесены к базисным средствам, которые следует назначать сразу после установления диагноза ОА [10]. Это медленно действующие препараты для лечения ОА (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis). С одной стороны, они обладают симптоматическим действием, т. е. уменьшают боль и улучшают функцию суставов, с другой – некоторые из них способны замедлять прогрессирование ОА [11].

В группу SYSADOA входят лекарства, относящиеся к разным по химической структуре субстанциям: глюкозамин, хондроитин сульфат, неомыляемые соединения сои и авокадо, диацереин, препараты гиалуроновой кислоты.

Их отличает от НПВП медленное развитие эффекта, который зачастую отмечается лишь через 8–12 нед после назначения, но при этом они обладают выраженным последствием. Эффект их курсового применения сохраняется до 2–4 мес после окончания лечения. Препараты этой группы обладают потенциальным структурно-модифицирующим действием и высокой безопасностью. И хотя до сих пор их эффективность оценивается неоднозначно, данные мета-анализов и многих клинических исследований продемонстрировали снижение дозы используемых НПВП на фоне применения SYSADOA, что чрезвычайно важно для больных ОА с коморбидностью [12].

SYSADOA отличаются самым благоприятным профилем безопасности среди всех средств, применяемых для лечения ОА. Одним из представителей этой группы является препарат Алфлутоп®, представляющий собой оригинальный стандартизированный биоактивный концентрат из четырех видов мелких морских рыб. В его состав входят сульфатированные гликозаминогликаны (ГАГ), аналогичные соответствующим компонентам матрикса гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды, свободные аминокислоты и микроэлементы (натрий, калий, кальций, магний, железо, медь, цинк), имеющие значение для обменных процессов и метаболизма соединительной ткани в целом. Алфлутоп® обладает многокомпонентным действием: оказывает влияние на метаболизм хондроцитов, стимулируя синтез макромолекул матрикса, обладает антиоксидантной активностью. Кроме того, ключевым моментом его действия является сочетание антигиалуронидазной активности и стимуляции синтеза гиалуроновой кислоты. Препарат может вводиться внутримышечно (в/м) и внутрисуставно (в/с). Для получения более быстрого эффекта эти способы введения могут сочетаться. В России Алфлутоп® зарегистрирован в 1996 г. За период с 1996 по 2019 г. в различных медицинских центрах накоплен огромный положительный опыт его применения. Существует значительная доказательная база, которая включает двойные слепые рандомизированные клинические исследования, подтвердившие анальгетический, противовоспалительный и структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа® [13, 14]. Для изучения вариантов повышения приверженности терапии ОА было проведено открытое рандомизированное многоцентровое исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® у больных ОА КС.

Цель исследования – сравнить безопасность альтернирующего и стандартного режимов лечения препаратом Алфлутоп® у пациентов с ОА КС.

Пациенты и методы. В 2017–2018 гг. в России было проведено многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивались эффективность и безопасность альтернирующего и стандартного режимов терапии препаратом Алфлутоп® у пациентов с ОА КС.

В исследование включено 130 пациентов с первичным тиббиофemorальным ОА КС II–III стадии по Келлгрэну–Лоуренсу, с интенсивностью боли при ходьбе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), потребностью в приеме НПВП (≥ 30 дней за предшествующие 3 мес). Пациенты были рандомизированно распределены в две группы: в пер-

вой Алфлутоп® назначался по 1 мл в/м ежедневно в течение 20 дней, во второй — по 2 мл в/м через день в течение 20 дней. Безопасность альтернирующего и стандартного режимов введения Алфлутопа® сравнивалась в течение 8 нед после начала лечения по группе в целом и в подгруппах с различной коморбидностью: с АГ, СД 2-го типа, дислипидемией. Результаты оценки эффективности препарата в этом исследовании уже опубликованы нами в сообщении 1 [15].

Безопасность в данном исследовании оценивалась по частоте развития НР и серьезных НР (СНР) различной степени тяжести по данным анамнеза, лабораторных исследований, включая общий анализ крови, мочи, определение гликированного гемоглобина, глюкозы, общего белка, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, креатинина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, гаммаглобулинотрансферазы (ГГТ), натрия, калия, хлоридов, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта–Голта, физикального осмотра, оценки жизненных показателей и электрокардиографии (ЭКГ). Больных обследовали в начале и в конце терапии Алфлутопом®, а также через 1 мес после окончания лечения. Оценивались также параметры гемокоагуляции, поскольку прием некоторых лекарственных препаратов может приводить к нарушениям в этой сфере. Контролировалось активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время в секундах и в процентах, международное нормализованное отношение.

Результаты. СНР за время наблюдения зарегистрировано не было. При использовании стандартного режима было зафиксировано 10 (15,4%) НР, а в группе альтернирующего режима — 19 (29,2%) НР (см. таблицу).

Зарегистрированные в исследовании НР в зависимости от режима терапии, n (%)
ARs recorded in the study according to the treatment regimen, n (%)

НР	Алфлутоп® 1 мл в/м ежедневно (n=65)	Алфлутоп® 2 мл в/м через день (n=65)
Всего	10 (15,4)	19 (29,2)
СНР	0	0
Связанные / возможно связанные с исследуемым препаратом	0	0
Легкой степени тяжести	8 (12,3)	18 (27,7)
Умеренной степени тяжести / тяжелые	2 (3,1) / 0	1 (1,5) / 0

В группе стандартной терапии (Алфлутоп® 1 мл в/м ежедневно) 8 НР у 4 пациентов были легкой и две НР еще у двух пациентов — умеренной степени тяжести. Все они не были связаны с исследуемым препаратом (ИП). Наиболее часто встречались повышение артериального давления (АД) и головная боль. К концу наблюдения все НР разрешились.

В группе альтернирующей терапии (Алфлутоп® 2 мл в/м через день) наблюдалось 19 НР у 12 пациентов: 18 НР были легкой и одна НР — умеренной степени тяжести; 17 из них не были связаны с ИП, а две имели маловероятную связь с ИП, поэтому все 19 НР были отнесены к категории не связанных с ИП. У 4 пациентов наблюдалась острая респираторная вирусная инфекция, у одного — цистит, у троих — артралгии, у одного — отек сустава, еще у одного — боль в позвоночнике. Повышение АД отмечалось у одного пациента, еще у одного

пациента — клинически не значимое (КНЗ) повышение уровня АЛТ. Боль в эпигастрии была зафиксирована у одного пациента, по одному больному отметили диспепсию и дискомфорт в эпигастрии. К концу исследования 18 НР разрешились полностью и только одна — частично.

ЭКГ. По данным ЭКГ в 12 отведениях у пациентов были только КНЗ отклонения от нормы. Такие отклонения имели 39 (60,0%) пациентов из группы стандартной и 33 (50,8%) из группы альтернирующей терапии.

Общий анализ крови. Анализировались содержание гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, формула крови, СОЭ по Вестергрену. Исходно пациенты двух групп имели КНЗ отклонения по некоторым показателям, однако во время визитов окончания терапии и наблюдения у них наблюдалась нормализация показателей, а у других, имевших нормальные показатели во время исходного визита, — КНЗ отклонения.

Глюкоза. У больных, не страдающих СД, в обеих группах на фоне терапии Алфлутопом® клинически значимого повышения уровня глюкозы не отмечалось. Незначительное его повышение в некоторых случаях было, по-видимому, связано с нарушением правил сдачи крови (не натощак). У больных СД в обеих группах отмечались КНЗ колебания уровня глюкозы, тенденции к повышению гликемии не было.

Показатели биохимических анализов. К концу наблюдения в обеих группах зафиксировано незначительное число КНЗ отклонений содержания общего белка, натрия, калия, хлоридов, АЛТ, АСТ, общего билирубина, креатинина, ГГТ. Не было отмечено клинически значимых отклонений показателей функции почек (мочевины, креатинина, общего анализа мочи).

В целом профиль безопасности препарата в ходе проведенного исследования можно охарактеризовать как благоприятный. В каждой из групп пациенты получили полный курс терапии. Общая доза в каждой из групп составила 20 мл. Полученные нами результаты еще раз подтвердили высокую безопасность и эффективность препарата Алфлутоп®.

Обсуждение. Данные нашего исследования подтверждаются результатами других работ, выполненных ранее, и также демонстрируют высокую безопасность и эффективность Алфлутопа®.

Впервые, в 1995 г., результаты первого двухлетнего открытого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования эффективности и переносимости Алфлутопа® у больных ОА КС были опубликованы Л.Г. Гроппа и соавт.

[16]. В исследовании использовались различные схемы введения: внутримышечное, внутрисуставное и комбинированное. Помимо клинического улучшения, авторы отметили хорошую переносимость препарата и отсутствие НР при различных способах введения Алфлутопа®. Далее был проведен ряд исследований по оценке эффективности и безопасности моно- или комбинированных схем лечения [16–22] при ОА различных локализаций, краткосрочные и длительные исследования с использованием инструментальных методов (ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии) для оценки динамики воспалительных изменений в суставах. Практически во всех работах отмечалась хорошая переносимость препарата, НР зарегистрировано не было. Лишь в одном сообщении авторы указали на развитие НР у трех больных (кожный зуд, миалгии); эти реакции разрешились самопроизвольно и не потребовали отмены препарата.

Таким образом, в значительном числе проведенных исследований продемонстрировано, что Алфлутоп® обладает противовоспалительной активностью, обезболивающим эффектом и хорошей переносимостью при лечении больных с различной локализацией патологического процесса.

Интересные данные были представлены В.Н. Дроздовым и Е.В. Коломиец [23]. Больным ОА КС и тазобедренных суставов (n=20) с клиническими и эндоскопическими признаками НПВП-гастропатии на фоне отмены НПВП и стандартной противоязвенной терапии назначали Алфлутоп® 1 мл в/м в течение 3 нед. После окончания курса лечения у больных значимо уменьшалась боль по ВАШ и WOMAC, отмечалось улучшение функционального состояния суставов. При оценке эффективности по мнению врачей и пациентов у 100% больных отмечено «улучшение». Кроме того, установлено, что Алфлутоп® не только положительно влияет на динамику суставного синдрома, но и повышает эффективность стандартной противоязвенной терапии, сокращая сроки заживления эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки на 2–4 дня по сравнению с контрольной группой, в которой больным помимо противоязвенной терапии назначался трамадол 200 мг/сут. По мнению авторов, данный эффект мог быть обусловлен повышением в тканях концентрации гиалуроновой кислоты, необходимой для эпителизации, и восстановлением синтеза простагландинов E₂, F_{2a}, нарушенного приемом НПВП, а также неспецифическим репаративным и биостимулирующим действием Алфлутопа®. В данном исследовании авторами не было отмечено каких-либо НР.

Применение Алфлутопа® не ограничивается только ОА, этот препарат в настоящее время широко и успешно применяется в ревматологии. Эффективность и безопасность его использования была доказана О.С. Левиным и соавт. [24] в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 83 больных с хронической вертеброгенной люмбагоиалгией [21].

НР при использовании Алфлутопа (болезненность в месте инъекции, головная боль, головокружение) возника-

ли не чаще, чем при введении плацебо. Позднее, в 2008 г., О.С. Левин и соавт. [25] представили результаты открытого многоцентрового исследования по оценке эффективности и безопасности Алфлутопа® у больных с вертеброгенной цервикобрахиалгией. Препарат вводился в/м (всего 20 введений) 149 пациентам; 60 больных составили контрольную группу. Проведенное исследование продемонстрировало способность Алфлутопа® уменьшать выраженность боли, улучшать подвижность в шейном отделе позвоночника и плечевом суставе. Важно отметить, что суточная потребность в НПВП снижалась в обеих группах, но через 2 мес после проведения курса лечения у пациентов, получавших Алфлутоп®, она оказалась значимо ниже, чем в контрольной группе. На фоне лечения Алфлутопом® отмечалась более быстрая положительная динамика показателей качества жизни, чем в группе плацебо. Различия были статистически значимы. Переносимость Алфлутопа была хорошей. Из НР отмечались болезненность в месте инъекции, головная боль, головокружение. Они были слабо выражены и не потребовали отмены препарата.

У пациентов в многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом на фоне лечения отмечены значимое уменьшение выраженности боли, улучшение функции КС и качества жизни, а также отсутствие НР, связанных с применением Алфлутопа®. В ходе исследования СНР и тяжелых НР выявлено не было. У всех пациентов показатели жизненно важных функций не имели клинически значимых отклонений на всем протяжении исследования.

Основной целью лечения ОА является, прежде всего, уменьшение боли и улучшение функции суставов и позвоночника, а в конечном итоге — улучшение качества жизни больных. Российскими и международными организациями разработаны многочисленные рекомендации по лечению ОА. Они включают нефармакологические и фармакологические методы. Для уменьшения боли в традиционной клинической практике врачи нередко ограничиваются лишь назначением анальгетиков и НПВП, которые часто вызывают НР, особенно у лиц пожилого возраста и у больных с коморбидностью, получающих дополнительное лечение. Это создает проблему лекарственных взаимодействий и ограничивает возможность назначения ряда других препаратов, что определяет увеличение интереса к SYSADOA. В настоящее время эти средства рекомендуется назначать в качестве препаратов первой линии для лечения ОА.

Заключение. Проведенное исследование позволяет положительно оценить возможность назначения препарата Алфлутоп® не только ежедневно по 1 мл в течение 20 дней, но и через день по 2 мл в течение 20 дней (всего 10 введений) у больных ОА КС. Лечение Алфлутопом® безопасно, хорошо переносится больными, не оказывает отрицательного влияния на функции жизненно важных органов и систем, и поэтому он может применяться в комплексной терапии у больных ОА с коморбидностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Allen KD, Choong PF, Davis AM, et al. OA: Models for appropriate care across the disease continuum. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Jun;30(3):503-35. doi: 10.1016/j.berh.2016.09.003
- Arden N, Nevit MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(1):3-25. doi: 10.1016/j.berh.2005.09.007
- Галушко ЕА. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2011. [Galushko EA. *Mediko-sotsial'naya znachimost' revmaticheskikh zabolevanii* [The medical and social significance of rheumatic diseases]: Abstract. diss. ... doctor. medical sciences. Moscow; 2011 (In Russ.)].
- Лиля АМ, Лиля ВА. Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний. Гигиена и санитария. 2017;96(4):387-92. [Lila AM, Lila VA. Social significance and economic consequences of rheumatic diseases. *Gigiena i Sanitariya*. 2017;96(4):387-92 (In Russ.)].
- Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of OA. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 Feb;39(1):1-19. doi: 10.1016/j.rdc.2012.10.004
- Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chron Dis*. 1970;23(7):455-68. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8
- Kraemer HC. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med*. 1995;14:721-3. doi: 10.1002/sim.4780140803
- Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what is in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract*. 1996;2(2):65-70. doi: 10.3109/13814789609162146
- Boureau F, Schneid H, Zeghari N, et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomized comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1028-35. doi: 10.1136/ard.2003.011403
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee OA in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and OA (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
- McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. 2000 Mar 15;283(11):1469-75. doi: 10.1001/jama.283.11.1469
- Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014;78:184-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015
- Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532-8. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545 [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):532-8. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545 (In Russ.)].
- Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 — оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-7. doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177 [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2. The assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):174-7. doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177 (In Russ.)].
- Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Лиля АМ и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2019;13(3):51-9. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59 [Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):51-9. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59 (In Russ.)].
- Гроппа Л, Мынзату И, Карасава М и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим артрозом. Клиническая ревматология. 1995;(3):20-2. [Groppa L, Mynzatu I, Karasava M, et al. The effectiveness of alflutop in patients with deforming arthrosis. *Klinicheskaya Revmatologiya*. 1995;(3):20-2 (In Russ.)].
- Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Опыт применения препарата алфлутоп в лечении остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 1996;34(4):40-3. [Lukina GV, Sigidin YaA. Experience with the use of the drug alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 1996;34(4):40-3 (In Russ.)].
- Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Хондропротективный препарат алфлутоп в лечении остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2001;(2):51-3. doi: 10.14412/1995-4484-2001-400 [Lukina GV, Sigidin YaA. Chondroprotective drug alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;39(2):51-3. doi: 10.14412/1995-4484-2001-400 (In Russ.)].
- Коршунов НИ, Марасаев ВВ, Баранова ЕЯ и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных с остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. Русский медицинский журнал. 2003;11(2):13-20. [Korshunov NI, Marasaev VV, Baranova EYa, et al. The role of inflammation and assessment of the chondroprotective effect of Alflutop in patients with osteoarthritis according to magnetic resonance imaging of the knee. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2003;11(2):13-20 (In Russ.)].
- Чичасова НВ, Имамединова ГР, Шевченко ОВ. Инъекционная терапия остеоартроза. Качество жизни. Медицина. Болезни костно-мышечной системы. 2003;(3):69-72. [Chichasova NV, Imametdinova GR, Shevchenko OV. Injection therapy for osteoarthritis. *Kachestvo Zhizni. Meditsina. Bolezni Kostno-Myshechnoy Sistemy*. 2003;(3):69-72 (In Russ.)].
- Чичасова НВ. Место медленно действующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза. *Consilium Medicum*. 2005;7(8):634-8. [Chichasova NV. The place of slowly acting drugs in the rational treatment of deforming osteoarthritis. *Consilium Medicum*. 2005;7(8):634-8 (In Russ.)].
- Светлова МС, Игнатьева ВК. Применение алфлутопа в лечении больных остеоартрозом. Клиническая медицина. 2004;(6):52-5. [Svetlova MS, Ignat'eva VK. The use of alflutop in patients with osteoarthritis. *Klinicheskaya medicina*. 2004;(6):52-5 (In Russ.)].

top in the treatment of patients with osteoarthritis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2004;(6):52-5 (In Russ.).

23. Дроздов ВН, Коломиец ЕВ. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП. *Фарматека*. 2005;(20):125-8. [Drozov VN, Kolomeets EV. The use of alflutop in patients with osteoarthritis with gastropathy developed during treatment with NSAIDs. *Farmateka*. 2005;(20):125-8 (In Russ.).]

24. Левин ОС, Олюнин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(4):80-4. doi: 10.14412/1995-4484-2004-809 [Levin OS, Olyunin DYU, Golubeva LV. Alflutop efficacy in chronic vertebrogenous lumbar ischialgia. A double blind placebo controlled study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and*

Practice. 2004;42(4):80-4. doi: 10.14412/1995-4484-2004-809 (In Russ.).]

25. Левин ОС, Маросейкин ТВ, Казакова ТВ и др. Эффективность алфлутопа при вертеброгенной цервикобрахиалгии. *Фарматека*. 2008;(6):48-54. [Levin OS, Maroseikin TV, Kazakova TV, et al. The effectiveness of alflutop in vertebrogenic cervicobrachialgia. *Farmateka*. 2008;(6):48-54 (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.01.2020/15.02.2020/1.03.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией BIOTEHNOS. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

This article has been supported by BIOTEHNOS. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>
Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>
Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>
Аникин С.Г. <https://orcid.org/0000-0001-5643-3196>
Стребкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6881-9827>
Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Шостак Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>
Шмидт Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>
Иливанова Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-9312-3768>

Случай изолированного IgG4-связанного заболевания легких у подростка

Сокол Е.В.¹, Васильев В.И.², Кокосадзе Н.В.³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²КДЦ МЕДСИ на Белорусской, Москва; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

¹115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²123056, Россия, Москва, Грузинский переулок, 3А;

³115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 23

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — редкое иммуноопосредованное фибровоспалительное заболевание, характеризующееся возникновением узловых образований в одном или нескольких органах и протекающее у большинства пациентов с повышением уровня IgG4 в сыворотке крови и/или в тканях пораженных органов. Основная часть пациентов — пожилые мужчины, а заболевание в большинстве случаев имеет медленно прогрессирующее системное течение. Очень сложны для дифференциальной диагностики случаи изолированного IgG4-связанного поражения внутренних органов, которые встречаются гораздо реже системного варианта заболевания, а проведение биопсии данных органов сопряжено с техническими трудностями и представляет угрозу здоровью пациента. В статье приводится описание именно такого случая. Он интересен с нескольких точек зрения: во-первых, редкой локализацией — изолированное узловое поражение легких; во-вторых, клинико-лабораторными особенностями (дебют в детском возрасте, отсутствие каких-либо иммунологических отклонений — как повышения уровня IgG4 сыворотки, так и снижения содержания компонентов комплемента).

Клиницистам следует помнить о том, что IgG4-C3 не всегда имеет системное течение и характерные серологические маркеры. В этих случаях гистологическая верификация диагноза имеет особое значение. При выявлении гистологической картины фибровоспалительной «псевдоопухоли», особенно при наличии множественных узловых образований, в дифференциальную диагностику всегда следует включать IgG4-C3.

Ключевые слова: IgG4-связанное заболевание; IgG4-связанное заболевание легких; клиническое наблюдение.

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

Для ссылки: Сокол ЕВ, Васильев ВИ, Кокосадзе НВ. Случай изолированного IgG4-связанного заболевания легких у подростка. Современная ревматология. 2020;14(1):74–77. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-74-77

A case of isolated IgG4-related lung disease in a teenager

Sokol E.V.¹, Vasilyev V.I.², Kokosadze N.V.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²MEDSI Clinical and Diagnostic Center on Belorusskaya, Moscow; ³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,

Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²3A, Gruzinsky Lane, Moscow 123056, Russia;

³23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a rare immune-mediated fibroinflammatory disease that is characterized by the occurrence of nodules in one or more organs and proceeds in most patients with the elevated levels of IgG4 in serum and/or in the tissues of the affected organs. The majority of patients are elderly men, and the disease in most cases has a slowly progressing systemic course. The cases of isolated IgG4-related injury to the viscera, which are much less common than the systemic type of the disease, are a very difficult differential diagnosis, and biopsy of these organs is associated with technical difficulties and poses a threat to the patient's health. The paper describes just such a case. It is interesting from several points of view: firstly, a rare site (solitary pulmonary nodular lesion); secondly, clinical and laboratory features (childhood onset, no immunological abnormalities — both higher serum IgG4 levels and lower complement components).

Clinicians should remember that IgG4-RD does not always have a systemic course and characteristic serological markers. In these cases, histological verification of the diagnosis is of particular importance. If the histological pattern of a fibroinflammatory pseudotumor is identified, especially in the presence of multiple nodules, IgG4-RD should always be included in the differential diagnosis.

Keywords: IgG4-related disease; IgG4-related lung disease; clinical case.

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

For reference: Sokol EV, Vasilyev VI, Kokosadze NV. A case of isolated IgG4-related lung disease in a teenager. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):74–77 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-74-77

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — системное фибровоспалительное заболевание, характеризующееся возникновением узловых образований в одном или нескольких органах, протекающее у большинства пациентов с повышением уровня IgG4 в сыворотке крови и/или в тканях пораженных органов. Наиболее часто в процесс вовлекаются большие слюнные железы, органы орбит, в первую очередь слезные железы, поджелудочная железа и желчевыводящие пути (аутоиммунный панкреатит 1-го типа и IgG4-связанный склерозирующий холангит), забрюшинная клетчатка, но описаны поражения всех органов и систем [1, 2]. Заболевание чаще имеет хроническое течение с медленным прогрессированием при отсутствии выраженных обще конституциональных симптомов и хорошо поддается иммуносупрессивной терапии. У 60–90% пациентов на момент диагностики заболевание имеет системный характер с поражением двух и более органов, однако в некоторых случаях имеется изолированное поражение того или иного органа [3–6]. Такие случаи сложны для диагностики и требуют исключения широкого круга других заболеваний, имеющих сходную клиническую картину. Морфологическое исследование является «золотым стандартом» диагностики IgG4-C3, однако в случаях изолированного поражения внутренних органов, например легких, поджелудочной железы или забрюшинной клетчатки, проведение биопсии может представлять серьезные технические трудности и порой сопряжено с высоким риском для здоровья пациентов. Тем не менее именно в случае изолированного поражения биопсия приобретает особую ценность, так как позволяет провести полноценную дифференциальную диагностику (в первую очередь со злокачественными новообразованиями).

Поражение легких при IgG4-C3 встречается, по данным разных авторов, у 30–50% пациентов, но носит крайне гетерогенный характер [3, 4, 7–10]. D. Inoue и соавт. [11] выделили 4 основных рентгенологических паттерна IgG4-связанных поражений легких (IgG4-C3Л): 1) солидное узловое образование; 2) округлые тени по типу «матового стекла»; 3) альвеолярно-интерстициальный тип; 4) бронховаскулярный тип. Позднее были описаны и другие изменения, такие как формирование полостей в легком и вовлечение плевры по типу плеврита или, чаще, утолщения плевральных листков, а также практически патогномичное для IgG4-C3 поражение по типу формирования мягкотканых образований, вытянутых вдоль позвоночника по типу ленты [10, 12, 13]. Различные паттерны могут сочетаться у одного и того же пациента,



Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки пациента Р., 16 лет
Fig. 1. Chest X-ray in Patient R. aged 16 years

что дополнительно усложняет оценку результатов компьютерной томографии (КТ) [14]. Своеобразна и морфологическая картина поражения легких при IgG4-C3. Так, в отличие от других органов, наряду с флебитом, который далеко не всегда носит облитерирующий характер, может встречаться и поражение артериол, а муароподобный паттерн фиброза не всегда отчетливо выражен; также может присутствовать минимальная примесь нейтрофильных лейкоцитов [15]. Наличие деструктивного васкулита, выраженного нейтрофильного инфильтрата и гранулем не характерно для IgG4-C3 и предполагает альтернативный диагноз [15]. Мы приводим описание редкого случая изолированного IgG4-C3Л у подростка.

Пациент Р., 16 лет, был направлен на рентгенографию, а затем КТ органов грудной клетки после получения положительного результата реакции Манту (12 мм). При рентгенографии выявлены массивные очаговые поражения обоих легких (рис. 1), по данным мультиспиральной (МС) КТ в S₁-II и S_{IV} левого легкого — образования до 1,5 см в диаметре, в S_{VII-VIII} правого легкого определялось образование неправильной формы размером до 5,5 см с наличием некротизированных участков, все образования накапливали контрастное вещество (рис. 2).

Пациент направлен в отделение фтизиопульмонологии для проведения дифференциальной диагностики между множественными туберкуломами легких и опухолью легких. При дообследовании (диагностический посев мокроты и исследование промывных вод бронхов методом полимеразной цепной реакции на микобактерию туберкулеза) данных, свидетельствующих о наличии туберкулеза легких, не получено. При бронхоскопии выявлена полная обтурация бронха В8-в справа за счет сдавления извне, слизистая оболочка всех бронхов была без изменений, в промывных водах злокачественных клеток не выявлено. Для уточнения диагноза пациенту была выполнена видеоторакоскопическая правосторонняя расширенная билобэктомия. При гистологическом исследовании в ткани легкого выявлено разрастание фиброзной ткани в виде пересекающихся пучков и веретеновидных клеток с очагово-диффузной лимфоидной инфильтрацией с участками, напоминающими организующуюся пневмонию, — картина псевдоопухоли, возможно, миофибробластической опухоли. Результаты биопсии не показались лечащим врачам убедительными, и пациенту через месяц была проведена также комбинированная резекция левого легкого с удалением очагов. Оба биоптата были исследованы в учреждении экспертного уровня: в обоих биоптатах аналогичные изменения в виде фиброза, участки облитерирующего флебита и артериита, перибронхиальный фиброз с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией с гиперсекрецией IgG4+ клеток (до 150–350 в п/зр при большом увеличении), не выявлено секреции ALK, секреция κ- и λ-легких цепей в равном количестве — морфологический субстрат IgG4-C3 (рис. 3).

Пациент направлен в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой для определения тактики терапии. При поступлении пациент нормостенического телосложения,

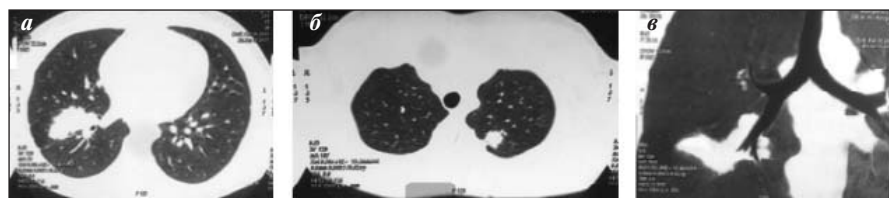


Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки пациента Р., 16 лет (а–в) — множественные узловые образования в обоих легких
Fig. 2. Chest MSCT in Patient R. aged 16 years: (a–c) — multiple nodules in both lungs

нормального питания (индекс массы тела 22,8 кг/м²). При аускультации в межлопаточной области выслушивались незвучные крепитирующие хрипы, по другим органам и системам — без отклонений от нормы. В клиническом анализе крови, общем анализе мочи и биохимических показателях крови также никаких отклонений не выявлено. В иммунологическом анализе крови уровень С-реактивного белка (СРБ) 0,5 мг/л (норма — до 5 мг/л), уровень иммуноглобулинов, в том числе IgG4 и IgE, а также компонентов комплемента в пределах нормы, антинейтрофильные цитоплазматические антитела не обнаружены. Для выявления других возможных очагов активного заболевания пациенту была проведена позитронно-эмиссионная томография/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ/КТ), по результатам которой очагов активного накопления радиофармпрепарата не отмечено. Диагноз был сформулирован следующим образом: IgG4-СЗ, достоверное, с поражением легких, ремиссия (после хирургического лечения). Решено выбрать выжидательную тактику. Пациент наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой ежегодно (к настоящему моменту в течение 2 лет), данных, свидетельствующих о рецидиве заболевания, нет.

Обсуждение. IgG4-СЗ — системное фибровоспалительное заболевание, при котором синхронно или метасинхронно поражается один или несколько органов. Истинная частота IgG4-СЗ неизвестна; по расчетам японских исследователей, она составляет примерно 4,6 на 10 тыс. населения [16]. Считается, что преимущественно заболевают пожилые мужчины, что верно, в частности, для IgG4-СЗЛ [1, 10]. Несмотря на то что в последнее время осведомленность специалистов в России о существовании данной патологии растет, она по-прежнему остается недостаточной, особенно за пределами крупных экспертных медицинских центров, с чем связаны поздняя диагностика и ошибки в диагнозе. Очень сложными для дифференциальной диагностики представляются случаи изолированного IgG4-связанного поражения внутренних органов, которые встречаются гораздо реже системного варианта заболевания, а проведение биопсии этих органов сопряжено с техническими трудностями и представляет угрозу здоровью пациента. Мы приводим описание именно такого случая. Он интересен с нескольких точек зрения. Во-первых, редкая локализация: изолированное узловое поражение легких. Во-вторых, клинико-лабораторные особенности: дебют в детском возрасте, отсутствие каких-либо иммунологических отклонений (как повышения уровня IgG4 сыворотки, так и снижения содержания компонентов комплемента). Вероятно, именно наличие данных особенностей заставило пульмонологов думать в первую очередь о специфическом поражении легкого и настороженно относиться к «неспецифическому» характеру изменений по данным биопсии легкого, что привело к необоснованному повторному хирургическому вмешательству.

Диагностические критерии IgG4-СЗЛ были предложены S. Matsui и соавт. в 2016 г. [17], в их основу положены

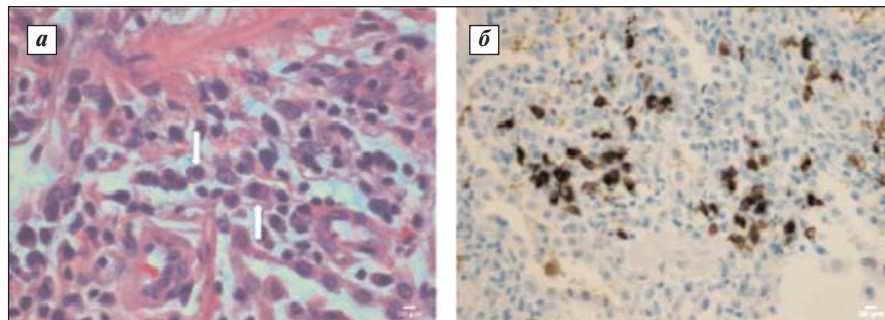


Рис. 3. Исследование биоптата легкого пациента Р., 16 лет: а — при гистологическом исследовании выявляется большое число плазматических клеток в инфильтрате (окраска гематоксилином и эозином, ×400); б — при иммуногистохимическом исследовании определяется большое число IgG4-секретирующих клеток (иммунопероксидазный метод, ×400)

Fig. 3. Examination of a lung biopsy specimen from Patient R. aged 16 years: a — histological study reveals a large number of plasma cells in the infiltrate (hematoxylin and eosin staining, ×400); b — immunohistochemical study identifies a large number of IgG4-secreting cells (immunoperoxidase staining method, ×400)

универсальные диагностические критерии IgG-СЗ Н. Umehara и соавт. [18]. Приведенный случай удовлетворяет критериям предполагаемого IgG4-СЗ по критериям Umehara и достоверного диагноза IgG4-СЗЛ по органоспецифическим критериям Matsui, так как имеется гистологическое и иммуногистохимическое подтверждение диагноза. В любом случае терминологические тонкости не должны влиять на выбор тактики терапии. Согласно существующим рекомендациям, при наличии активного IgG4-СЗ любой локализации требуется назначение лечения [19]. Однако в описанном нами случае после проведения ФДГ-ПЭТ/КТ было решено воздержаться от какой-либо терапии в связи с отсутствием метаболически активной ткани в легких. Терапевтическое вмешательство, безусловно, является потенциально более успешным, когда в пораженном органе более выражены явления лимфоплазмоцитарной инфильтрации, а не фиброза, и ФДГ-ПЭТ/КТ, по данным многих исследователей, является чувствительным инструментом для оценки выраженности именно воспалительного компонента в органе и прогнозирования степени ответа на терапию [20]. IgG4-СЗ хорошо поддается иммуносупрессивной терапии, однако склонно к частым рецидивам, как в том же органе, так и за его пределами. Патогенез заболевания по-прежнему остается неизвестным, поэтому предсказать, наступит ли рецидив, и если да, то в каком органе, будет ли заболевание приобретать системное течение — в данный момент невозможно. В то же время известны случаи длительной ремиссии в течение многих лет после хирургического удаления очагов IgG-СЗ. На сегодняшний день выжидательная тактика в отношении данного пациента полностью себя оправдывает, признаки прогрессирования заболевания не зафиксированы.

Подводя итог, можно сделать вывод: клиницистам следует помнить о том, что IgG4-СЗ не всегда имеет системное течение и характерные серологические маркеры. В этих случаях гистологическая верификация диагноза имеет особое значение. При выявлении гистологической картины фибровоспалительной «псевдоопухоли», особенно при наличии множественных узловых образований, в дифференциальную диагностику всегда следует включать IgG4-СЗ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V, et al. IgG4-related disease. *New Engl J Med*. 2012;366(6):539-51. doi: 10.1056/NEJMr1104650
2. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015 Apr 11; 385(9976):1460-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0
3. Сокол ЕВ, Васильев ВИ, Пальшина СГ и др. Клинико-лабораторная характеристика IgG4-связанного заболевания и алгоритм его диагностики. Терапевтический архив. 2019;91(5):40-8. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000236 [Sokol EV, Vasilyev VI, Palshina SG, et al. Clinical and laboratory characteristics of IgG4-related disease and its diagnostic algorithm. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(5):40-8. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000236 (In Russ.)].
4. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheum*. 2015 Sep;67(9):2466-75. doi: 10.1002/art.39205
5. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Apr; 94(15):e680. doi: 10.1097/MD.0000000000000680
6. Chen H, Lin W, Wang Q, et al. IgG4-related disease in a Chinese cohort: a prospective study. *Scand J Rheumatol*. 2014; 43(1):70-4. doi: 10.3109/03009742.2013.822094
7. Hirano K, Kawaba T, Komatsu Y, et al. High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. *Int Med J*. 2006;36(1):58-61. doi: 10.1111/j.1445-5994.2006.01009.x
8. Matsui S, Taki H, Shinoda K, et al. Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz's disease. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):31-9. doi: 10.3109/s10165-011-0504-x
9. Yi ES, Sekiguchi H, Peikert T, et al. Pathologic manifestations of Immunoglobulin (Ig) G4-related lung disease. *Semin Diagn Pathol*. 2012 Nov;29(4):219-25. doi: 10.1053/j.semdp.2012.07.002
10. Wallace ZS, Perugino C, Matza M, et al. Immunoglobulin G4-related disease. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):583-97. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.005
11. Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):260-70. doi: 10.1148/radiol.2511080965
12. Jinnur PK, Yi ES, Ryu JH, et al. Cavitating lung disease: a novel presentation of IgG4-related disease. *Am J Case Rep*. 2015 Jul 21;16:478-82. doi: 10.12659/AJCR.894015
13. Kasashima S, Kawashima A, Ozaki S, et al. Clinicopathological features of immunoglobulin G4-related pleural lesions and diagnostic utility of pleural effusion cytology. *Cytopathology*. 2019 May;30(3): 285-94. doi: 10.1111/cyt.12641
14. Matsui S, Hebisawa A, Sakai F, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: clinicoradiological and pathological features. *Respirology*. 2013 Apr;18(3):480-7. doi: 10.1111/resp.12016
15. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012 Sep; 25(9):1181-92.
16. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas*. 2015 May;44(4):535-9. doi: 10.1097/MPA.0000000000000325
17. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, et al. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig*. 2016;54(2):130-2. doi: 10.1016/j.resinv.2015.09.002
18. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):21-30. doi: 10.3109/s10165-011-0571-z
19. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheum*. 2015 Jul;67(7):1688-99. doi: 10.1002/art.39132
20. Zhang J, Chen H, Ma Y, et al. Characterizing IgG4-related disease with 18F-FDG PET/CT: a prospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Aug;41(8):1624-34. doi: 10.1007/s00259-014-2729-3

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.11.2019/25.12.2019/11.01.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сокол Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-2191-9361>

Криоглобулинемия и криоглобулинемический васкулит: этиологические аспекты и патофизиологические ассоциации

Головач И.Ю.¹, Егудина Е.Д.²

¹Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, Киев;

²Клиника современной ревматологии, Киев

¹03143, Украина, Киев, ул. Академика Заболотного, 21; ²04071, Украина, Киев, ул. Спасская, 5

Термин «криоглобулинемия» (КГ) употребляется при обнаружении в сыворотке крови иммуноглобулинов, которые обратимо осаждаются и образуют гель при температуре ниже 37 °C и растворяются при повышении температуры выше 37 °C. КГ I типа представлена только одним изотипом или подклассом моноклональных иммуноглобулинов, тогда как II и III типы классифицируются как смешанная КГ (СКГ), для которой преимущественно характерно наличие иммуноглобулинов G и M. Чаше к криоглобулинемическому васкулиту (КГВ) может привести СКГ II и II–III типов, реже – III типа. Присутствие криоглобулинов I типа всегда ассоциировано с B-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. СКГ II или III типа, напротив, чаще ассоциирована с системными аутоиммунными заболеваниями, хроническими инфекциями. Так, вирусный гепатит C способствует развитию СКГ в 80–90% случаев. Во всем мире КГВ считается редким заболеванием (<5 случаев на 10 тыс. человек в общей европейской и североамериканской популяции). Среди аутоиммунных заболеваний чаще всего с СКГ ассоциированы первичный синдром Шёгрена (болезнь Шёгрена), системная красная волчанка и ревматоидный артрит. Патогенетическая роль криоглобулинов в индуцировании васкулита связана как с рекрутированием лейкоцитов в сосуды, так и с отложением иммунных комплексов, с активацией системы комплемента и повреждением микрососудов. Патогенез КГВ связан с B-клеточной лимфопролиферацией, продукцией аутоантител, синтезом иммуноглобулинов, с активностью ревматоидного фактора и последующим образованием криопреципитируемых иммунных комплексов в сочетании с неэффективным клиренсом криоглобулинов моноцитами и/или макрофагами. В данном обзоре собрана обновленная информация об эпидемиологии, этиологии и патогенезе КГ с особым акцентом на СКГ и КГВ.

Ключевые слова: криоглобулинемия; васкулит; иммуноглобулины; вирус гепатита C; патогенез; лимфопролиферативный процесс; B-клетки.

Контакты: Ирина Юрьевна Головач; golovachirina@gmail.com

Для ссылки: Головач ИЮ, Егудина ЕД. Криоглобулинемия и криоглобулинемический васкулит: этиологические аспекты и патофизиологические ассоциации. Современная ревматология. 2020;14(1):78–84. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-78-84

Cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis: etiological aspects and pathophysiological associations

Golovach I.Yu.¹, Yegudina Ye.D.²

¹Feofaniya Clinical Hospital, State Administration of Affairs, Kyiv;

²Modern Rheumatology Clinic, Kyiv

¹21, Academician Zabolotnyi St., Kyiv 03143, Ukraine; ²5, Spasskaya St., Kyiv 04071, Ukraine

The term cryoglobulinemia (CG) is used when detecting serum immunoglobulins that reversibly precipitate and form a gel at a temperature below 37 °C and dissolve when the temperature rises above 37 °C. Type I CG consists of only one isotype or a subclass of monoclonal immunoglobulins, while types II and III are classified as mixed CG (MCG) that is primarily characterized by the presence of immunoglobulins G and M. Types II and II–III MCG can result in cryoglobulinemic vasculitis (CGV) more frequently, whereas type III can lead to this condition less frequently. The presence of type I cryoglobulins is always associated with B-cell lymphoproliferative diseases. On the contrary, type II or type III MCG is more commonly associated with systemic autoimmune diseases and chronic infections. Thus, hepatitis C virus infection contributes to the development of MCG in 80–90% of cases. CGV is considered a rare disease worldwide (<5 cases per 10,000 people in the general European and North American populations). Among autoimmune diseases, primary Sjögren's syndrome (Sjögren's disease), systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis are most often associated with MCG. The pathogenetic role of cryoglobulins in inducing vasculitis is associated with both leukocyte recruitment to the vessels and deposition of immune complexes, with complement system activation and microvascular damage. The pathogenesis of MCG is associated with B-cell lymphoproliferation, autoantibody production, immunoglobulin synthesis, rheumatoid factor activity and the subsequent formation of cryoprecipitated immune complexes in conjunction with ineffective cryoglobulin clearance by monocytes and/or macrophages. This review contains updated information on the epidemiology, etiology, and pathogenesis of CG, with particular emphasis on MCG and CGV.

Keywords: cryoglobulinemia; vasculitis; immunoglobulins; hepatitis C virus; pathogenesis; lymphoproliferative process; B cells.

Contact: Irina Yuryevna Golovach; golovachirina@gmail.com

For reference: Golovach IYu, Yegudina YeD. Cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis: etiological aspects and pathophysiological associations. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2020;14(1):78–84 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-78-84

Термин «криоглобулинемия» (КГ) употребляется при обнаружении в сыворотке крови иммуноглобулинов, которые обратимо осаждаются и образуют гель при температуре ниже 37 °С и растворяются при повышении температуры выше 37 °С. Описано три подтипа криоглобулинов в зависимости от состава иммуноглобулинов. КГ I типа представлена одним типом моноклональных иммуноглобулинов (чаще всего IgM, реже — IgG или IgA), тогда как II и III тип классифицируются как смешанная КГ (СКГ), поскольку включают два типа иммуноглобулинов — обычно IgG и IgM [1]. СКГ II типа включает комбинацию моноклональных и по-

ликлональных иммуноглобулинов (обычно моноклональный IgM плюс поликлональные IgG), СКГ III типа обусловлена поликлональными IgM и IgG (табл. 1, рис. 1). Чувствительные методы, такие как иммуноблоттинг, 2D-электрофорез в полиакриламидном геле или методы иммунофиссации, могут быть использованы для выявления микрогетерогенного состава смешанных криоглобулинов II типа [3]. Часто олигоклональные IgM или смешанные поликлональные и моноклональные IgM могут быть обнаружены вместе с поликлональными IgG. Это специфическое серологическое подмножество, известное как СКГ типа II–III, может быть

Таблица 1. Классификация типов КГ и ассоциированные с ней заболевания [2]

Table 1. Classification of the types of CG and associated diseases [2]

Тип КГ	Состав криопреципитата	Основные ассоциированные заболевания
I	Моноклональные IgM (редко IgG или IgA)	Лимфопролиферативные заболевания, плазмноклеточная дискразия, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, моноклональная гаммапатия, хронический лимфолейкоз, В-клеточная неходжкинская лимфома, волосатоклеточный лейкоз
II	Комбинация моноклональных (чаще IgM) и поликлональных иммуноглобулинов (IgG)	ВГС (80–90% случаев) и другие инфекции (например, ВГВ), лимфопролиферативные заболевания
III	Поликлональные IgM, поликлональные IgG	ВГС и другие инфекции; часто аутоиммунные заболевания
Тип II–III	Олигоклональные IgM, поликлональные IgG	ВГС и другие инфекции, аутоиммунные заболевания и лимфопролиферативные заболевания

Примечание. ВГС — вирус гепатита С, ВГВ — вирус гепатита В.

Note. HCV — hepatitis C virus; HBV — hepatitis B virus.

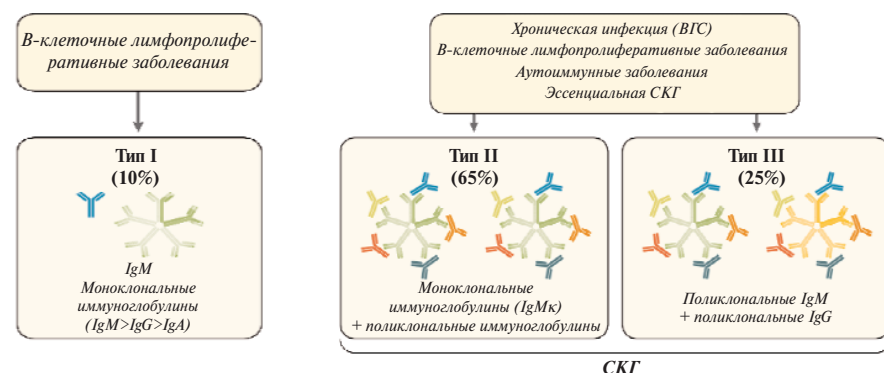


Рис. 1. Классификация КГ, основанная на иммунном типировании [2].

КГ I типа ассоциирована исключительно с В-клеточными пролиферативными заболеваниями; при КГ I типа в сыворотке обнаруживают моноклональный IgM и, реже, IgG или IgA. СКГ II типа включает сывороточные иммунные комплексы, образованные из моноклональных IgM и поликлональных IgG, а СКГ III типа включает иммунные комплексы, образованные из поликлональных IgM и поликлональных IgG.

СКГ II и III типа связаны с инфекцией ВГС, аутоиммунными заболеваниями или В-клеточными пролиферативными заболеваниями. На рисунке разные цветные формы антител отражают разные клоны иммуноглобулинов*

Fig. 1. Immune typing-based classification of CG [2].

Type I CG is associated exclusively with B-cell proliferative diseases; the serum in type I CG exhibits monoclonal IgM and, less commonly, IgG or IgA. Type II MCG includes the serum immune complexes formed from monoclonal IgM and polyclonal IgG, and type III MCG comprises the immune complexes formed from polyclonal IgM and polyclonal IgG. Types II and type III MCG are associated with HCV infection, autoimmune diseases, or B-cell proliferative diseases. In the figure, different colored types of antibodies reflect different clones of immunoglobulins*

промежуточным звеном эволюции от СКГ III типа к II типу, и наоборот [4]. Важно отметить, что криоглобулины при СКГ — это аутоантитела с активностью ревматоидного фактора (т. е. антитела со способностью связывать другое антитело), которая позволяет им образовывать иммунные комплексы (ИК), и эта способность чрезвычайно важна в патогенезе криоглобулинемического васкулита (КГВ).

Основным механизмом, способствующим развитию КГ, является аберрантная продукция аутоантител В-клетками и пролиферация В-клеток [5]. Некоторые заболевания могут способствовать этому, изменяя нормальную функцию В-клеток. Присутствие криоглобулинов I типа всегда ассоциировано с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями (см. табл. 1, рис. 1). Напротив, смешанные КГ II или III типа чаще ассоциированы с системными аутоиммунными заболеваниями, хроническими инфекциями. Так, гепатит С способствует развитию СКГ в 80–90% случаев [6]. Среди аутоиммунных заболеваний чаще всего с СКГ ассоциированы первичный син-

*Цветные рисунки можно увидеть в электронной версии статьи на сайте журнала: <http://mrj.ima-press.net>

*The colored figure is available online on the journal website: <http://mrj.ima-press.net>

дром Шёгрена (ПСШ, болезнь Шёгрена), системная красная волчанка (СКВ) и ревматоидный артрит (РА). При отсутствии четко определенного основного заболевания, которое могло бы быть этиологическим фактором, и обнаружении СКГ синдром обозначается как эссенциальная СКГ.

Термин «криоглобулинемия» относится только к наличию криоглобулинов в сыворотке пациента, тем не менее его часто используют для обозначения системного воспалительного синдрома, обусловленного васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра, вызванного ИК, содержащими криоглобулины. В нашей работе термин «криоглобулинемия (КГ)» будет использоваться для определения наличия криоглобулинов в крови (с клиническими симптомами или без них), а «криоглобулинемический васкулит (КГВ)» — для клинически манифестного заболевания (пурпура, артралгии и/или артрит, слабость, кожные язвы, периферическая невропатия, нефрит). Чаще к КГВ может привести СКГ II и II–III типа, реже — III типа. Из имеющихся классификаций васкулита в настоящее время наиболее широко используется набор критериев, разработанный Международной консенсусной конференцией (Чапел-Хилл, 2012) [7], который базируется на анатомических различиях пораженных доминирующих сосудов. КГВ представляет собой васкулит сосудов мелкого калибра с иммунокомплексным патогенезом и, в случае ВГС-ассоциированного КГВ, — с известной этиологией. КГВ не ассоциируется с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА).

Нами собрана обновленная информация об эпидемиологии, этиологии и патогенезе КГ с особым акцентом на СКГ и КГВ.

Эпидемиология и этиология

Данные о распространенности и заболеваемости КГ среди населения в целом скудны, всего несколько исследований посвящены этой проблеме. Во всем мире КГВ считается редким заболеванием (<5 случаев на 10 тыс. человек в общей европейской и североамериканской популяции), хотя распространенность его несколько выше в странах Средиземноморского бассейна [8].

КГ, ассоциированная с ВГС. Как уже упоминалось, основным этиологическим фактором СКГ II и III типа является хроническая ВГС-инфекция [9]. Она является распространенной проблемой, которая затрагивает более 184 млн человек во всем мире. Распространенность варьируется в зависимости от географического региона: ВГС широко распространена в Центральной и Восточной Азии, на Ближнем Востоке и в Северной Африке (>3,5% населения) [9, 10]. В двух крупных проспективных исследованиях СКГ была обнаружена примерно у 40–60% пациентов, инфицированных ВГС, но только у 5% людей с ВГС-инфекцией развился КГВ [11].

КГ, не ассоциированная с ВГС. Основными причинами СКГ, не связанной с хронической ВГС-инфекцией, в 10–20% случаев являются другие инфекционные агенты,

Таблица 2. Инфекционные триггеры СКГ
Table 2. Infectious triggers of MCG

Вирусы:	Паразиты:
Вирус гепатита С	Плазмодии (возбудители малярии)
Вирус гепатита В	Лейшмании (возбудители лейшманиоза)
Вирус Эпштейна–Барр	Токсоплазмы (возбудители токсоплазмоза)
Цитомегаловирус	Шистосомы (возбудители шистосомоза)
Вирус гепатита А	Эхинококки (возбудители эхинококкоза)
ВИЧ	
Аденовирус	
Парвовирус В19	
Бактерии:	Грибы:
Стрептококк	<i>Candida</i> (возбудители кандидозной инфекции)
Бруцеллы (возбудители бруцеллеза)	Кокцидиомикозы (возбудители кокцидиомикоза)
<i>Coxiella burnetii</i> (возбудитель Q-лихорадки)	
<i>Mycobacterium leprae</i> (возбудитель проказы)	
<i>Borrelia burgdorferi</i> (возбудитель болезни Лайма)	
<i>Treponema pallidum</i> (возбудитель сифилиса)	

злокачественные В-клеточные новообразования и аутоиммунные заболевания [12]. Так, была обнаружена связь КГ с хронической инфекцией вирусом гепатита В (ВГВ) [13]. Тем не менее только около 2% случаев КГВ ассоциированы с ВГВ-инфекцией [1]. Есть данные о связи КГВ с ВИЧ-инфекцией, особенно в случаях ко-инфекции с ВГС [14]. Инфекционная СКГ, не связанная с ВГС, в основном вызывается вирусами, бактериальными патогенами или паразитами (табл. 2).

Пациенты с активными СКВ и РА могут иметь циркулирующие в крови криоглобулины: СКГ наблюдалась у 10% пациентов с СКВ или РА, однако КГВ был диагностирован только в 2% случаев [15]. Приблизительно у 5–20% пациентов с ПСШ может выявляться КГ II типа [16]. СКГ II типа в считается одним из ключевых прогностических факторов при ПСШ, так как она ассоциирована с внежелудочными поражениями, развитием системного васкулита, В-клеточной лимфомы и низкой выживаемостью [16].

Заболевания крови. Наличие КГ также ассоциируется с гематологическими заболеваниями. Общий риск неходжкинской лимфомы у пациентов с КГ в 35 раз выше, чем в общей популяции, или в 12 раз выше в случае исключения неагрессивных лимфом [17]. Уровень сывороточного криоглобулина >0,6 г/л, наличие КГВ и гипогаммаглобулинемия являются независимыми признаками, ассоциированными с развитием В-клеточной неходжкинской лимфомы [18]. У пациентов с ВГС существует высокий риск развития неходжкинской лимфомы после длительного периода инфекции (>15 лет). Кроме того, у пациентов, инфицированных ВГС, В-клеточная неходжкинская лимфома трансформируется в диффузную В-крупноклеточную лимфому значительно чаще (32%), чем у пациентов без ВГС (6%) [19].

Как упоминалось выше, КГ I типа практически всегда ассоциирована с В-клеточными пролиферативными заболеваниями. Во французском исследовании основного лимфопролиферативного заболевания у 13 из 36 пациентов с КГ I типа была диагностирована злокачественная моноклональная гаммапатия, а у 23 — злокачественная гематологическая опухоль (12 пациентов с макроглобулинемией Валь-

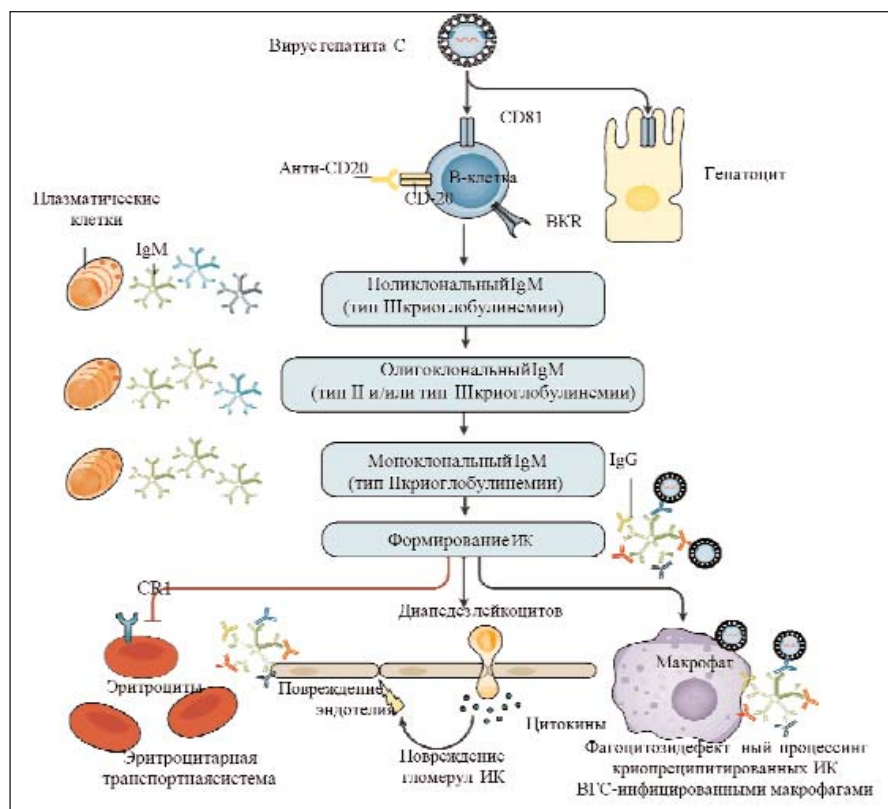


Рис. 2. Механизмы развития КГВ, ассоциированного с вирусом гепатита С. Адаптировано из [2].

BCR – В-клеточный рецептор; CR1 – рецептор комплемента 1, ИК – иммунные комплексы

Fig. 2. Mechanisms for the development of CGV associated with hepatitis C virus. Adapted from [2].

BCR – B-cell receptor; CR1 – complement receptor 1; IC – immune complexes

денстрема, 6 – с низкой степенью дифференцировки неходжкинской лимфомы, 4 – с множественной миеломой и один – с хроническим лимфолейкозом) [20].

Патогенез и патофизиология

Одним из центральных событий в патогенезе КГ является взаимодействие между предрасположенностью хозяина и триггерами окружающей среды, приводящее к нарушению функций В-клеток [21]. В данной модели хроническая иммунная стимуляция и лимфопролиферация являются основными патогенетическими звеньями в развитии КГ. Это приводит к синтезу моноклональных, олигоклональных или поликлональных криоглобулинов, осаждению ИК после связывания их с Ig-антигеном, в сочетании с недостаточным и/или дефектным клиренсом криоглобулин-содержащих ИК в пораженном организме [2]. Для многих криоглобулинов агрегация и патогенность, по-видимому, зависят от нескольких факторов, включая pH, слабые нековалентные взаимодействия, концентрацию криоглобулинов и специфические температурные условия для синтеза антител.

ВГС-связанная КГ

Механизм патогенности криоглобулинов лучше всего описан для ассоциированной с ВГС СКГ. ВГС способен одновременно инфицировать В-клетки и гепатоциты благода-

ря общей экспрессии рецептора CD81 на плазматической мембране обоих типов клеток [22] (рис. 2). Активная репликация ВГС показана в CD19-позитивных В-клетках; РНК ВГС и неструктурные NS3 белки обнаружены только в CD19-позитивных мононуклеарных клетках периферической крови [23]. Репликация ВГС также была описана в моноцитах, периферических дендритных клетках и макрофагах [23].

В-клеточная пролиферация и ВГС-инфекция. Проллиферация В-клеток является важным механизмом в патогенезе КГ и КГВ. Многоступенчатый процесс поддерживает переход от простого серологического изменения (КГ) к клиническим проявлениям (КГВ) и в конечном итоге к очевидной и безусловной лимфопролиферации В-клеток (такой как неходжкинская лимфома) [24]. Открытие сродства оболочки ВГС к трансмембранному белку CD81 стало краеугольным камнем в понимании механизмов индуцированной ВГС лимфопролиферации [5]. На поверхности В-клеток CD81 создает мультипротеиновый комплекс с CD21 и CD19. Этот комплекс, активируемый связыванием с ВГС, регулирует поликлональную экспансию В-клеток. Кроме того, В-клетки стимулируются связыванием антигена с рецептором В-клеток (BCR) на поверхности, что также приводит к поликлональной экспансии [25].

В-клетки являются мишенями для ВГС вследствие экспрессии на их клеточной поверхности рецептора CD81, что также способствует инфицированию гепатоцитов. Индуцированная ВГС пролиферация В-клеток и снижение их порога активации вызывают значительную продукцию аутоантител. ВГС-зависимая транслокация генов, способная защитить клетки от апоптоза, поддерживает олигоклональную монотипическую селекцию, возникающую при СКГ. Клональные В-клетки продуцируют IgM, который обладает активностью ревматоидного фактора (активностью аутоантитела) по отношению к IgG-антителам к ВГС. Эти компоненты связываются друг с другом и с антигенами ВГС и образуют ИК, которые не связываются с системой транспорта эритроцитов, оставаясь свободно циркулирующими, и в дальнейшем подвергаются фагоцитозу [26]. ВГС блокирует лизосомальные ферменты в фагоцитах, что делает клетки неспособными «переваривать» криоглобулины/ИК после фагоцитоза [27]. В почках, благодаря сродству мезангиального матрикса к моноклональному компоненту IgM, криопреципитирующие ИК откладываются в клубочках, где выработка цитокинов способствует диапедезу лейкоцитов и повреждению эндотелия. Моноклональные антитела к CD20 действуют на начальном этапе этого каскада, блокируя пролиферацию В-клеток и продукцию ими IgM, что яв-

ляется критическим как для образования КГ, так и для отложения ИК в клубочках [2].

Хотя исследования *in vitro* показали, что специфические антитела к ВГС могут стимулировать BCR на В-клетках, представляется, что активация CD81 белком оболочки ВГС вызывает пролиферацию наивных В-клеток независимо от стимуляции В-клеточных рецепторов. Опосредованная CD81 активация наивных (CD27-отрицательных) В-клеток с последующей дифференцировкой в клетки памяти, продуцирующие аутоантитела, может играть перво-степенную роль в развитии последующих лимфопролиферативных нарушений. Кроме того, хроническая антигенная стимуляция может приводить к избыточному накоплению определенных клонов В-клеток и поддерживать механизмы иммунной дисрегуляции, которые ведут к развитию СКГ и, в конечном итоге, к злокачественной трансформации, иногда наблюдаемой у пациентов с хронической ВГС-инфекцией [28].

В-клеточная трансформация. В дополнение к индукции пролиферации В-клеток и снижению порога их активации, ВГС может приводить к трансформации В-клеток [6]. Пациенты с ВГС-инфекцией имеют клональные популяции В-клеток, которые являются преимущественно IgM-продуцирующими В-лимфоцитами памяти, экспрессирующими гипермутированные гены иммуноглобулинов [28]. Многие идиотипы иммуноглобулинов и ограниченных перестроек генных последовательностей иммуноглобулинов наблюдаются как при ВГС-позитивной неходжкинской лимфоме, так и при КГВ, что указывает на общий патогенез. Кроме того, в новых исследованиях, касающихся патогенеза ВГС-ассоциированных лимфом, опубликованы доказательства наличия мутагенного потенциала у ВГС [24]. В-клетки, подвергшиеся воздействию ВГС *in vitro*, имели в 10 раз больше мутаций в генах тяжелой цепи иммуноглобулина. Кроме того, увеличение частоты мутаций наблюдается при ВГС-ассоциированных лимфомах по сравнению с ВГС-неассоциированными [24].

Среди генетических мутаций транслокация t (14; 18) гена *BCL2* является наиболее распространенной хромосомной перестройкой при лимфоидной опухоли, особенно фолликулярной лимфоме — подтипе неходжкинской лимфомы. Транслокацию t (14; 18) в периферических мононуклеарных клетках имеют 35% пациентов с хронической ВГС-инфекцией [24]. Мутации в других онкогенах, таких как *MYC*, и в регуляторах апоптоза могут быть значимым «недостающим звеном» нашего понимания лимфомагенеза в условиях хронического инфицирования ВГС.

Продукция аутоантител. Хроническая стимуляция В-клеток ВГС-инфекцией индуцирует продукцию аутоантител, что, помимо КГВ, поддерживает развитие ряда других иммунных проявлений, связанных с ВГС [5, 29], таких как аутоиммунный тиреоидит, «сухой синдром», тромбоцитопения, гемолитическая анемия, аутоиммунный диабет и фиброз легких [2].

Популяции клональных В-клеток присутствуют в печени и периферической крови пациентов с хронической ВГС-инфекцией. Интересно, что В-клетки, выделенные из лимфатических узлов пациентов с ВГС-ассоциированной неходжкинской лимфомой, демонстрируют сродство к ревматоидному фактору [2]. У пациентов с ВГС-смешанной криоглобулинемией лимфоидные инфильтраты с клетками,

экспрессирующими олигоклональные или моноклональные IgM с активностью ревматоидного фактора, были обнаружены в нескольких органах, включая порталы тракты печени, селезенки и костного мозга [30]. Таким образом, СКГ, по-видимому, является связующим и перекрестным элементом между классическими аутоиммунными нарушениями и гематологической неоплазией (т. е. В-клеточной лимфомой) [2].

Постоянная стимуляция В-клеток вирусными антигенами и повышенная экспрессия генов, связанных с лимфомагенезом (в частности, индуцируемая активацией цитидин-деаминазы, которая является критической для соматической гипермутации), приводят к поликлональной, а затем к моноклональной экспансии В-клеток. Действительно, среди других гематологических злокачественных новообразований была обнаружена тесная связь между ВГС-инфекцией и В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой краевой зоны и лимфоплазмочитарной лимфомой [31].

Формирование ИК. Клинические симптомы КГВ вызваны отложением ИК в мелких кровеносных сосудах и обусловленным ими повреждением эндотелия. Криопреципитируемые ИК выходят из системы транспорта эритроцитов благодаря клонально ограниченному IgM [32]. Присутствие IgM в криопреципитируемых ИК делает их способными вызывать активацию и потребление комплемента, однако они не могут активировать фрагменты комплемента, включая компонент C3b, который способствует связыванию ИК с рецептором комплемента 1 эритроцитов (CR1) [1]. Эти ИК остаются свободно циркулирующими в крови, так как печеночные и селезеночные макрофаги не способны обрабатывать ИК из-за вызванных ВГС аномалий в биогенезе лизосомальных ферментов [2]. Кроме того, эта же аномалия была выявлена и в циркулирующих моноцитах [2]. Интересно, что при гистологическом исследовании почечной паренхимы с использованием электронной микроскопии обнаружены моноциты, которые содержат захваченные криоглобулины [33], однако точная роль этих клеток не ясна.

При криоглобулинемическом нефрите наблюдается миграция фагоцитов к клубочкам. Фагоциты пытаются удалить осажденные криоглобулины, однако они не способны «переварить» фагоцитированные криоглобулины, что, вероятно, отражает неэффективный клиренс криоглобулинов [34]. Этот механизм потенцирует повреждение клубочков, как показано в исследовании, проведенном на мышинной модели криоглобулинемического мембранопролиферативного гломерулонефрита [34]. В этой работе абляция макрофагов предотвращала экспансию мезангиального матрикса и накопление в нем коллагена (без влияния на уровень/клиренс криоглобулинов). Эта экспериментальная модель предполагает, что рекрутирование макрофагов в клубочки играет критическую роль в прогрессировании повреждения почек. Приток макрофагов, инфильтрация сосудов и диapedез лейкоцитов связаны с усилением повреждения тканей после отложения ИК.

Нарушение функции лизосомальных ферментов моноцитов (возможно, связанное с ВГС-инфекцией), включая внеклеточное высвобождение прокатепсина D62 и/или высвобождение дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов (DAMP) из поврежденных резидентных клеток [9], нарушает врожденную функцию макрофагов очищать кровь от ИК через γ -рецепторы кристаллизи-

рующегося фрагмента (Fc) иммуноглобулина. Пролiferация мезангиального матрикса и клубочковых клеток может поддерживаться за счет дополнительной клеточной активации прокатепсином D62 или провоспалительными цитокинами, высвобождаемыми из активированных DAMP макрофагов [34]. Моноклональный IgM обладает сильным сродством к компонентам гломерулярного матрикса, включая фибронектин, открывая возможность для механизма связывания *in situ* ИК с компонентами почечной паренхимы [2].

Следовательно, патогенетическая роль криоглобулинов в индуцировании КГВ связана как с рекрутированием лейкоцитов в сосуды, так и с отложением ИК, с активацией системы комплемента и повреждением микрососудов. Низкий уровень С4-компонента комплемента — диагностического признака КГВ — связан как с активацией системы комплемента со связыванием С4 с ИК, так и с генетическим полиморфизмом С4 у этих пациентов [32].

Не связанная с ВГС КГ

По сравнению с КГ, связанной с ВГС, данные о патогенетических механизмах, лежащих в основе развития СКГ, в контексте других нарушений (инфекционных или аутоиммунных) изучены в меньшей степени, но схожи.

Заключение. Таким образом, хроническая инфекционная, чаще всего ассоциированная с ВГС, В-клеточная стимуляция представляет собой наиболее изученный механизм патогенеза КГВ. Развитие КГ, связанной с ВГС, зависит от синтеза IgM с активностью ревматоидного фактора и последующего образования криопреципитируемых ИК, аномального клиренса с депозицией в тканях ИК в сочетании с не-

эффективным клиренсом криоглобулинов моноцитами и/или макрофагами, которые участвуют, например, в повреждении клубочков и развитии в дальнейшем лимфопролиферативного заболевания. Однако некоторые этиопатогенетические проблемы еще предстоит выяснить. Так, до сих пор неясно, выступает ли ВГС-инфекция простым пусковым фактором, или же она также способствует самоподдержанию механизмов заболевания. Кроме того, естественное течение СКГ II или III типа может приводить к формированию различных клинических фенотипов, что предполагает многофакторный и многоэтапный процесс. Таким образом, роль возможных генетических и/или экологических кофакторов остается объектом для дальнейших исследований. В-клеточная лимфопролиферация является еще одной важной проблемой. В частности, у пациентов с СКГ, связанной с ВГС, сохранение пролиферации доброкачественных В-лимфоцитов может объяснить парадоксальные эффекты возникновения рецидива или впервые выявленного КГВ, наблюдаемые после эрадикации ВГС, у пациентов, имеющих иммунологические нарушения и клинические симптомы. Таким образом, можно предположить, что у некоторых пациентов (возможно, у лиц с более длительным анамнезом ВГС) изменения в иммунной системе прошли своеобразную точку невозврата. Признание этого в качестве биологического условия может иметь решающее значение для общей тактики ведения таких пациентов.

Механизмы, вовлеченные в развитие лимфом, связанных с СКГ, должны быть исследованы более глубоко. Выявление факторов, участвующих в образовании смешанных криоглобулинов, не ассоциированных с ВГС, остается важной нерешенной исследовательской задачей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. Cryoglobulinemia vasculitis. *Am J Med.* 2015;128(9):950-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.02.017
- Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev.* 2018; 4(1):11. doi: 10.1038/s41572-018-0009-4
- Sidana S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Clinical presentation and monoclonal cryoglobulinemia. *Am J Hematol.* 2017;92: 668-73. doi: 10.1002/ajh.24745
- Tulio M, Carvalho L, Bana e Costa T, Chagas C. Mixed cryoglobulinemia: a diagnostic and therapeutic challenge. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017219768. doi: 10.1136/bcr.2017-219768
- Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, et al. B cells and mixed cryoglobulinemia. *Autoimmun Rev.* 2007;7(2):114-20. doi: 10.1016/j.autrev.2007.02.019
- Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012; 379(9813):348-60. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60242-0
- Jennette J, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Monti G, Saccardo F, Castelnovo L, et al. Prevalence of mixed cryoglobulinaemia syndrome and circulating cryoglobulins in a population-based survey: the Origlio study. *Autoimmun Rev.* 2014;13(6):609-14. doi: 10.1016/j.autrev.2013.11.005
- Lauletta G, Russi S, Contedduca V, Sansonno L. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:502156. doi: 10.1155/2012/502156
- Mohd HK, Groeger J, Flaxman AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013;57(4):133-42. doi: 10.1002/hep.26141
- Minopetrou M, Hadziyannis E, Deutsch M, et al. Hepatitis C virus (HCV)-related cryoglobulinemia: cryoglobulin type and anti-HCV profile. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20(5):698-703. doi: 10.1128/00720-12
- Terrier B, Marie I, Lacraz A, et al. Non HCV-related infectious cryoglobulinemia vasculitis: results from the French nationwide CryoVas survey and systematic review of the literature. *J Autoimmun.* 2015; 65:74-81. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.008
- Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie — GISC. *Dig Liver Dis.* 2016;48(7):780-4. doi: 10.1016/j.dld.2016.03.018
- Rogalska-Plonska M, Lapinski TW, Grzeszczuk A, et al. Influence of HCV and HIV on development of cryoglobulinemia. *Viral Immunol.* 2015;28(3):145-52. doi: 10.1089/vim.2014.0114
- Karimifar M, Pourajam S, Tahmasebi A, Mottaghi P. Serum cryoglobulins and disease activity in systematic lupus erythematosus. *J Res Med Sci.* 2013;18(3):234-8.
- Brito-Zeron P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;7(2):16047. doi: 10.1038/nrdp.2016.47
- Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Joint Bone Spine.* 2019;4: pii: S1297-319X(19) 30014-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.01
- Shimamura Y, Takizawa H, Ogawa Y, et al. Lymphoproliferative disease-related mixed cryoglobulinemia treated with rituximab and prednisolone. *CEN Case Rep.* 2015; 4(1):6-13. doi: 10.1007/s13730-014-0130-5
- Besson C, Canioni D, Lepage E, et al. Characteristics and outcome of diffuse large B cell lymphoma in hepatitis C virus-positive

- patients in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte programs. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):953-60. doi: 10.1200/JCO.2005.01.5016
20. Neel A, Perrin F, Decaux O, et al. Long-term outcome of monoclonal (type 1) cryoglobulinemia. *Am J Hematol*. 2014;89(2):156-61. doi: 10.1002/ajh.23608
21. Strait RT, Posgai MT, Mahler A, et al. IgG1 protects against mouse model of cryoglobulinaemia. *Nature*. 2015;517:501-4. doi: 10.1038/nature13868
22. Davis C, Harris HJ, Hu K, et al. In silico directed mutagenesis identifies the CD81/CLAUDIN-1 hepatitis C virus receptor interface. *Cell Microbiol*. 2012;14(12):1892-903. doi: 10.1111/cmi.12008
23. Oliviero B, Mantovani S, Ludovisi S, et al. Skewed B cells in chronic hepatitis C virus infection maintain their ability to respond to virus-induced activation. *J Viral Hepat*. 2015;22(4):391-8. doi: 10.1111/jvh.12336
24. Khaled H, Abu-Taleb F, Haggag R. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: A minireview. *J Adv Res*. 2017;8(2):131-7. doi: 10.1016/j.jare.2016.11.005
25. Mahale P, Engels EA, Li R. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut*. 2018;67:553-61. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313983
26. Gulli F, Santini SA, Napodano C, et al. Cryoglobulin test and cryoglobulinemia hepatitis C-virus related. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017;9(1):e2017007. doi: 10.4084/MJHID.2017.007
27. Roccatello D, Isidoro C, Mazzucco G, et al. Role of monocytes in cryoglobulinemia-associated nephritis. *Kidney Int*. 1993;43:1150-5. doi: 10.1038/ki.1993.161
28. Thorarinsdottir K, Camponeschi A, Cavallini N, et al. CD21-/low B cells in human blood are memory cells. *Clin Exp Immunol*. 2016;185(2):252-62. doi: 10.1111/cei.12795
29. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Hepatitis C virus syndrome: a constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepatol*. 2015;7(3):327-43. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.327
30. Kartha V, Franco L, Coventry S, et al. Hepatitis C mixed cryoglobulinemia with undetectable viral load: A case series. *JAAD Case Rep*. 2018;4(7):684-7. doi: 10.1016/j.jidcr.2018.04.004
31. De Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(4):451-8. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.011
32. Menegatti E, Messina M, Oddone V, et al. Immunogenetics of complement in mixed cryoglobulinaemia. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3 Suppl.97):S12-S15.
33. Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7544-54. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7544
34. Guo S, Wietecha TA, Hudkins KL, et al. Macrophages are essential contributors to kidney injury in murine cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2011;80:946-58. doi: 10.1038/ki.2011.249

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.12.2019/26.01.2020/11.02.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Головач И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

Егудина Е.Д. <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

Эффективность ритуксимаба при железистых формах болезни Шёгрена по результатам международных клинических исследований

Торгашина А.В.

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

Болезнь Шёгрена (БШ) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся лимфоплазмочитарной инфильтрацией экзокринных желез, ведущей к развитию их деструкции и прогрессирующей функциональной недостаточности. Распространенность БШ составляет около 5%, что делает ее одним из наиболее часто встречающихся аутоиммунных заболеваний. БШ зачастую имеет хроническое, медленно прогрессирующее течение.

В статье обсуждаются результаты международных клинических исследований, посвященных эффективности анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) при железистых формах БШ. Рассмотрено влияние данной терапии на различные иммунологические, гистологические показатели, субъективные и объективные параметры функции желез и активность заболевания. Обсуждаются возможные причины несоответствия результатов открытых клинических исследований и рандомизированных клинических испытаний, а также предикторы эффективности терапии ритуксимабом.

Установлено, что РТМ при БШ эффективно снижает В-клеточную активность, улучшает морфологическую картину в слюнных железах и некоторые внежелезистые проявления заболевания, уменьшает сухость и слабость. Отмечается большой потенциал анти-В-клеточных препаратов в терапии БШ.

Ключевые слова: сиалоаденит; ритуксимаб; анти-В-клеточная терапия; болезнь Шёгрена; сухой синдром.

Контакты: Анна Васильевна Торгашина; anna.torgashina@gmail.com

Для ссылки: Торгашина АВ. Эффективность ритуксимаба при железистых формах болезни Шёгрена по результатам международных клинических исследований. Современная ревматология. 2020;14(1):85–92. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-85-92

Efficacy of rituximab for glandular Sjögren's disease according to international clinical trials

Torgashina A.V.

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

Sjögren's disease (SD) is a chronic autoimmune disease characterized by lymphoplasmacytic infiltration of the exocrine glands, leading to the development of their destruction and progressive functional failure. The prevalence of SD is about 5%, which makes it one of the most common autoimmune diseases. SD often has a chronic, slowly progressing course.

The paper discusses the results of international clinical trials of the efficiency of anti-B-cell therapy with rituximab (RTM) for glandular SD. It considers the impact of this therapy on various immunological, histological indicators, subjective and objective parameters of glandular function, and disease activity. Possible reasons for the discrepancy between the results of open-label clinical trials and randomized clinical trials, as well as predictors for the efficiency of RTM therapy are discussed.

It has been found that RTM used to treat SD effectively reduces B-cell activity, improves the morphological pattern in the salivary glands and some extraglandular manifestations of the disease, and diminishes dryness and weakness. Anti-B-cell drugs have a great potential to treat SD.

Keywords: sialadenitis; rituximab; anti-B-cell therapy; Sjögren's disease; dry syndrome.

Contact: Anna Vasilyevna Torgashina; anna.torgashina@gmail.com

For reference: Torgashina AV. Efficacy of rituximab for glandular Sjögren's disease according to international clinical trials. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2020;14(1):85–92 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-85-92

Болезнь Шёгрена (БШ) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся лимфоплазмочитарной инфильтрацией экзокринных желез, ведущей к развитию их деструкции и прогрессирующей функциональной недостаточности [1].

Распространенность БШ составляет около 5%, что делает ее одним из наиболее часто встречающихся аутоиммунных заболеваний [2]. БШ зачастую имеет хроническое,

медленно прогрессирующее течение. Лишь у трети пациентов развиваются так называемые внежелезистые, системные проявления с поражением почек, легких, кожи, нервной системы [3]. У больных многократно увеличен риск различных лимфопролиферативных осложнений, наиболее частыми из них являются В-клеточные экстранодальные лимфомы маргинальной зоны MALT-типа [4, 5]. Однако даже относительно благоприятная форма заболевания с

преимущественным поражением слюнных и слезных желез существенно влияет на качество жизни пациентов. Так, поражение слюнных желез — это не только ощущение сухости во рту и необходимость запивать пищу водой, это также частые вторичные воспалительные процессы в полости рта, существенно затрудняющие прием пищи, множественный кариес вплоть до полной адентии, дисфония, мучительный непродуктивный кашель. Поражение слезных желез в отсутствие адекватной терапии ведет к формированию нитчатого кератита, который может осложняться развитием эрозий и язв роговицы, плохо поддающихся офтальмологическому лечению и ведущих к слепоте. Контроль сухого синдрома — непростая задача для ревматолога. Доказательная база эффективности препаратов, применяемых для лечения БШ, крайне скудна. Иммуносупрессивные препараты используются эмпирически по аналогии с другими ревматическими заболеваниями, имеющими сходные клинические проявления. Так, при развитии у пациентов с БШ суставного синдрома назначается метотрексат, васкулита — циклофосфамид. Единственное рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по оценке эффективности синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) при БШ было посвящено гидроксихлорохину, оно не показало преимуществ этого препарата перед плацебо [6]. При этом известно, что терапия синтетическими иммуносупрессивными препаратами не сдерживает прогрессирования БШ и не предотвращает развитие лимфопролиферативных осложнений [7].

О крайне важном значении В-лимфоцитов в патогенезе БШ свидетельствует синтез ревматоидного фактора (РФ), аутоантител к SS-A/Ro (анти-SS-A) и SS-B/La (анти-SS-B) антигенам, гипергаммаглобулинемия, повышение риска развития неходжкинских лимфом, преимущественно MALT-типа [8]. Особенности патогенеза БШ обуславливают попытки использовать в терапии данного заболевания анти-В-клеточные препараты.

Ритуксимаб (РТМ) — препарат, представляющий собой гуманизированные анти-CD20 моноклональные антитела, которые связываются с В-лимфоцитами, экспрессирующими CD20, и вызывают их разрушение путем клеточной цитотоксичности, комплемент-обусловленной цитотоксичности и апоптоза [9].

Первоначальные исследования продемонстрировали улучшение определенных субъективных и объективных параметров при БШ под влиянием терапии РТМ [10, 11]. В дальнейшем было проведено суммарно 4 РКИ для получения более достоверных результатов (см. таблицу).

Первое РКИ было выполнено в 2008 г. [17]. В основную группу вошли всего 8 человек, которые получили по две инфузии РТМ по 1000 мг. Было выявлено достоверное снижение слабости по ВАШ ($p < 0,001$) в группе РТМ по сравнению с плацебо. Физическое и эмоциональное состояние больных в группе РТМ также достоверно улучшалось к 6-му месяцу после начала терапии. При этом объективные показатели железистой функции (нестимулированная секреция и тест Ширмера 1) в основной группе не изменялись. В исследовании J. Meijer и соавт. (2010) [18] оценивалась как стимулированная, так и нестимулированная саливация, а также субъективное ощущение сухости по ВАШ. Было обнаружено повышение саливации и снижение сухости во рту, в том числе и в ночное время, в течение 48 нед в группе РТМ

у больных с исходной стимулированной саливацией $\geq 0,15$ мл/мин. Третье РКИ было более многочисленным и включало 120 пациентов [19]. Различий по основным показателям эффективности (уменьшение выраженности признаков как минимум на 30 мм по ВАШ через 24 нед) между основной и контрольной группой не выявлено. Однако у больных, получавших РТМ, отмечалось транзитное снижение активности БШ по ESSDAI и уменьшение слабости через 6 нед, которое не сохранялось к 24-й неделе. Самое крупное исследование TRACTISS было проведено в 2017 г., его важной особенностью было применение двух курсов РТМ (0-я, 2-я недели и 24-я, 26-я недели) вместо одного, как в остальных исследованиях [20]. Преимуществ РТМ не было зафиксировано ни по одному из оцениваемых критериев (30% снижение слабости и сухости рта по ВАШ), кроме НсС.

Таким образом, в нескольких больших плацебоконтролируемых исследованиях эффективность РТМ при БШ не была подтверждена, что существенно уменьшило энтузиазм исследователей и практикующих врачей. На международном конгрессе EULAR X. Mariette в своем выступлении, посвященном терапии БШ, отводит РТМ роль препарата второй линии при рефрактерном течении внежелезистых проявлений заболевания. Возможные причины несоответствия результатов открытых клинических испытаний и РКИ будут представлены ниже.

БШ характеризуется разнообразными клиническими проявлениями и лабораторными изменениями. В клинических испытаниях РТМ оценивалось множество различных параметров, отражающих активность заболевания. Ниже представлены данные по изменению показателей функции желез, лабораторных и гистологических маркеров В-клеточной гиперактивности суммарно по данным разных исследователей.

Эффективность РТМ при В-клеточной гиперактивности

В исследованиях была проведена оценка следующих маркеров В-клеточной гиперактивности на фоне терапии РТМ: гипергаммаглобулинемии, продукции аутоантител, $\beta 2$ -микроглобулина, свободных легких цепей и фактора активации В-лимфоцитов (BAFF/Blys).

Существенное снижение в сыворотке крови концентрации IgG [18, 19, 21], а также РФ до 50% наблюдалось через 24 нед после терапии [18, 19, 21]. S. Dass и соавт. [19] отмечают, что наименьшее снижение уровня РФ было у не ответивших на терапию [17]. При восстановлении субпопуляции В-лимфоцитов вновь повышался уровень РФ, что являлось предиктором обострения БШ [22, 23]. Стойкое выраженное повышение уровня РФ увеличивает риск развития лимфомы у больных БШ [24]; таким образом, терапия РТМ, по-видимому, может снижать риск развития лимфопролиферативных осложнений БШ.

В нескольких исследованиях оценивалось влияние РТМ на уровень анти-SS-A и анти-SS-B. В трех работах существенного изменения их концентрации не обнаружено [15–17], в одной — было зафиксировано снижение уровня анти-SS-A и анти-SS-B на 25% к 16-й неделе [25]. Несоответствие результатов объяснялось различиями в методиках определения, которые в большинстве исследований не были указаны.

Существует точка зрения, что концентрация анти-SS-A и анти-SS-B под воздействием терапии РТМ не изменяется,

Клинические исследования эффективности РТМ при БШ
Clinical trials of the efficacy of RTM in SD

Авторы, год публикации	Тип исследования	Период наблюдения	Количество больных	Схема терапии	Результаты
J. Piñe и соавт., 2005, 2009 [10, 11]	Открытое исследование	12 нед	15	Четыре еженедельных введения РТМ по 375 мг/м ²	Тест Ширмера – НЭ, саливация – Э, сухость в глазах по ВАШ – НЭ, сухость во рту по ВАШ – Э, боль по ВАШ – Э
V. Devauchelle-Pensec и соавт., 2007, 2011 [12, 13]	Открытое исследование	36 нед	16	Две еженедельные инфузии по 375 мг/м ²	Слабость по ВАШ, сухость по ВАШ, боль по ВАШ, суставной счет, КЖ по SF-36 – Э
J.E. Gottenberg и соавт., 2013 [14]	Регистр	В среднем 35 мес (6–81)	78	Две инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед (67 больных); 375 мг еженедельно, 4 нед (11 больных)	Эффект у 61% с системными проявлениями, ESSDAI – Э
E.W. St Clair и соавт., 2013 [15]	Открытое исследование	52 нед	12	Две инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед	Слабость по ВАШ, сухость во рту по ВАШ – Э, НсС, боль в суставах – НЭ
F. Sarubbi, 2013 [16]	Проспективное	120 нед	41	Две инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед, повторные введения 1000 мг каждые 6 мес	Слабость по ВАШ, боль по ВАШ, ESSDAI – Э
S. Dass и соавт., 2008 [17]	РКИ	24 нед	17	Две инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед	Слабость по ВАШ – Э
J.M. Meijer и соавт., 2010 [18]	РКИ	48 нед	30	Две инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед	Саливация – Э
V. Devauchelle-Pensec и соавт., 2014 [19]	РКИ	24 нед	122	Две инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 нед	Улучшение как минимум на 30 мм двух из четырех оценивавшихся по ВАШ показателей
S. Bowman и соавт., 2015 [20]	РКИ	48 нед	133	Четыре введения по 1000 мг – на 0, 2, 24 и 26-й неделях	НсС – Э

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала, КЖ – качество жизни, НсС – нестимулированная саливация, НЭ – терапия неэффективна, Э – терапия эффективна.

Note. VAS – visual analogue scale; QOL – quality of life; UsS – unstimulated salivation; IeT – ineffective therapy; Et – effective therapy.

поскольку данные антитела продуцируются долгоживущими плазматическими клетками, которые не подвержены деплеции [26]. Однако при длительной терапии РТМ формирование новых плазматических клеток может уменьшаться, соответственно в какой-то степени снижается и количество антител. Анти-SS-A и анти-SS-B частично продуцируются короткоживущими плазматическими клетками. Деплеция предшественников CD20+ плазматических клеток ведет к сокращению популяции плазмобластов и короткоживущих плазматических клеток, чем можно объяснить некоторое снижение уровней анти-SS-A и анти-SS-B [27].

По данным литературы, уровень β2-микроглобулина и легких цепей в сыворотке при БШ коррелирует с активностью заболевания по ESSDAI и отражает степень В-клеточной гиперактивности [28]. Уровень β2-микроглобулина снижается лишь через 16 нед после введения РТМ [19]. Снижение уровня легких цепей иммуноглобулинов при БШ, как и при ревматоидном артрите (РА), отмечалось с 5-й до 48-й недели после терапии [29]. Продукция таких цитокинов, как интерлейкин 6 (ИЛ6), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли α и ИЛ10, связана с В-клеточной активностью и снижается под влиянием терапии РТМ [30]. Является ли это прямым результатом деплеции продуцирующих цитокины В-лимфоцитов, неизвестно.

Сывороточный уровень BAFF увеличивается после деплеции В-лимфоцитов, вероятно, из-за снижения уровня BAFF-рецепторов при разрушении В-клеток [31]. Такое увеличение уровня BAFF неблагоприятно для больных из-за повышения выживаемости аутореактивных В-клеточных клонов и смещения формирующегося после деплеции В-клеточного фенотипа в сторону аутореактивного [32]. По этой причине в сферу интересов ученых попадает эффективность комбинированной терапии анти-В-клеточными препаратами и блокаторами BAFF.

Таким образом, под действием РТМ происходит снижение уровня маркеров В-клеточной активации. Снижение активации В-лимфоцитов в свою очередь способствует сниже-

нию активности заболевания за счет уменьшения концентрации аутоантител и провоспалительных цитокинов.

Гистологические маркеры В-клеточной гиперактивности

В-клеточная инфильтрация железистой ткани вокруг протоков вместе со стромальными клетками и фолликулярными дендритными клетками формирует очаги эктопической лимфоидной ткани. Крайне важно уменьшение общего количества и процентного содержания В-клеток в инфильтрате как малых, так и больших слюнных желез под влиянием терапии РТМ [16, 33]. Кроме того, при изучении биоптатов малых слюнных желез выявлено снижение экспрессии лимфотоксина α и лимфотоксина β , необходимых для формирования лимфоидной ткани [16]. Снижение содержания лимфотоксина является результатом В-клеточной деплеции в тканях желез, так как гетеродимер лимфотоксина в основном продуцируется В-клетками. Уменьшение числа В-клеток ведет к снижению количества герминальных центров в очагах лимфоидной эктопии [34].

В-лимфоциты, инфильтрирующие эпителий протоков, принадлежат к уникальной субпопуляции клеток, экспрессирующих FcRL4. Существует теория, что эти клетки функционируют как предшественники развития MALT-лимфомы. Обнаружено, что интраэпителиальные FcRL4+ В-клетки практически полностью исчезают на фоне терапии РТМ [35]. Кроме того, назначение РТМ уменьшает тяжесть лимфоэпителиального поражения и способствует восстановлению эпителия [16]. В связи с этим крайне важно было бы оценить частоту развития лимфом у больных БШ, получавших анти-В-клеточную терапию.

Из-за недостаточной экспрессии CD20 плазматические клетки персистируют в слюнных железах у части больных БШ, несмотря на введение РТМ [36]. Однако неизвестно, как это отражается на клинической эффективности анти-В-клеточной терапии. Так, к примеру, при РА снижение числа плазматических клеток в синовии наблюдалось в большей степени у больных с хорошим ответом на лечение [37].

Функция слюнных желез на фоне терапии РТМ

Объективным способом измерения функции слюнных желез является оценка стимулированной саливации (СС) и НсС. НсС зависит в основном от функции поднижнечелюстных слюнных желез (ПнЧ), в то время как СС — и от ПнЧ, и от околоушных слюнных желез (ОУЖ). Считается, что соотношение вклада желез в саливацию зависит от метода стимуляции (механический или с помощью лимонной кислоты). Однако стоит помнить, что саливация зависит от множества причин [38]. Поэтому, чтобы адекватно оценить влияние РТМ на саливацию, необходим большой объем выборки. J. Meijer и соавт. [18] и F. Carubbi и соавт. [16] показали существенное улучшение НсС после терапии РТМ. В других исследованиях, включая TEARS, влияния на НсС не обнаружено [11, 12, 17, 19]. E.W. St Clair и соавт. [15] также не обнаружили изменения НсС. При этом в исследовании включались больные с исходно крайне низкой секрецией или совсем отсутствующей саливацией, которые, вероятно, имели необратимую деструкцию паренхимы желез. В исследовании S.J. Bowman и соавт. [20] НсС в группе пациентов, получающих РТМ, оставалась без изменений, в то время как в плацебо-группе она со временем снижалась.

СС на фоне терапии РТМ изучалась в небольшом числе исследований. G.W. Pijpe и соавт. [10] наблюдали улучшение СС у больных с остаточным исходным уровнем саливации более 0,1 мл/мин. В РКИ J. Meijer и соавт. [18] включались больные с исходной СС >0,15 мл/мин, на фоне терапии РТМ СС существенно увеличилась, а в группе плацебо — снизилась. К сожалению, в последних РКИ СС не исследовалась.

В настоящее время растет интерес к оценке структуры слюнных желез с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). В первой работе с применением этой методики было выявлено уменьшение размеров ОУЖ и ПЧЖ на фоне анти-В-клеточной терапии [39]. В исследовании TEARS эхоструктура паренхимы ОУЖ улучшилась у 50% больных в группе РТМ и только у 7% в группе плацебо [40].

Таким образом, данные о влиянии РТМ на функцию и структуру слюнных желез в разных исследованиях варьируются. Снижение содержания В-лимфоцитов в ткани и частичное восстановление эпителия протоков после терапии могут способствовать увеличению саливации. В то же время при тяжелой деструкции паренхимы слюнных желез не может быть восстановлена с помощью РТМ, но его применение может остановить дальнейшее прогрессирование у больных с остаточной функцией железы.

Функция слезных желез на фоне терапии РТМ

Общепринятым методом оценки функции слезных желез является тест Ширмера. Только в одном исследовании [16] из 7 отмечено значительное улучшение слезопродукции после терапии. В РКИ TEARS отмечены стабилизация результатов теста Ширмера в экспериментальной группе и существенное снижение — в контрольной [19]. К сожалению, с помощью теста Ширмера невозможно обнаружить небольшие изменения [41].

Для определения тяжести сухого кератоконъюнктивита важны такие методы, как оценка целостности эпителия конъюнктивы с помощью окраски бенгальским розовым или лисаминовым зеленым и роговицы при окраске флюоресцеином [42]. Исследования, в которых использовались данные методы, не показали улучшения течения сухого кератоконъюнктивита после терапии [11, 18]. Существуют предположения, что РТМ может влиять на морфологию и функцию слезных желез, состав слезы, а также на воспалительное микроокружение поверхности глаза.

В некоторых исследованиях проводилась оценка больными субъективных ощущений по ВАШ. Снижение сухости при использовании РТМ отмечалось во многих исследованиях. Достоверное снижение сухости по ВАШ через 24 нед наблюдалось в РКИ TEARS, однако при этом улучшение было менее 30 мм и не соответствовало достижению конечной точки [19]. В исследовании TRACTISS изменение сухости и слабости по ВАШ было незначимо [20]. В post-hoc анализе проведена оценка по индексу SSRI, который включал оценку слабости, сухости рта и глаз по ВАШ, НсС и СОЭ. Количество больных, достигших 30% улучшения, было существенно выше в группе РТМ [43].

Таким образом, результаты оценки как субъективных, так и объективных признаков сухого синдрома показали улучшение на фоне анти-В-клеточной терапии в большинстве исследований. В основе имеющихся различий результатов исследований могут лежать отсутствие надежных объ-

ективных методов оценки и плохая корреляция между субъективными и объективными параметрами.

Предикторы эффективности терапии РТМ

Из проведенных исследований стало ясно, что эффективность РТМ варьируется от исследования к исследованию. Таким образом, важно определить предикторы эффективности анти-В-клеточной терапии у больных БШ.

Первые предикторы уже были обнаружены в исследованиях по системной красной волчанке (СКВ) и РА. При РА это позитивность по РФ и антителам к циклическому цитрулинированному пептиду, повышение IgG, низкий уровень сывороточного BAFF и низкое количество циркулирующих плазмобластов [44]. При СКВ низкая аффинность FcγRIIIa генотипа ассоциируется с менее эффективной В-клеточной деплецией. В данном случае низкая аффинность связи FcγRIIIa с антителами к CD20, влияет на деплецию В-лимфоцитов, а степень деплеции в свою очередь влияет на эффективность РТМ и при РА и при СКВ [45]. Имеется ли такая особенность генотипа у больных БШ, неизвестно.

При БШ низкий уровень BAFF в сыворотке ассоциировался с более чем 30% улучшением как минимум по двум доменам SSRI [46]. Высокий уровень BAFF предотвращает деплецию и повышает выживаемость аутореактивных В-клеточных клонов, находящихся в тканях желез и костном мозге. Больные БШ с низким исходным уровнем BAFF имеют более низкую исходную активность В-клеток, что отражается в значительно более низкой пропорции В-лимфоцитов в железистом инфильтрате, низком уровне анти-SS-A и свободных легких цепей [46]. Ответившие на терапию имеют также менее выраженные изменения ультразвуковой картины слюнных желез по сравнению с не ответившими. Из этого можно сделать вывод, что ответившие могут иметь менее выраженную деструкцию желез и это ведет к уменьшению сухости по ВАШ и НсС. Кроме того, у ответивших выше исходное абсолютное количество и процентное содержание В-лимфоцитов в тканях слюнных желез [33, 47].

Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что РТМ наиболее эффективен у больных с начальными изменениями в слюнных железах для предупреждения дальнейшего железистого поражения, а также у больных с высоким количеством В-лимфоцитов в инфильтрате желез и высокой системной активностью БШ.

Причины недостаточной эффективности РТМ в РКИ

В метаанализ Н. Letaief и соавт. [48] было включено 13 публикаций, из них 4 РКИ, включившие суммарно 302 пациента. Существенной разницы между основной и плацебо-группами не обнаружено по таким параметрам, как выраженность слабости и сухости по ВАШ, саливация и тест Ширмера.

По нашему мнению, одним из решающих факторов, повлиявших на результаты РКИ, является продолжительность исследований. Она, как правило, не превышала 6 мес и лишь в исследовании TRACTISS составила 12 мес после двух курсов терапии РТМ. Такой небольшой период наблюдения может быть недостаточен для разрешения лимфоцитарной инфильтрации экзокринных желез и последующего восстановления секреторной функции. Эксперименты по повреждению слюнной железы показали, что регенерация в некоторой степени возможна благодаря самообновлению

ацинарных клеток. При этом сроки регенерации не ясны, но предположительно составляют от нескольких месяцев до нескольких лет [49].

Другие, не менее важные причины противоречивых результатов РКИ — использование различных критериев включения в исследование, ведущее к различным исходным характеристикам пациентов и длительности течения заболевания. На фоне терапии РТМ была продемонстрирована возможность прекращения дальнейшего снижения функции желез по сравнению с группой плацебо, следовательно, лечение больных на ранних стадиях может предотвратить прогрессирование необратимых повреждений желез. Исследования проводятся фактически без учета длительности заболевания, которую нельзя отсчитывать от момента постановки диагноза. В клинической практике длительность заболевания чаще всего невозможно точно установить. Помимо этого, вариабельность таких параметров, как средний возраст, уровень IgG, саливация, также могут играть важную роль в исходах РКИ. К примеру, средний возраст больных у J. Meijer и соавт. [18] на 10 лет меньше, а уровень IgG — выше по сравнению с остальными исследованиями, что могло обусловить положительные результаты.

БШ — заболевание, гетерогенное по клиническим проявлениям, что создает определенные трудности с подбором показателей для определения эффективности новых препаратов в РКИ. При этом патогенез некоторых проявлений заболевания, таких как, например, усталость и боль, до конца не ясны. По результатам РКИ при БШ появились данные, позволившие стратифицировать когорту больных по наличию определенных симптомов. Авторы выделили следующие проявления заболевания: сухость, боль, слабость, тревога и депрессия. По степени выраженности этих симптомов все пациенты были разделены на четыре кластера: с низкой активностью (низкий счет активности по представленным пяти симптомам), с высокой активностью, с более выраженными проявлениями сухости и слабости и с выраженным болевым синдромом и слабостью. Авторы предполагали, что у больных с доминирующими проявлениями сухости и тревоги, имевших исходно наиболее высокий уровень зрелых В-лимфоцитов, свободных легких цепей, β2-микроглобулина и CXCL13 в периферической крови, эффективность РТМ будет более выражена. Данная гипотеза не подтвердилась, разницы в снижении индекса ESSDAI по сравнению с группой плацебо в данном кластере не было. Однако в этой подгруппе был получен наиболее выраженный достоверный прирост саливации [50].

Другая возможная причина неоднородности результатов исследований — сопутствующая терапия. В исследованиях TEARS и TRACTISS соответственно 51 и 68% больных принимали БПВП, преимущественно гидроксихлорохин. После введения РТМ пациенты принимали преднизолон в высокой дозе (60 мг/сут) с быстрым снижением [19, 20]. Оба этих препарата могут оказывать влияние на иммунную систему, затрудняя выявление эффекта анти-В-клеточной терапии.

И наконец, расхождения между исследованиями могут быть связаны с различными способами оценки эффективности. Какой из них можно считать оптимальным, неясно. Субъективные симптомы, такие как слабость и сухость, ассоциируются с существенным снижением качества жизни и поэтому являются важными целями терапии. Два больших РКИ (TEARS и TRACTISS) в качестве основных показате-

лей эффективности приняли изменения субъективных симптомов по ВАШ. Однако чувствительность метода не была валидирована и поставленные цели терапии были довольно амбициозными (снижение на 30 мм по ВАШ двух из четырех показателей в TEARS, 30% уменьшение сухости рта или слабости по ВАШ в TRACTISS) [19, 20]. Эти цели могли быть существенно завышенными, принимая во внимание, к примеру, что ESSPRI имеет минимальное клинически значимое улучшение в один пункт (из 10) или 15% изменения [51]. К тому же около 80% больных БШ демонстрируют слабую корреляцию между субъективными проявлениями сухости и объективными данными исследований функции желез как в сторону преувеличения, так и в сторону преуменьшения жалоб [52]. Именно поэтому оценка субъективных параметров по ВАШ является недостаточно надежным критерием эффективности.

Интересно, что при БШ ощущение сухости во рту и глазах плохо коррелирует с результатами инструментальных методов оценки функции желез. И поскольку причины этого несоответствия не ясны, для оценки эффективности необходимо использовать как субъективные, так и объективные параметры. Так D. Cornes и соавт. [43] использовали новый индекс SSRI, включающий пять параметров: оценка сухости в глазах и во рту и слабости по ВАШ, HcC и COЭ. Повторная оценка результатов исследования TEARS с использованием комплексного индекса SSRI позволила обнаружить достоверное улучшение $\geq 30\%$ в группе PTM через 6, 16 и 24 нед. При этом попытка выявить эффективность инфликсимаба с помощью нового индекса не увенчалась успехом [43].

До появления в 2010 г. индекса ESSDAI у исследователей не было валидированного инструмента для оценки системной активности заболевания [53]. Примечательно, что в исследованиях максимальное улучшение отмечается в доменах с наибольшей исходной активностью, в таких случа-

ях удается достичь минимально значимого эффекта в три пункта [51]. В связи с этим последние исследования фокусируются на больных с умеренной и высокой активностью по ESSDAI (≥ 5), для того чтобы показать эффективность при внежелудочных проявлениях. Хотя индекс ESSDAI валидирован и используется во многих клинических испытаниях, при его применении в качестве показателя эффективности отмечается ряд недостатков. Например, со временем стало ясно, что не все ESSDAI-домены чувствительны к изменениям. Так, используя биологический домен ESSDAI, можно не выявить изменений у больных с исходно повышенным IgG. Поскольку за данный признак начисляется два балла при IgG > 20 г/л и один балл при IgG 16–20 г/л, при снижении уровня IgG, например, с 20 до 17 г/л ESSDAI не отразит динамику. В последнее время считается, что при поражении суставов предпочтительнее использовать индекс DAS28. В дальнейших исследованиях необходимо использовать многокомпонентные показатели эффективности, включающие определенные домены ESSDAI, помимо субъективных симптомов и железистых функций.

Таким образом, PTM при БШ эффективно снижает В-клеточную активность, улучшает морфологическую картину в слюнных железах и некоторые внежелудочные проявления заболевания, уменьшает сухость и слабость. Исследователи отмечают большой потенциал как анти-CD20 генно-инженерных биологических препаратов, так и других анти-В-клеточных препаратов, таких как анти-CD22 или анти-BAFF/Blys.

Последующие исследования должны оценить клинические и биологические предикторы ответа на терапию, накопить опыт использования многокомпонентных показателей эффективности, таких как SSRI. В то же время важно оценить отдаленные результаты терапии PTM по предотвращению развития системных проявлений и/или лимфом у больных с исходно железистыми проявлениями заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шегрена: Руководство для врачей. Москва: Издательство Московского университета; 2013.
2. Safonova TN, Vasil'ev VI, Likhvantseva VG. *Sindrom Shegrena: Rukovodstvo dlya vrachei* [Sjögren's syndrome: A guide for doctors]. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 2013 (In Russ.).
3. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:247-55. doi: 10.2147/CLEP.S47399
4. Brito-Zeron P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2:16047. doi: 10.1038/nrdp.2016.47
5. Solans-Laqué R, Lopez-Hernandez A, Angel Bosch-Gil J, et al. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:415-23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.006
6. Logvinenko OA, Vasil'ev VI. Неходжкинские лимфомы при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):71-82. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1464 [Logvinenko OA, Vasil'ev VI. Non-Hodgkin's lymphoma in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011; 49(5):71-82. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1464 (In Russ.).]
7. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Sep;26(5):520-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000096
8. Kroese FG, Abdulahad WH, Haacke E, et al. B-cell hyperactivity in primary Sjögren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10:483-99. doi: 10.1586/1744666X.2014.891439
9. Shaw T, Quan J, Totoritis MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD20) experience. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):ii55-9. doi: 10.1136/ard.62.suppl_2.ii55
10. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2740-50. doi: 10.1002/art.21260
11. Pijpe J, Meijer JM, Bootsma H, et al. Clinical and histologic evidence of salivary gland restoration supports the efficacy of rituximab treatment in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3251-6. doi: 10.1002/art.24903
12. Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, et al. Improvement of Sjögren's Syndrome after two infusions of rituximab (Anti-CD20). *Arthritis Rheum*. 2007;57:310-7. doi: 10.1002/art.22536
13. Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Rat AC, et al. Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):6-12.
14. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, et al. Efficacy of rituximab in systemic mani-

- festations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1026-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202293
15. St Clair EW, Levesque MC, Prak ET, et al. Rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65:1097-106. doi: 10.1002/art.37850
 16. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis Res Ther.* 2013 Oct 30;15(5):R172. doi: 10.1186/ar4359
 17. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1541-4. doi: 10.1136/ard.2007.083865
 18. Meijer J, Meiners P, Vissink A, et al. Effective rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:960-8. doi: 10.1002/art.27314
 19. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160(4):233-42. doi: 10.7326/M13-1085
 20. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, et al. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2017; 69(7):1440-50. doi: 10.1002/art.40093
 21. Meiners PM, Arends S, Meijer JM, et al. Efficacy of retreatment with rituximab in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:443-4.
 22. Meiners PM, Arends S, Brouwer E, et al. Responsiveness of disease activity indices ESSPRI and ESSDAI in patients with primary Sjögren's syndrome treated with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1297-302. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200460
 23. Seror R, Sordet C, Guillemin G, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:351-7. doi: 10.1136/ard.2006.057919
 24. Nocturne G, Virone A, Ng WF, et al. Rheumatoid factor and disease activity are independent predictors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2016 Apr;68(4):977-85. doi: 10.1002/art.39518
 25. Verstappen GM, Kroese FG, Meiners PM, et al. B cell depletion therapy normalizes circulating follicular Th cells in primary Sjögren syndrome. *J Rheumatol.* 2017 Jan;44(1):49-58. doi: 10.3899/jrheum.160313
 26. Scofield RH, Farris AD, Horsfall AC. Fine specificity of the autoimmune response to the Ro/SSA and La/SSB ribonucleoproteins. *Arthritis Rheum.* 1999 Feb;42(2):199-209. doi: 10.1002/1529-0131(199902)42:2<199::AID-ANR1>3.0.CO;2-1
 27. Verstappen GM, van Nimwegen JF, Vissink A, et al. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. *Clin Immunol.* 2017 Sep;182:62-71. doi: 10.1016/j.clim.2017.05.002
 28. Gottenberg GE, Seror R, Miceli-Richard C, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. *PLoS One.* 2013 May 24;8(5):e59868. doi: 10.1371/journal.pone.0059868
 29. Kormelink TG, Tekstra J, Thurlings RM, et al. Decrease in immunoglobulin free light chains in patients with rheumatoid arthritis upon rituximab (anti-CD20) treatment correlates with decrease in disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2137-44. doi: 10.1136/ard.2009.126441
 30. Pollard RP, Abdulahad WH, Bootsma H, et al. Predominantly proinflammatory cytokines decrease after B cell depletion therapy in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:2048-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203447
 31. Pollard RP, Abdulahad WH, Vissink A, et al. Serum levels of BAFF, but not APRIL, are increased after rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: data from a placebo-controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan;72(1):146-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202071
 32. Ehrenstein MR, Wing C. The BAFFing effects of rituximab in lupus: danger ahead? *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:367-72. doi: 10.1038/nrrheum.2016.18
 33. Delli K, Haacke EA, Kroese FG, et al. Towards personalised treatment in primary Sjögren's syndrome: baseline parotid histopathology predicts responsiveness to rituximab treatment. *Ann Rheum Dis.* 2016 Nov; 75(11):1933-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208304
 34. Haacke EA, Vegt B, Meiners PM, et al. Abatacept treatment of patients with primary Sjögren's syndrome results in a decrease of germinal centres in salivary gland tissue. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Mar-Apr;35(2):317-20.
 35. Haacke BH, Kroese FGM, Kluin P, et al. Salivary Gland FcRL4+ B-Cells Are a Potential Source of Progenitor Cells for MALT Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome – ACR Meeting Abstracts. *Arthritis Rheum.* 2015;Suppl 10:67.
 36. Hamza N, Bootsma H, Yuvaraj S, et al. Persistence of immunoglobulin-producing cells in parotid salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome after B cell depletion therapy. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1881-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201189
 37. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, et al. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:917-25. doi: 10.1136/ard.2007.080960
 38. Burlage FR, Pijpe J, Coppes RP, et al. Variability of flow rate when collecting stimulated human parotid saliva. *Eur J Oral Sci.* 2005;113:386-90. doi: 10.1111/j.1600-0722.2005.00241.x
 39. Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Morvan J, et al. Ultrasound assessment of salivary glands in patients with primary Sjögren's syndrome treated with rituximab: Quantitative and Doppler waveform analysis. *Biologics.* 2007 Sep;1(3):311-9.
 40. Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Cornec D. Brief Report: Ultrasonographic Assessment of Salivary Gland Response to Rituximab in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 2015 Jun;67(6):1623-8. doi: 10.1002/art.39088
 41. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea.* 2004;23:272-85. doi: 10.1097/00003226-200404000-00010
 42. Rose-Nussbaumer J, Lietman TM, Shiboski CH, et al. Inter-grader Agreement of the Ocular Staining Score in the Sjögren's International Clinical Collaborative Alliance (SICCA) Registry. *Am J Ophthalmol.* 2015; 160:1150-3. doi: 10.1016/j.ajo.2015.08.021
 43. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Mariette XS, et al. Development of the Sjögren's Syndrome Responder Index, a data-driven composite endpoint for assessing treatment efficacy. *Rheumatology.* 2015;54:1699-708. doi: 10.1093/rheumatology/kev114
 44. Benucci M, Manfredi M, Puttini PS, et al. Predictive factors of response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis: What do we know today? *Autoimmun Rev.* 2010; 9:801-3. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.006
 45. Anolik HN, Campbell D, Felgar RE, et al. The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;48:455-9. doi: 10.1002/art.10764
 46. Cornec D, Costa S, Devauchelle-Pensec V, et al. Blood and salivary-gland BAFF-driven B-cell hyperactivity is associated to rituximab inefficacy in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2016; 67:102-10. doi: 10.1016/j.jaut.2015.11.002
 47. Delli K, Haacke EA, Kroese FG, et al. In primary Sjögren's syndrome high absolute numbers and proportions of B cells in parotid glands predict responsiveness to rituximab as defined by ESSDAI, but not by SSRI. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):e34. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209317
 48. Letaief H, Lukas C, Barnette T, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs modulating B cells in primary Sjögren's syn-

drome: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2018 Jan;85(1):15-22. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.06.004

49. Aure MH, Arany S, Ovitt CE. Salivary Glands: Stem Cells, Self-duplication, or Both? *J Dent Res*. 2015;94(11):1502-7. doi: 10.1177/0022034515599770

50. Tarn JR, Howard-Tripp N, Lendrem DW, et al. Symptom-based stratification of patients with primary Sjögren's syndrome: multi-dimensional characterisation of international observational cohorts and reanalyses

of randomised clinical trials. *Lancet Rheumatol*. 2019;1:e85-94.

51. Seror R, Bootsma H, Saraux A, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):382-9.

52. Bezzina OM, Gallagher P, Mitchell S, et al. Subjective and Objective Measures of

Dryness Symptoms in Primary Sjögren's Syndrome — Capturing the discrepancy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov; 69(11):1714-23. doi: 10.1002/acr.23165

53. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1103-9. doi: 10.1136/ard.2009.110619

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
5.12.2019/15.01.2020/28.01.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Топрашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

Молекулярные аспекты управления ревматической болью

Четина Е.В., Шарапова Е.П.

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

Ревматические заболевания (РЗ), в том числе остеоартрит и ревматоидный артрит, — это неинфекционные медленно прогрессирующие неизлечимые воспалительные заболевания, приводящие к длительной инвалидности вследствие поражения опорно-двигательного аппарата. Боль является доминирующим симптомом на любой стадии этих заболеваний, непосредственно связана с функционированием суставов и определяет качество жизни больных. При этом, несмотря на значительные успехи в исследовании роли воспаления и регуляции аутоиммунных процессов, патогенетические механизмы развития и сохранения боли при РЗ малоизучены. В развитии ревматической боли участвуют ноцицептивные механизмы, обусловленные воспалением и/или нарушением структуры сустава. Кроме того, ревматическая боль также связана с нарушениями при передаче сигналов нервной системой и психологическими проблемами больных.

На современном этапе лечение боли включает нефармакологические методы, а также использование некоторых фармакологических средств, в частности опиоидов и наркотических средств. Однако, несмотря на значительные успехи в создании препаратов, купирующих боль, в настоящее время у значительной части больных РЗ боль сохраняется и после терапии. При создании новых препаратов для лечения боли необходимо учитывать молекулярные механизмы формирования боли при РЗ. В данном обзоре рассмотрены особенности ее проявлений, молекулярные маркеры и механизмы боли на разных стадиях заболевания у больных двумя наиболее распространенными РЗ — ревматоидным артритом и остеоартритом.

Ключевые слова: боль; молекулярные маркеры; постоперационная боль; ревматоидный артрит; остеоартрит.

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для ссылки: Четина ЕВ, Шарапова ЕП. Молекулярные аспекты управления ревматической болью. Современная ревматология. 2020;14(1):93–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-93-100

Rheumatic pain management: molecular aspects

Chetina E.V., Sharapova E.P.

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

Rheumatic diseases (RDs), including osteoarthritis and rheumatoid arthritis, are non-infectious slowly progressive incurable inflammatory diseases that lead to prolonged disability due to damage to the musculoskeletal system. Pain is a dominant symptom at any stage of these diseases, is directly related to joint functioning, and determines the quality of life in patients. Moreover, despite the significant successes of studying the role of inflammation and regulation of autoimmune processes, the pathogenetic mechanisms for the development and maintenance of pain in RDs are little investigated. The nociceptive mechanisms due to inflammation and/or joint structural impairment are involved in the development of rheumatic pain. In addition, the latter is also associated with impaired signaling in the nervous system and with psychological problems in patients.

At the present stage, pain treatment includes non-pharmacological interventions, as well as the use of certain pharmacological agents, in particular opioids and narcotic drugs. However, despite significant successes in the design of drugs that relieve pain, at present, a significant proportion of patients with RDs still experience pain after therapy. When designing novel drugs for the treatment of pain, it is necessary to take into account the molecular mechanisms of its development in RDs. This review considers the features of the manifestations of pain, its molecular markers and mechanisms at different stages of the disease in patients with the two most common RDs, such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

Keywords: pain; molecular markers; postoperative pain; rheumatoid arthritis; osteoarthritis.

Contact: Elena Vasilyevna Chetina; etchetina@mail.ru

For reference: Chetina EV, Sharapova EP. Rheumatic pain management: molecular aspects. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):93–100 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-93-100

Ревматические заболевания (РЗ) — это неинфекционные медленно прогрессирующие неизлечимые болезни, при которых в настоящее время можно лишь добиться стойкой ремиссии. В лечении РЗ широко используются методы кратковременного подавления боли. Поскольку ревматоидный артрит (РА) и остеоартрит (ОА) являются наиболее распростра-

ненными РЗ, в данном обзоре молекулярные аспекты ревматической боли рассмотрены на примере этих нозологий.

РА — это аутоиммунное РЗ неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов. Распространенность РА среди трудоспособно-

го населения составляет 0,5–2%. РА характеризуется широкой гетерогенностью клинических проявлений, наличием различных фенотипов заболевания, которые выражаются в разной степени повреждения суставов, особенностях течения и исхода. Предполагаемые патогенетические механизмы РА включают нарушение деления иммунных клеток, суставных синовиоцитов и хондроцитов хряща. Эти изменения часто сопровождается гибелью клеток в результате апоптозной активности, которая также повышена при РА. Ключевым звеном в патогенезе РА считаются синовиальные фибробласты. Они обеспечивают продукцию провоспалительных цитокинов в синовиальной ткани, взаимодействуют с иммунной системой и регулируют дифференцировку моноцитов в остеокласты.

ОА является распространенным заболеванием соединительной ткани, при котором происходит разрушение суставного хряща [1, 2]. Считается, что поражение хрящевой ткани при ОА обусловлено нарушением баланса анаболических и катаболических процессов с преобладанием последних. Одним из механизмов разрушения хряща является активация протеиназ матрикса вследствие усиленной продукции цитокинов интерлейкина 1β (ИЛ 1β) и фактора некроза опухоли α (ФНО α), а также нарушение баланса протеаза/ингибитор, которое приводит к усилению активности матриксных металлопротеиназ (ММП) [3]. Вместе с тем при ОА нарушается равновесие пролиферации и апоптоза хондроцитов [4–7].

Боль при РЗ является основным клиническим симптомом, ограничивающим трудоспособность. Хотя боль в коленных суставах при ОА усиливается с увеличением рентгенологических изменений, их тяжесть плохо коррелирует с интенсивностью боли у отдельных больных, которая может быть связана с поражением субхондральной кости, костного мозга, синовитом или разрывами мениска, а также с факторами, не зависящими от патологии сустава [8, 9]. Боль при ОА может быть во многом обусловлена секрецией провоспалительных цитокинов, которая является следствием синовита [10–12], а также нейрогенными механизмами, включая локальное высвобождение из афферентных нейронов нейропептидов, таких как субстанция Р и пептид кальцитонинового гена (CGRP) [13], и повреждение нервных окончаний соматосенсорной нервной системы [14, 15]. Помимо ноцицептивных факторов, в формировании боли при ОА участвует и центральная сенситизация [11, 16].

Поскольку боль является доминирующим симптомом ОА и служит основной причиной инвалидности, лечение таких пациентов направлено прежде всего на ее устранение [17]. С этой целью используются нефармакологические методы, такие как физические упражнения [18], а также медикаментозная терапия [19, 20]. При этом уменьшение боли на 30% считается хорошим результатом [21].

Классификация видов боли

При РЗ боль классифицируется как острая и хроническая. Острая ноцицептивная боль связана с острым воспалением. Она непродолжительна, локализована в области повреждения и заканчивается после купирования воспаления. Острая боль обусловлена продукцией провоспалительных молекул в соматосенсорных нейронах первого порядка, которые передают сигнал в кору головного мозга через задний рог спинного мозга [22].

Хроническая боль представляет собой комбинацию боли, которая вызвана разрушением ткани и поддерживается вследствие активации механизмов невропатической боли, включая повреждение нерва, и дисфункции [23]. Хроническая боль может быть следствием острой боли — по причине неадекватного процесса репарации, если вновь синтезированная функциональная ткань по своему клеточному и матричному составу отличается от той, которая была до повреждения [24]. Другой тип хронической боли включает разобщение процессов генерации болевого сигнала и начального повреждения ткани (невропатическая боль) [25]. По своему механизму невропатическая боль включает периферическую и центральную сенситизацию [26]; под сенситизацией понимается процесс, посредством которого повторяющееся стимулирование приводит к прогрессивной амплификации ответа [27].

Периферическая сенситизация связана с уменьшением пороговых значений и увеличением чувствительности ноцицепторов [28]. Центральная сенситизация, напротив, включает изменение преобразования входящих сенсорных сигналов, дисфункцию нисходящих ноцицептивных каналов, уменьшение активности понижающих боль путей, временную суммацию (wind-up) и длительное потенцирование нейронных синапсов в передней поясной коре (anterior cingulate cortex) [29]. В настоящее время механизмы развития хронической боли недостаточно изучены. Предполагается, что они могут включать нарушения путей клеточной гибели за счет апоптоза, патологическое уменьшение супраспинальной ингибирующей активности [30], увеличение взаимодействия между малыми сателлитными глиальными клетками (СГК) или между нейронами и СГК после периферической болевой стимуляции [31].

Особенности восприятия боли у больных РА

У больных РА наблюдается повышенный ответ на боль [32], которая обычно является наиболее сильным стрессором, ослабляющим пациента [33]. Стрессовое воздействие у больных РА связано с увеличением скелетно-мышечной боли и активности заболевания [34]; 47% больных РА [35] имели более низкие пороги боли на давление и повышенную чувствительность к болевым стимулам как в воспаленных суставах, так и в невоспаленных тканях, по сравнению со здоровыми лицами [36]. При этом боль и гиперчувствительность к боли у 10–20% пациентов были ассоциированы с отрицательными результатами терапии [37]. Более того, у больных РА также отмечался относительно слабый ответ вегетативной нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [38] и ослабление нисходящих анальгезирующих путей, по сравнению со здоровыми лицами [39].

Больные РА могут чувствовать боль до начала воспалительного процесса [40], однако боль может сохраняться у значительного числа пациентов, несмотря на подавление воспаления [41], что указывает на возникновение центральной сенситизации в ответ на синовиальное воспаление [42]. Формирование боли при РА может быть опосредовано двумя механизмами: периферическим, связанным с воспалением, и центральным, связанным с набором симптомов, который включает проблемы сна, хроническую усталость и изменение настроения [43]. Аналогичные механизмы боли также наблюдались при других РЗ, таких как

системная красная волчанка (СКВ), ОА, анкилозирующий спондилит и болезнь Крона [44–47].

Молекулярные маркеры периферической и центральной ноцицепции при РЗ

В настоящее время знания о молекулярных маркерах боли, которые экспрессируются у больных РЗ, весьма ограничены. Несколько молекулярных маркеров периферической ноцицепции, которые часто выявляются в синовиальной жидкости (СЖ) больных РЗ, включают кислото-чувствительные ионные каналы (КЧИК), которые активируются при низком уровне внеклеточного pH [48]. Также при артрите предполагается активация рецепторов капсаицина TRPV1, поскольку они были обнаружены на первичных афферентных нейронах на периферии и на синовиоцитах [49]. Кроме того, уровень остеоопонтина в СЖ больных положительно коррелировал с интенсивностью боли в суставе вследствие разрыва передней крестообразной связки (anterior cruciate ligament) [50]. Болевые ощущения при РЗ могут быть обусловлены экспрессией фактора роста нервов (ФРН), связанного с ростом сенсорных нервов и кровеносных сосудов вследствие остеохондрального ангиогенеза [51]. Описано повышение уровня ФРН в СЖ больных [52]. Более того, экспрессия гена рецептора лимфотоксина-β в синовии больного РЗ положительно коррелировала с интенсивностью боли [53]. В то же время концентрация липидов, способных уменьшать возбудимость сенсорных нейронов, таких как эндоканнабиноиды и липидные антагонисты рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами α (PPARα), снижена в СЖ больных ОА по сравнению со здоровыми лицами [54]. Однако при длительном или сильном воспалении иммунная и периферическая нервная система могут повышать экспрессию опиоидных рецепторов и их лигандов в сенсорных нервах для противодействия боли и воспалению. Например, повышенная экспрессия β-эндорфина, метэнкефалина и опиоидных рецепторов отмечалась в синовиоцитах, макрофагах, лимфоцитах и плазматических клетках больных ОА [55].

Центральные механизмы боли также нарушены у больных ОА за счет изменений адаптивного ответа нейронов, увеличения активности таламуса, вторичной сенсорной коры и лимбической системы [56]. Вовлечение в патологический процесс центральных механизмов у больных ОА подтверждается активацией сигнального пути факталькина через рецептор CX3CR1, который опосредует нейроглиальное взаимодействие при состояниях хронической боли и инициирует развитие невропатической боли [57]. Кроме того, повышенная экспрессия цитокинов, таких как ФНОα, наблюдаемая в тканях мозга больных ОА [58], может привести к повреждению нервной системы, способствуя аккумуляции внеклеточного глутамата [59]. С другой стороны, нейтрализация ФНОα может подавлять хроническую боль у больных намного раньше, чем уменьшается выраженность признаков воспаления, прежде всего припухлости суставов. Этот эффект может быть обусловлен снижением опосредованной ФНОα ноцицептивной нейротрансмиссии (синаптическая пластичность) в заднем роге спинного мозга [60]. Кроме того, концентрация ИЛ1β в цереброспинальной жидкости больных РА повышена [61], а повышение уровня ИЛ1 и ИЛ6 в тканях мозга ассоциировалось с хронической

усталостью, которая положительно коррелировала с болью при ОА [56]. Наконец, высокую экспрессию ИЛ6 перед эндопротезированием сустава связывают с сохранением постоперационной боли у больных РА [62].

Молекулярные механизмы боли при ОА

Однако, несмотря на различные источники боли, на молекулярном уровне боль ассоциируется с экспрессией генов, участвующих в воспалительной реакции, разрушении внеклеточного матрикса (ВКМ), и регуляторных факторов роста. Поэтому боль обусловлена продукцией хондроцитами цитокинов, таких как ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6 и ФРН, которые увеличивают разрушение хряща и индуцируют гипералгезию. В частности, повышение экспрессии ИЛ1β [63] и циклооксигеназ (ЦОГ) 1/2 [64, 65] приводило к деградации хряща, экспрессии ММП9, ММП2, катепсинов K и S [66–68] и усилению боли. В свою очередь, ФНОα способен непосредственно активировать сенсорные нейроны через собственные рецепторы и инициировать воспалительные изменения, увеличивая выработку провоспалительных цитокинов [69]. Вместе с тем наблюдалась и обратная зависимость, поскольку антиноцицептики ребамипид или коэнзим Q10 уменьшали разрушение хряща, подавляя экспрессию ММП13, ИЛ1β, ИЛ6 при экспериментальном ОА, и снижали экспрессию ММП1, ММП3, ММП13 и агреканызы ADAMTS5 в хондроцитах больных ОА [70, 71].

С другой стороны, в условиях повреждения ткани и воспаления нарушается динамическое равновесие между ММП и регулируемыми их активностью тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), причем снижение относительной концентрации ТИМП может приводить к усилению боли [67, 72–74]. Напротив, инфузия ТИМП в эксперименте приводила к уменьшению боли [73].

Поскольку на молекулярном уровне боль ассоциируется с экспрессией генов, участвующих в воспалительной реакции и разрушении ВКМ, болевой синдром при ОА тесно связан с нарушениями основных метаболических путей, и прежде всего регулируемых mTOR (mammalian target of rapamycin), который является главным регулятором центральной и периферической чувствительности к боли [75, 76]. При этом боль усиливается как при повышенной, так и при пониженной экспрессии mTOR [63, 77]. Так, ингибитор mTOR рапамицин при прямой инъекции в мозг способен уменьшать хроническую боль [78]. С другой стороны, избыточное ингибирование mTORC1 активирует ERK-сигнальный путь в сенсорных нейронах и приводит к усилению боли [77]. Недавние исследования показали, что пластичность периферической боли опосредуется mTORC1- и MAPK-сигнальными путями. Более того, стимулирование AMPK-сигнального пути приводит к ингибированию обоих сигнальных путей и снимает боль [77, 79].

Кроме того, недавно показано, что активация ФРН, который, как известно, участвует в формировании болевых ощущений при ОА, может индуцироваться трансформирующим фактором роста β1 (ТФРβ1) посредством ALK5-Smad2/3-сигнального пути [80]. В этом случае боль может быть связана с разрушением матрикса суставного хряща и высвобождением локализованного в матриксе ТФРβ1. Однако другие исследования показывают, что повышение экспрессии ТФРβ1 может быть также связано с уменьшением

болевых ощущений, связанных с анаболическими регенеративными процессами, обусловленными ТФРβ [81–84].

Ангиогенез также может участвовать в формировании болевого синдрома, поскольку рост кровеносных сосудов и сенсорных нейронов является интегративным процессом [85]. Усиление ангиогенеза при ОА наблюдали при росте остеобластов [86], в суставном хряще [74], синовии [87] и мениске [88]. К числу проангиогенных факторов, которые продуцируются хондроцитами, синовиоцитами, а также в субхондральной кости и костном мозге, внутри сустава при ОА относятся простагландины, окись азота, цитокины, хемокины и факторы роста. Ключевую роль среди них играет сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) [85]. При ОА суставной хрящ менее устойчив к ангиогенезу в связи с потерей протеогликанов, а также синтезом коллагенов типов I и X вокруг врастающих сосудов, что представляет собой фенотипический сдвиг от хряща к костеобразованию после прорастания сосудов [89]. Кроме того, неоваскуляризация связана с манифестацией боли при ОА, потому что сопровождается иннервацией сенсорными нейронами [85]. С другой стороны, исследования на животных показали, что помимо снабжения кислородом и метаболитами тканей сустава при ОА [90] СЭФР может участвовать в процессе репарации тканей сустава [91].

Ранее мы сообщали, что больные ОА не являются однородной группой. Их можно разделить на подгруппы в соответствии с экспрессией гена mTOR — главного регулятора клеточного роста и пролиферации [92, 93]. Низкая экспрессия этого гена в крови больных ОА ассоциировалась с большей интенсивностью боли по сравнению с больными, имеющими высокую экспрессию гена mTOR. Высокая экспрессия mTOR в крови больных ОА сопровождалась увеличением частоты синовита и высокой экспрессией провоспалительных цитокинов, а профили экспрессии исследованных генов данных больных были сходны с таковыми больных ОА на поздней стадии заболевания перед артропластикой. Различия в интенсивности боли у больных с разными уровнями экспрессии гена mTOR ассоциируются прежде всего с соотношением экспрессии генов MMP9 и TIMP1. Кроме того, боль может зависеть от метаболических процессов, регулируемых геном mTOR, избыточная или недостаточная активность которых связана с усилением боли. Напротив, активация процессов регенерации тканей, обусловленная экспрессией факторов роста ТФРβ1 и СЭФР, может способствовать уменьшению боли [94].

Прогнозирование остаточной боли после терапии РА

Несоответствие между активностью воспаления и выраженностью боли, а также участие центральной нервной системы в индукции и поддержании хронической боли у больных РА обуславливают необходимость разработки предикторов, позволяющих перед началом терапии прогнозировать интенсивность остаточной боли. Боль, сохраняющаяся несмотря на положительный клинический ответ, тесно связана с функциональной недостаточностью, инвалидностью [42] и фибромиалгией [95]. Она ассоциируется со слабой активностью воспаления, о чем свидетельствуют низкие исходные уровни СОЭ и С-реактивного белка (СРБ) [96]. Более того, при наличии признаков центральной сенситизации (счет >19 по опроснику PainDETECT) прогнозируются негативные результаты терапии, оцениваемой по DAS28-СРБ [97].

С помощью определения экспрессии генов можно идентифицировать причины боли у отдельных больных РА на молекулярном уровне. Например, высокая остаточная экспрессия MMP9 и ЦОГ2 у больных РА после терапии ритуксимабом [98] может быть связана с поддержанием боли в суставах, поскольку в исследованиях на животных увеличение концентрации белков, кодируемых этими генами, ассоциировалось с невропатической болью [65]. Кроме того, контроль боли может осуществляться на уровне механизмов аутофагии, поскольку в исследованиях на животных моделях ее индукция рапамицином, пентобарбиталом или морфином сопровождалась длительным анальгезирующим эффектом, тогда как ее ингибирование хлорохином или m195 усиливало невропатическую боль, вызванную повреждением периферических нервов [99]. Отрицательная корреляция между базальной экспрессией гена аутофагии ULK1 и числом болезненных суставов в конце терапии, наблюдаемая у больных РА после терапии ритуксимабом [98], сопровождалась положительной корреляцией между базальной экспрессией ULK1 и его экспрессией после терапии. Это указывает на способность больных РА с повышенной базальной экспрессией гена ULK1 поддерживать достаточные уровни активности аутофагии для регуляции боли, что подтверждается уменьшением клинических проявлений артрита и продукции провоспалительных цитокинов при стимуляции аутофагии [100].

Постоперационная боль при ОА

Центральное место в фармакотерапии ОА занимает использование нестероидных противовоспалительных препаратов, а на поздней стадии заболевания сильная боль является одним из важных показаний к эндопротезированию КС. Эта операция является наиболее распространенным видом хирургического лечения ОА. Число таких вмешательств постоянно растет, и ожидается, что к 2030 г. оно увеличится в 7 раз [101]. Между тем у 10–40% больных болевые ощущения сохраняются и после эндопротезирования КС [102].

Выявление факторов, которые влияют на его исходы, может способствовать более корректному определению показаний для оперативного лечения в каждом конкретном случае [103]. Судя по результатам исследований последних лет, центральная сенситизация участвует в формировании болевых ощущений примерно у 30% больных ОА, в том числе и на поздних стадиях заболевания [27]. Вероятно, это является причиной сохранения боли после эндопротезирования. В связи с высокой стоимостью эндопротезирования существует необходимость прогнозирования результатов хирургического вмешательства, и большой интерес может представлять определение предикторов сохранения постоперационной боли.

К числу таких предикторов относят женский пол, высокий индекс массы тела, наличие интенсивной боли до операции, использование опиоидов или антидепрессантов до операции [104–106]. Кроме того, для прогнозирования постоперационной боли предлагается использовать оценку временной суммации (wind-up) или условной модуляции боли [107–110].

Недавние исследования механизмов центральной сенситизации выявили ряд молекулярных маркеров, ассоциированных с болью, которые включают некоторые цитокины, хемокины, транспортеры кальция или глутамата, каспазы и протеазы [111]. В частности, повышенные сывороточ-

ные уровни СРБ коррелировали с концентрацией ИЛ6 в СЖ и с болью у больных ОА [112]. Это позволяет предположить перспективность использования некоторых из них в качестве предикторов сохранения послеоперационной боли. Действительно, высокие концентрации ФНО α , ММП13 и ИЛ6 в СЖ оказались независимыми предикторами сохранения постоперационной боли через 2 года после эндопротезирования [113].

Кроме того, показано, что катепсин S вносит вклад в поддержание невропатической боли путем расщепления трансмембранного хемокина на поверхности нейронов [114, 115]. Каспаза 6 способна регулировать сигнальный путь нейрон–микроглия и центральную сенситизацию [116]. ММП9 необходима для индукции невропатической боли, а ММП2 — для ее длительного поддержания [67]. При этом ММП9 может преодолевать гематоэнцефалический барьер. С другой стороны, хроническую пониженную экспрессию ТИМП в астроцитах связывают с развитием хронического нейровоспаления и гипералгезии [117]. Немаловажно, что все эти гены экспрессируются как в клетках нервной ткани, так и в крови, причем экспрессия катепсинов S и K коррелирует в крови и суставном хряще больных ОА [118], что дает основания надеяться на корреляцию их экспрессии в крови и клетках нервной ткани.

В связи с этим наш предварительный ретроспективный анализ экспрессии генов, ассоциированных с центральной сенситизацией, у 53 больных ОА перед эндопротезированием показал, что высокая экспрессия катепсина S, выявленная у 17% из них, катепсина K (у 21%), а также низкая экспрессия ТИМП (у 31%) может указывать на возможное со-

хранение боли после операции у этих пациентов. Напротив, при низкой экспрессии каспазы 3, отмечавшейся у 43% больных ОА, и ММП9 (у 23%) можно ожидать отсутствия боли после эндопротезирования [119].

Заключение

Таким образом, решение проблемы купирования боли при РЗ осложняется необходимостью разработки специфических подходов, позволяющих воздействовать на разные виды боли, на разных стадиях заболевания или в зависимости от используемой терапии. Для этого необходимо понять механизмы развития болевых ощущений как в суставах, так и в нервной системе, а также определить факторы прогрессирования ревматической боли и природу разных видов боли (воспалительная, невропатическая, центральная сенситизация и т. п.) на разных стадиях заболевания. Это знание будет служить основой для применения различных лекарственных препаратов или немедикаментозной терапии для каждого конкретного пациента.

Молекулярные подходы к исследованию процессов, связанных с ревматической болью, позволят понять внутренние механизмы ее возникновения и прогрессирования. Кроме того, знание молекулярных механизмов ревматической боли может способствовать разработке новых подходов к ее терапии, в частности, созданию новых генно-инженерных препаратов, например антител к ФРН. Более того, важной целью исследования молекулярных механизмов ревматической боли является разработка терапии, которая способна не только подавлять боль, но и восстанавливать нормальную чувствительность к ней.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tcheta EV, Semyonova LA. Genetic mechanisms of cartilage degradation in the development and osteoarthritis. In: Protein Purification and Analysis III — Methods and applications; edited by iConcept Press; ISBN 978-1-922227-65-2; iConcept Press Ltd.
2. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis: implications for research. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;427(Suppl): S6-15. doi: 10.1097/01.blo.0000143938.30681.9d
3. Dean DD, Azzo W, Martel-Pelletier J, et al. Evidence for metalloproteinase and metalloproteinase inhibitor imbalance in human osteoarthritic cartilage. *J Clin Invest*. 1989;84(2): 678-85. doi: 10.1172/JCI114215
4. Muller B. Cytokine imbalance in non-immunological chronic disease. *Cytokine*. 2002;18(6):334-9. doi: 10.1006/cyto.2002.0882
5. Aigner T, Rose J, Martin J, Buckwalter J. Aging theories of primary osteoarthritis: from epidemiology to molecular biology. *Rejuvenation Res*. 2004;7(2):134-45. doi: 10.1089/1549168041552964
6. Lorenz P, Bayliss MT, Heinegard D. Altered patterns and synthesis of extracellular matrix macromolecules in early osteoarthritis. *Matrix Biol*. 2004;23(6):381-91. doi: 10.1016/j.matbio.2004.07.007
7. Sharif M, Whitehouse A, Sharman P, et al. Increased apoptosis in human osteoarthritic cartilage corresponds to reduced cell density and expression of caspase 3. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):507-15. doi: 10.1002/art.20020
8. Clauw DJ, Witter J. Pain and rheumatology: thinking outside the joint. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):321-4. doi: 10.1002/art.24326
9. Stoppiello LA, Mapp PI, Wilson D, et al. Structural associations of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(11): 3018-27. doi: 10.1002/art.38778
10. Poole AR, Guilak F, Abramson SB. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, et al, eds. Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management. 4th ed. Lippincott, PA: Williams & Wilkins; 2007. P. 27-49.
11. Sofat N, Ejindu V, Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2157-65. doi: 10.1093/rheumatology/ker283
12. Lee AS, Ellman MB, Yan D, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene*. 2013; 527(2):440-7. doi: 10.1016/j.gene.2013.05.069
13. Saito T. Neurogenic inflammation in osteoarthritis of the knee. *Mod Rheumatol*. 2003;13(4):301-4. doi: 10.3109/s10165-003-0253-6
14. Orita S, Ishikawa T, Miyagi M, et al. Pain-related sensory innervation in monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rat knees that gradually develops neuronal injury in addition to inflammatory pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:134. doi: 10.1186/1471-2474-12-134
15. Moreton BJ, Tew V, das Nair R, et al. Pain phenotype in patients with knee osteoarthritis: classification and measurement properties of painDETECT and self-report Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs scale in a cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(4): 519-28. doi: 10.1002/acr.22431
16. Ordeberg G. Characterization of joint pain in human OA. *Novartis Found Symp*. 2004;260:105-15; discussion 115-21, 277-9.
17. Gossec L, Paternotte S, Aanerud GJ, et al. Finalization and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6): 935-42. doi: 10.1136/ard.2010.142901
18. Nijs J, Kosek E, van Oosterwijck J, Meeus M. Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise? *Pain Physician*. 2012;15(3):205-13.
19. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological

- interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000404. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000404
20. Ossipov MH. The perception and endogenous modulation of pain. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:561761. doi: 10.6064/2012/561761
21. Fitzcharles MA, Shir Y. Management of chronic pain in the rheumatic diseases with insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2011;3(4):179-90. doi: 10.1177/1759720X11408999
22. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth*. 2001;87(1):3-11. doi: 10.1093/bja/87.1.3
23. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59
24. Walsh DA, Mapp PI, Kelly S. Calcitonin gene-related peptide in the joint: contributions to pain and inflammation. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(5):965-78. doi: 10.1111/bcp.12669
25. Reichling DB, Green PG, Levine JD. The fundamental unit of pain is the cell. *Pain*. 2013;154(1):S2-9. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.037
26. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*. 2006;52(1):77-92. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.021
27. Akinci A, Al Shaker M, Chang MH, et al. Predictive factors and clinical biomarkers for treatment in patients with chronic pain caused by osteoarthritis with a central sensitization component. *Int J Clin Pract*. 2016;70(1):31-44. doi: 10.1111/ijcp.12749
28. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(8):895-926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012
29. Nijs J, van Houdenhove B, Oostendorp RA. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther*. 2010;15(2):135-41. doi: 10.1016/j.math.2009.12.001
30. Omoigui S. The biochemical origin of pain — proposing a new law of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3—a unifying law of pain. *Med Hypotheses*. 2007;69(1):70-82. doi: 10.1016/j.mehy.2006.11.028
31. Ren K, Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat Med*. 2010;16(11):1267-76. doi: 10.1038/nm.2234
32. Edwards RR, Wasan AD, Bingham CO 3rd, et al. Enhanced reactivity to pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R61. doi: 10.1186/ar2684
33. Jakobsson U, Hallberg IR. Pain and quality of life among older people with rheumatoid arthritis and/or osteoarthritis: a literature review. *J Clin Nurs*. 2002;11(4):430-43. doi: 10.1046/j.1365-2702.2002.00624.x
34. Davis MC, Zautra AJ, Younger J, et al. Chronic stress and regulation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: implications for fatigue. *Brain Behav Immun*. 2008;22(1):24-32. doi: 10.1016/j.bbi.2007.06.013
35. Lee YC, Frits ML, Iannaccone CK, et al. Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors. *Arthritis Rheum*. 2014;66(8):2006-14. doi: 10.1002/art.38682
36. Lee YC, Chibnik LB, Lu B, et al. The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):R160. doi: 10.1186/ar2842
37. Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(6):794-800. doi: 10.1002/art.24430
38. Geenen R, van Middendorp H, Bijlsma JW. The impact of stressors on health status and hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system responsiveness in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:77-97. doi: 10.1196/annals.1351.007
39. Lee YC, Lu B, Edwards RR, et al. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):59-68. doi: 10.1002/art.37733
40. Stack RJ, van Tuyl LH, Sloots M, et al. Symptom complexes in patients with seropositive arthralgia and in patients newly diagnosed with rheumatoid arthritis: a qualitative exploration of symptom development. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1646-53. doi: 10.1093/rheumatology/keu159
41. Altawil R, Saevarsdotir S, Wedren S, et al. Remaining pain in early rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(8):1061-8. doi: 10.1002/acr.22790
42. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):211. doi: 10.1186/ar3306
43. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3):S2-15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030
44. Di Franco M, Guzzo MP, Spinelli FR, et al. Pain and systemic lupus erythematosus. *Reumatismo*. 2014;66(1):33-8. doi: 10.4081/reumatismo.2014.762
45. Malfait AM, Schnitzer TJ. Towards a mechanism-based approach to pain management in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(11):654-64. doi: 10.1038/nrrheum.2013.138
46. Zois CD, Katsanos KH, Kosmidou M, Tsianos EV. Neurologic manifestations in inflammatory bowel diseases: current knowledge and novel insights. *J Crohns Colitis*. 2010;4(2):115-24. doi: 10.1016/j.crohns.2009.10.005
47. Yunus MB. The prevalence of fibromyalgia in other chronic pain conditions. *Pain Res Treat*. 2012;2012:584573. doi: 10.1155/2012/584573
48. Abdelhamid RE, Sluka KA. ASICs mediate pain and inflammation in musculoskeletal diseases. *Physiology (Bethesda)*. 2015;30(6):449-59. doi: 10.1152/physiol.00030.2015
49. Westlund KN, Kochukov MY, Lu Y, McNearney TA. Impact of central and peripheral TRPV1 and ROS levels on proinflammatory mediators and nociceptive behavior. *Mol Pain*. 2010;6(1):46. doi: 10.1186/1744-8069-6-46
50. Yamaga M, Tsuji K, Miyatake K, et al. Osteopontin level in synovial fluid is associated with the severity of joint pain and cartilage degradation after anterior cruciate ligament rupture. *PLoS One*. 2012;7(11):e49014. doi: 10.1371/journal.pone.0049014
51. Walsh DA, McWilliams DF, Turley MJ, et al. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(10):1852-61. doi: 10.1093/rheumatology/keq188
52. Barthel C, Yeremenko N, Jacobs R, et al. Nerve growth factor and receptor expression in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R82. doi: 10.1186/ar2716
53. O'Rourke KP, O'Donoghue G, Adams C, et al. High levels of Lymphotoxin-Beta (LT-Beta) gene expression in rheumatoid arthritis synovium: clinical and cytokine correlations. *Rheumatol Int*. 2008;28(10):979-86. doi: 10.1007/s00296-008-0574-z
54. Richardson D, Pearson RG, Kurian N, et al. Characterization of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R43. doi: 10.1186/ar2401
55. Mousa SA, Straub RH, Schäfer M, Stein C. Beta-endorphin, Met-enkephalin and corresponding opioid receptors within synovium of patients with joint trauma, osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):871-9. doi: 10.1136/ard.2006.067066
56. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation — a link to pain pathways. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:254. doi: 10.1186/s13075-015-0784-1
57. Clark AK, Staniland AA, Malcangio M. Fractalkine/CX3CR1 signalling in chronic pain and inflammation. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12:1707-14. doi: 10.2174/138920111798357465
58. Chen YM, Chen HH, Lan JL, Chen DY. Improvement of cognition, a potential benefit of anti-TNF therapy in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2010;77(4):366-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.01.017
59. Clark IA, Vissel B. Excess cerebral TNF causing glutamate excitotoxicity rationalizes

- treatment of neurodegenerative diseases and neurogenic pain by anti-TNF agents. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):236. doi: 10.1186/s12974-016-0708-2
60. Hess A, Axmann R, Rech J, et al. Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(9):3731-6. doi: 10.1073/pnas.1011774108
61. Kosek E, Altawil R, Kadetoff D, et al. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain – interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 β in rheumatoid arthritis. *J Neuroimmunol*. 2015;280:49-55. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.02.002
62. Lisowska B, Maslinski W, Maladyk P, et al. The role of cytokines in inflammatory response after total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2008;28(7):667-71. doi: 10.1007/s00296-007-0508-1
63. Attur MI, Belitskaya-Levy C, Krasnokutsky S, et al. Increased interleukin-1 β gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):1908-17. doi: 10.1002/art.30360
64. Prochazkova M, Zanvit P, Dolezal T, et al. Increased gene expression and production of spinal cyclooxygenase 1 and 2 during experimental osteoarthritis pain. *Physiol Res*. 2009;58(3):419-25.
65. Vardeh D, Wang D, Costigan M, et al. COX2 in CNS neural cells mediates mechanical inflammatory pain hypersensitivity in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(2):287-94. doi: 10.1172/JCI37098
66. Leichsenring A, Bäcker I, Wendt W, et al. Differential expression of Cathepsin S and X in the spinal cord of a rat neuropathic pain model. *BMC Neurosci*. 2008;9:80. doi: 10.1186/1471-2202-9-80
67. Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nat Med*. 2008;14(3):331-6. doi: 10.1038/nm1723
68. McDougall JJ, Schuelert N, Bowyer J. Cathepsin K inhibition reduces CTXII levels and joint pain in the guinea pig model of spontaneous osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(10):1355-7. doi: 10.1016/j.joca.2010.07.014
69. Ohtori S, Takahashi K, Moriya H, Myers RR. TNF- α and TNF- α receptor type 1 upregulation in glia and neurons after peripheral nerve injury: studies in murine DRG and spinal cord. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(10):1082-8. doi: 10.1097/00007632-200405150-00006
70. Moon SJ, Woo YJ, Jeong JH, et al. Rebamipide attenuates pain severity and cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by downregulating oxidative damage and catabolic activity in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1426-38. doi: 10.1016/j.joca.2012.08.002
71. Lee J, Hong YS, Jeong JH, et al. Coenzyme Q10 ameliorates pain and cartilage degradation in a rat model of osteoarthritis by regulating nitric oxide and inflammatory cytokines. *PLoS One*. 2013;8(7):e69362. doi: 10.1371/journal.pone.0069362
72. Ji RR, Xu ZZ, Wang X, Lo EH. Matrix metalloprotease regulation of neuropathic pain. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(7):336-40. doi: 10.1016/j.tips.2009.04.002
73. Tejima E, Guo S, Murata Y, et al. Neuroprotective effects of overexpressing tissue inhibitor of metalloproteinase TIMP-1. *J Neurotrauma*. 2009;26(11):1935-41. doi: 10.1089/neu.2009-0959
74. Franses RE, McWilliams DF, Mapp PI, Walsh DA. Osteochondral angiogenesis and increased protease inhibitor expression in OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(4):563-71. doi: 10.1016/j.joca.2009.11.015
75. Lyu D, Yu W, Tang N, et al. The mTOR signaling pathway regulates pain-related synaptic plasticity in rat entorhinal-hippocampal pathways. *Mol Pain*. 2013;9:64. doi: 10.1186/1744-8069-9-64
76. Jiang F, Hua LM, Jiao YL, et al. Activation of mammalian target of rapamycin contributes to pain nociception induced in rats by BmK I, a sodium channel-specific modulator. *Neurosci Bull*. 2014;30(1):21-32. doi: 10.1007/s12264-013-1377-0
77. Melemedjian OK, Khoutorsky A, Sorge RE, et al. mTORC1 inhibition induces pain via IRS-1-dependent feedback activation of ERK. *Pain*. 2013;154(7):1080-91. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.021
78. Geranton SM, Jimenez-Diaz L, Torsney C, et al. A rapamycin-sensitive signaling pathway is essential for the full expression of persistent pain states. *J Neurosci*. 2009;29(47):15017-27. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3451-09.2009
79. Price TJ, Dussor G. AMPK: An emerging target for modification of injury-induced pain plasticity. *Neurosci Lett*. 2013;557(Pt A):9-18. doi: 10.1016/j.neulet.2013.06.060
80. Blaney Davidson EN, van Caam AP, Vitters EL, et al. TGF- β is a potent inducer of Nerve Growth Factor in articular cartilage via the ALK5-Smad2/3 pathway. Potential role in OA related pain? *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(3):478-86. doi: 10.1016/j.joca.2014.12.005
81. Lantero A, Tramullas M, Diaz A, Hurle MA. Transforming growth factor- β in normal nociceptive processing and pathological pain models. *Mol Neurobiol*. 2012;45(1):76-86. doi: 10.1007/s12035-011-8221-1
82. Echeverry S, Shi XQ, Haw A, et al. Transforming growth factor-beta1 impairs neuropathic pain through pleiotropic effects. *Mol Pain*. 2009;5:16. doi: 10.1186/1744-8069-5-16
83. Christiansen BA, Bhatti S, Goudarzi R, Emami S. Management of Osteoarthritis with Avocado/Soybean Unsaponifiables. *Cartilage*. 2015;6(1):30-44. doi: 10.1177/1947603514554992
84. Tramullas M, Lantero A, Diaz A, et al. BAMBI (bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor) reveals the involvement of the transforming growth factor-beta family in pain modulation. *J Neurosci*. 2010;30(4):1502-01. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2584-09.2010
85. Mapp PI, Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(7):390-8. doi: 10.1038/nrrheum.2012.80
86. Brown RA, Weiss JB. Neovascularisation and its role in the osteoarthritic process. *Ann Rheum Dis*. 1988;47(11):881-5. doi: 10.1136/ard.47.11.881
87. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(1):7-16. doi: 10.1093/rheumatology/keh344
88. Ashraf S, Wibberley H, Mapp PI, et al. Increased vascular penetration and nerve growth in the meniscus: a potential source of pain in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):523-9. doi: 10.1136/ard.2010.137844
89. Walker GD, Fischer M, Gannon J, et al. Expression of type-X collagen in osteoarthritis. *J Orthop Res*. 1995;13(1):4-12. doi: 10.1002/jor.1100130104
90. Ballara SC, Miotla JM, Paleolog EM. New vessels, new approaches: angiogenesis as a therapeutic target in musculoskeletal disorders. *Int J Exp Pathol*. 1999;80(5):235-50. doi: 10.1046/j.1365-2613.1999.00129.x
91. Kolostova K, Taltynov O, Pinterova D, et al. Tissue repair driven by two different mechanisms of growth factor plasmids VEGF and NGF in mice auricular cartilage: regeneration mediated by administering growth factor plasmids. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(7):1763-70. doi: 10.1007/s00405-011-1821-6
92. Tchetaeva EV, Poole AR, Zaitseva EM, et al. Differences in mTOR (mammalian target of rapamycin) gene expression in the peripheral blood and articular cartilages of osteoarthritic patients and disease activity. *Arthritis*. 2013;2013:461486. doi: 10.1155/2013/461486
93. Четина ЕВ, Братыгина ЕА, Зайцева ЕМ и др. Прогнозирование течения остеоартроза по экспрессии гена mTOR (mammalian target of rapamycin). Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):27-32. doi: 10.14412/1995-4484-2012-500 [Chetina EV, Bratygina EA, Zaitseva EM, et al. Prediction of the course of osteoarthritis from mTOR (mammalian target of rapamycin) gene expression. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):27-32. doi: 10.14412/1995-4484-2012-500 (In Russ.)].
94. Четина ЕВ, Маркова ГА, Таскина ЕА и др. Молекулярные механизмы регуляции боли у больных остеоартрозом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):424-31. doi: 10.14412/1995-4484-2016-424-431 [Chetina EV, Markova GA, Taskina EA, et al. Molecular mechanisms for pain regulation in patients with osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):424-31. doi: 10.14412/1995-4484-

- 2016-424-431 (In Russ.)).
95. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize RA patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2004;31(4):695-700.
96. Andersson ML, Svensson B, Bergman S. Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years. *J Rheumatol*. 2013;40(12):1977-85. doi: 10.3899/jrheum.130493
97. Ribjerg-Madsen S, Christensen AW, Boesen M, et al. Can the painDETECT Questionnaire score and MRI help predict treatment outcome in rheumatoid arthritis: protocol for the Frederiksberg hospital's Rheumatoid Arthritis, pain assessment and Medical Evaluation (FRAME-cohort) study. *BMJ Open*. 2014;4(11):e006058. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006058
98. Tchetina EV, Pivanova AN, Markova GA, et al. Rituximab down-regulates gene expression associated with cell proliferation, survival, and proteolysis in the peripheral blood from rheumatoid arthritis patients: a link between high baseline autophagy-related ULK1 expression and improved pain control. *Arthritis*. 2016;2016:4963950. doi: 10.1155/2016/4963950
99. Orhan CE, Onal A, Ulker S. Antihyperalgesic and antiallodynic effect of sirolimus in neuropathic pain and the role of cytokines in this effect. *Neurosci Lett*. 2010;481(1):17-20. doi: 10.1016/j.neulet.2010.06.039
100. Yan H, Zhou HF, Hu Y, Pham CT. Suppression of experimental arthritis through AMP-activated protein kinase activation and autophagy modulation. *J Rheum Dis Treat*. 2015;1(1):5. doi: 10.23937/2469-5726/1510005
101. Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(4):780-5. doi: 10.2106/JBJS.F.00222
102. Lim AYN, Doherty M. What of guidelines for osteoarthritis? *Rheum Dis*. 2011;14:136-44. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01609.x
103. Hilton ME, Gioe T, Noorbaloochi S, Singh JA. Increasing comorbidity is associated with worsening physical function and pain after primary total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):421. doi: 10.1186/s12891-016-1261-y
104. Liu SS, Buvanendran A, Rathmell JP, et al. Predictors for moderate to severe acute postoperative pain after total hip and knee replacement. *Int Orthop*. 2012;36(11):2261-7. doi: 10.1007/s00264-012-1623-5
105. Judge A, Arden NK, Cooper C, et al. Predictors of outcomes of total knee replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1804-13. doi: 10.1093/rheumatology/kes075
106. Wyde V, Dixon S, Blom AW. The role of preoperative self-efficacy in predicting outcome after total knee replacement. *Musculoskeletal Care*. 2012;10(2):110-8. doi: 10.1002/msc.1008
107. Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Simonsen O, et al. Presurgical assessment of temporal summation of pain predicts the development of chronic postoperative pain 12 months after total knee replacement. *Pain*. 2015;156(1):55-61. doi: 10.1016/j.pain.2014.08.022
108. Granot M, Lowenstein L, Yarnitsky D, et al. Postcesarean section pain prediction by preoperative experimental pain assessment. *Anesthesiology*. 2003;98:1422-6. doi: 10.1097/0000542-200306000-00018
109. Edwards RR, Mensing G, Cahalan C, et al. Alteration in pain modulation in women with persistent pain after lumpectomy: influence of catastrophizing. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46:30-42. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.06.016
110. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, et al. Prediction of chronic post-operative pain: preoperative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*. 2008;138:22-8. doi: 10.1016/j.pain.2007.10.033
111. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(7):533-48. doi: 10.1038/nrd4334
112. Pearle A, Scanzello C, George S, et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:516-23. doi: 10.1016/j.joca.2006.10.010
113. Gandhi R, Santone D, Takahashi M, et al. Inflammatory predictors of ongoing pain 2 years following knee replacement surgery. *Knee*. 2013;20(5):316-8. doi: 10.1016/j.knee.2012.10.015
114. Clark AK, Yip PK, Grist J, et al. Inhibition of spinal microglial cathepsin S for the reversal of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(25):10655-60. doi: 10.1073/pnas.0610811104
115. Clark AK, Yip PK, Malcangio M. The liberation of fractalkine in the dorsal horn requires microglial cathepsin S. *J Neurosci*. 2009;29(21):6945-54. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0828-09.2009
116. Berta T, Park CK, Xu ZZ, et al. Extracellular caspase-6 drives murine inflammatory pain via microglial TNF-alpha secretion. *J Clin Invest*. 2014;124(3):1173-86. doi: 10.1172/JCI172230
117. Gardner J, Borgmann K, Deshpande MS, et al. Potential mechanisms for astrocyte-TIMP-1 downregulation in chronic inflammatory diseases. *J Neurosci Res*. 2006;83(7):1281-92. doi: 10.1002/jnr.20823
118. Tchetina EV, Makarov SA, Kuzin AN. Coordinated expression of the genes associated with cell growth (mTOR), collagen degradation (cathepsin K), and lipid metabolism (fatty acid synthase) in the peripheral blood and articular cartilage of the end-stage osteoarthritic patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):694. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2051
119. Tchetina EV, Glemba KE, Markova GA, Makarov SA. Identification of postoperative pain biomarkers using gene expression analyses in the peripheral blood of osteoarthritic patients prior to joint replacement. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):A520. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.5313

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.08.2019/17.10.2020/28.01.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

Работа осуществлена при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 09-04-01158-а и № 12-04-00038а).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

This investigation has been supported by the Russian Foundation for Basic Research (Projects No. 09-04-01158-a and No. 12-04-00038a).

Четина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>

Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-2048-5183>

Генетические аспекты патогенеза системной красной волчанки у детей

Кучинская Е.М.¹, Суспицын Е.Н.^{2,3}, Костик М.М.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
¹197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ²194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ³197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

В статье приведены данные о патогенезе системной красной волчанки (СКВ), описаны различные молекулярные механизмы развития СКВ и волчаночноподобных синдромов. Описаны такие группы заболеваний, как дефекты апоптоза, нетоз, интерферопатии, дефицит системы комплемента, нарушения системы аутоотолерантности, связанные с мутациями в генах RAG1/RAG2, наследственные болезни обмена (дефицит пролидазы, дефицит аденозиндеаминазы 2-го типа, лизинурическая непереносимость белка, дефицит α -маннозидазы). В виде таблицы представлены обобщенные клинические данные о большинстве известных волчаночноподобных синдромов и их молекулярных механизмах.

Патогенез многих форм моногенных волчаночноподобных заболеваний находится в процессе изучения. Основным признаком, свидетельствующим в пользу возможного моногенного заболевания у больного СКВ, является его начало в раннем детском возрасте, особенно в сочетании с мужским полом. Также следует обращать внимание на отягощенный семейный анамнез, в том числе на факт близкородственного брака, устойчивость заболевания к стандартной терапии и нетипичную симптоматику.

Ключевые слова: системная красная волчанка; моногенный волчаночноподобный синдром; иммунодефициты; интерферопатии; дефекты апоптоза; нетоз; гипоккомплемемии; дети; гены.

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

Для ссылки: Кучинская ЕМ, Суспицын ЕН, Костик ММ. Генетические аспекты патогенеза системной красной волчанки у детей. Современная ревматология. 2020;14(1):101–107. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-101-107

Genetic aspects of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus in children

Kuchinskaya E.M.¹, Suspitsyn E.N.^{2,3}, Kostik M.M.^{1,2}

¹V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;
²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;
³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg
¹2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341, Russia; ²2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;
³68, Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

The paper presents data on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE), and depicts various molecular mechanisms for the development of SLE and lupus-like syndromes. It describes groups of diseases, such as apoptotic defects; NETosis; interferonopathies; complement deficiency; autotolerance disorders associated with mutations in the RAG1/RAG2 genes; hereditary metabolic diseases (prolidase deficiency, deficiency of adenosine deaminase 2; lysinuric protein intolerance; and α -mannosidase deficiency). The table summarizes clinical data on most of the known lupus-like syndromes and their molecular mechanisms.

The pathogenesis of many forms of monogenic lupus-like diseases is being studied. The main sign suggesting in favor of the possible monogenic disease in a patient with SLE is its onset in infancy, especially in males. Attention should be also paid to a compromised family history, including to the marriage between close relatives, the resistance of disease to standard therapy, as well as atypical symptoms.

Keywords: systemic lupus erythematosus; monogenic lupus-like syndrome; immunodeficiencies; interferonopathies; apoptotic defects; NETosis; hypocomplementemias; children; genes.

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

For reference: Kuchinskaya EM, Suspitsyn EN, Kostik MM. Genetic aspects of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus in children. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2020;14(1):101–107 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-101-107

Системная красная волчанка (СКВ) – системное ауто-иммунное заболевание неизвестной этиологии, с крайне вариabельными клиническими проявлениями, не до конца изученным патогенезом и малопредсказуемым течением.

Согласно результатам многочисленных исследований, при дебюте в детском возрасте (10–20% от общего числа заболевших) СКВ имеет тенденцию к более тяжелому течению [1].

Предположения о том, что СКВ — заболевание с выраженной наследственной предрасположенностью, выдвигались начиная с 50-х годов прошлого века, когда были описаны семейные случаи заболевания (в основном в паре «мать—дочь» или у сестер) [2]. Согласно данным близнецовых исследований, конкордантность по наличию СКВ у монозиготных близнецов и полных сиблингов составляет соответственно 20–40 и 2–5% [3].

При изучении наследственного анамнеза заболевших детей у 42% пациентов обнаруживаются родственники первой, второй и третьей степени родства с различными аутоиммунными заболеваниями. Распределение по спектру патологий выглядит следующим образом: 21% — СКВ, 15% — аутоиммунный тиреоидит (АИТ), 6% — псориаз, 5% — системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ), 5% — ревматоидный артрит (РА), 3% — рассеянный склероз, 1% — витилиго, 1% — спондилоартропатия. У детей же, не имеющих родственников с СКВ, течение заболевания в среднем расценивалось как более тяжелое — вероятно, за счет мутаций *de novo* [4].

Считается, что в настоящее время известные нам генетические предикторы объясняют не более 15% наследственной предрасположенности к СКВ. Согласно данным GWAS (Genome-Wide Association Studies — полногеномный поиск ассоциаций), к генетическим предикторам заболевания относятся более 80 однонуклеотидных полиморфизмов. Большинство их локализовано в некодирующих участках генов, связанных с иммунитетом; часть из них ассоциируются не только с СКВ, но и с другими аутоиммунными заболеваниями (например, STAT4 и RPTN22 — с РА и диабетом). Вклад отдельного аллеля минимален, но их совокупность, модулированная эпигенетическими факторами, определяет риск заболевания [3, 5].

Помимо «классической» СКВ с менделевским типом наследования существуют так называемые моногенные волчанки (точнее, моногенные волчаночноподобные заболевания). Это, как правило, тяжелые состояния, чаще дебютирующие в раннем возрасте (до 5 лет), вызванные патогенными мутациями в кодирующей части генома. В настоящее время описано около 30 генов, связанных с такими заболеваниями; они встречаются в клинической практике довольно редко [6]. Исследования моногенных форм позволяют лучше понять механизмы СКВ в целом и тем самым обосновать новые стратегии таргетной терапии. Данный обзор — попытка рассмотреть моногенные волчаночноподобные заболевания в связи с многообразными сбоями иммунного надзора, образующими «порочные круги» патогенеза СКВ (см. рисунок).

Дефекты апоптоза

Нарушение регуляции процессов клеточной смерти — одно из ключевых звеньев патогенеза СКВ. Процесс апоптоза («программируемой» клеточной смерти) инициируется клеточным повреждением либо воздействием на поверхностные клеточные рецепторы (Fas, TNF) [7]. Апоптоз в норме — «иммунологически тихий» процесс, так как не сопровождается нарушением целостности клеточной мембраны и выходом внутриклеточных антигенов в окружающие ткани [8]. Апоптоз начинается, когда клетка синтезирует и выделяет сигнальные молекулы, стимулирующие активацию лейкоцитов и их передвижение к умирающей клетке, причем миграция нейтрофилов избирательно блокируется за счет вы-

деления лактоферрина, поэтому процесс воспаления не запускается. На следующей стадии сигнальная молекула фосфатидилсерин, которая распознается фагоцитами, запускает образование фagosомы. Процесс фагоцитоза сопровождается выделением противовоспалительных цитокинов, включая интерлейкин 10 (ИЛ10) и тканевый фактор роста β , которые создают «зону толерантности» и блокируют дальнейшую миграцию макрофагов к месту событий [9].

В патогенезе СКВ играют роль как нарушение процессов апоптоза в целом (для любых клеток организма), так и связанные с этим аномалии созревания клеток иммунной системы.

В норме потенциально аутореактивные клетки подвергаются апоптозу и элиминируются макрофагами герминальных центров лимфатических узлов, так как аутоантигены не представляются профессиональными антиген-презентирующими клетками. Но при нарушении клиренса погибших лимфоцитов ядерные аутоантигены могут накапливаться в герминальных центрах и с некоторой вероятностью «поддерживать» аутореактивные клоны В-лимфоцитов, которые при встрече с соответствующим Т-хелпером начинают вырабатывать аутоантитела [10]. Как процессы делеции аутореактивных клеток, так и регуляция пролиферации и времени жизни клеток организма в целом тесно связаны с ферментом протеинкиназой С- δ (ПКС δ).

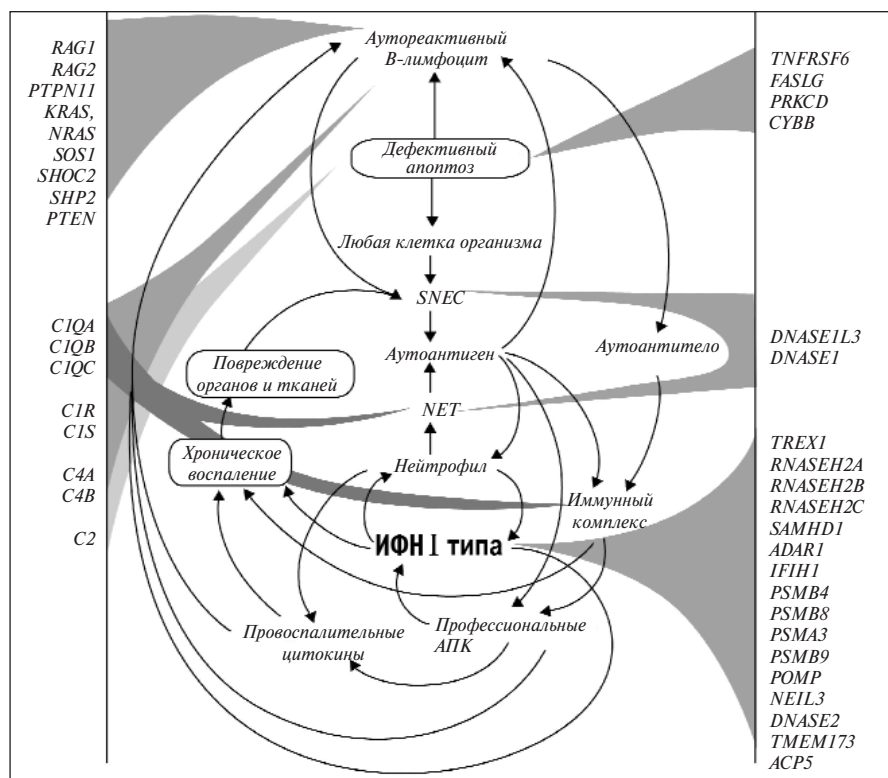
Одним из моногенных волчаночноподобных заболеваний является аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS), который характеризуется ранним возрастом дебюта, аутосомно-доминантным типом наследования и волчаночноподобным фенотипом, включающим аутоиммунные цитопении, аутоиммунный гломерулонефрит и гепатит. В его основе — нарушение процесса апоптоза как следствие мутации генов рецептора Fas (*TNFRSF6*) и его лиганда FasL (*FASLG*) [11]. Существуют мышиные модели дефицита Fas и FasL, которые используются как модели СКВ.

В 2013 г. было проведено экзомное секвенирование геномов семьи с историей близкородственных браков и тремя детьми с клиническими проявлениями СКВ. Заболевание у всех троих дебютировало в раннем детстве, отмечались поражение кожи, гломерулонефрит и гипергаммаглобулинемия; у одного из сиблингов — ALPS-подобный синдром с лимфаденопатией и гепатоспленомегалией. В ходе исследования была выявлена гомозиготная мутация в *PRKCD* — гене, кодирующим ПКС δ . У пациентов отмечалось большое количество незрелых и переходных форм В-лимфоцитов, их гиперпролиферация в ответ на стимуляцию рецепторов BCR, CD40 и TLR9, высокий процент спонтанных клеточных смертей, сниженное количество В-клеток памяти [12].

Еще один вариант нарушения процесса апоптоза — неспособность лейкоцитов завершать фагоцитоз из-за нарушения синтеза активных форм кислорода. Этот дефект характерен для хронической гранулематозной болезни, самая частая форма которой является X-сцепленной и вызвана мутацией гена *CYBB*. Как больные, так и здоровые носительницы мутации имеют повышенный риск развития СКВ [13].

Нетоз, вторичный некроз и дефекты внеклеточной утилизации нуклеиновых кислот

Нетоз (NETosis) — особая форма клеточной смерти нейтрофила, сопровождающаяся образованием внеклеточной нейтрофильной ловушки (NET — neutrophil extracellular



Связь отдельных мутаций с патогенезом СКВ.

NET (neutrophil extracellular trap) – нейтрофильная внеклеточная ловушка; SNEC (secondary necrotic cell-derived material) – вторично-некротический клеточный материал; ИФН – интерферон; АПК – антиген-презентирующие клетки

The relationship of individual mutations with the pathogenesis of SLE

NET – neutrophil extracellular trap; SNEC – secondary necrotic cell-derived material; IFN – interferon; APC – antigen presenting cells

trap), была описана в 2004 г. NET состоит из деконденсированного хроматина с адсорбированными на нем ферментами гранул нейтрофила; в норме эта «сеть» выполняет защитную функцию – улавливает чужеродные антигены, препятствует их диссеминации, после чего они подвергаются воздействию фермента ДНКазы и фагоцитозу. Но в условиях нарушения клиренса нуклеиновых кислот нейтрофильные ловушки рассматриваются как триггер образования аутоантител у больных СКВ [14].

Одним из основных цитокинов, провоцирующих нетоз, является ИФН α . Нейтрофилы больных СКВ способны вырабатывать ИФН в ответ на свободно циркулирующий хроматин и сами же на него реагируют, в том числе выработкой NET, образуя один из патогенетически значимых порочных кругов [15].

Еще один источник свободно циркулирующего хроматина – SNEC (secondary necrotic cell-derived material – вторично-некротический клеточный материал), клетки, частично разрушенные в итоге незавершенного апоптоза. Они могут как провоцировать появление аутореактивных клонов В-лимфоцитов в герминальных центрах, так и поддерживать хронический воспалительный процесс в целом (некроз, в отличие от апоптоза, сопровождается выработкой провоспалительных сигнальных молекул) [16].

В деградации внеклеточной ДНК в норме участвуют две родственные эндонуклеазы – ДНКазы-1 и ДНКазы-1L3. Известна форма моногенной системной волчанки, связанная с

мутацией в гене *DNASE1L3*, кодирующем соответствующий фермент. Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся ранним возрастом дебюта, гипокомплементемией и, в большинстве случаев, люпус-нефритом. Для таких больных характерно сочетание антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и анти-нейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) [17].

У ряда больных СКВ были найдены гетерозиготные мутации *DNASE1*, однако соответствующее моногенное заболевание в настоящее время не описано. При этом мышиная модель СКВ может быть создана через дефицит как ДНКазы-1L3, так и ДНКазы-1 [18].

ИФН I типа и дефекты внутриклеточной утилизации нуклеиновых кислот

Найти ключевое звено патогенеза СКВ достаточно трудно, но ИФН α – один из лучших кандидатов на эту роль, так как большинство «порочных кругов» патогенеза замыкаются на нем.

В 2006 г. было подтверждено, что причина одной из моногенных форм волчанки – семейной ознобленной волчанки (familial chilblain lupus, FCL) – мутация в гене *TREX1*; тогда же было установлено, что один из вариантов синдрома Айкарди–Гутьереса также связан с этим геном. Синдром Айкарди–Гутьереса – заболевание новорожденных с признаками системного воспаления, тромбоцитопенией, гепатоспленомегалией, вовлечением центральной нервной системы (ЦНС). Часто встречается кожное поражение, аналогичное таковому при FCL. Для обоих заболеваний характерно повышение уровня ИФН α . *TREX1* кодирует ДНКазу-3, участвующую в утилизации фрагментов ДНК, локализованных в цитоплазме. Дефицит фермента приводит к тому, что большое количество одноцепочечной ДНК провоцирует гиперпродукцию ИФН α (в норме этот механизм должен работать как противовирусный) и запускает аутоиммунные механизмы [19].

Еще одна форма синдрома Айкарди–Гутьереса, более распространенная, связана с мутациями в генах, кодирующих субъединицы РНКазы-Н2: *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*. Функции РНКазы-Н2 включают репарацию поврежденной РНК, а ее дефицит способствует накоплению дефектных фрагментов РНК в цитоплазме, что также провоцирует гиперпродукцию ИФН α .

Мутации в вышеописанных генах, а также редкие мутации в генах *SAMHD1*, *ADAR1*, *IFIH1*, результатом которых является гиперпродукция ИФН I типа, описаны не только при различных вариантах синдрома Айкарди–Гутьереса, но и у больных с ненаследственными формами СКВ, а также в связи с интерферопатиями – широким спектром заболеваний со множественными аутоиммунными проявлениями

(васкулит, миокардит, АИТ, воспалительные заболевания кишечника и т. д.) [11]. Например, синдром CANDLE, при котором описан перекрестный синдром с волчаночноподобным заболеванием, вызван мутацией в генах, кодирующих протеасомы (*PSMB4*, *PSMB8*, *PSMA3*, *PSMB9*, *POMP*). Сниженная протеасомная активность в клетках дает провоспалительный эффект — нарушение утилизации чужеродных, дефектных и ненужных белков способствует повышенной выработке ИФН α [20].

Мутация в гене *NEIL3* — фермента, участвующего в репарации ДНК, — обнаружена в семье с историей близкородственных браков, у sibсов с рецидивирующими респираторными инфекциями, иммунной цитопенией и нарушением аутоотолерантности В-клеток [21].

В 2017 г. были описаны три пациента с мутацией в *DNASE2* — гене, кодирующем ДНКазу-2. Этот фермент утилизирует внутриклеточную ДНК, способствуя, в частности, ее фагоцитозу в процессе апоптоза, а ее дефицит вызывает волчаночноподобное заболевание, сопровождающееся цитопениями, гепатоспленомегалией, холестатическим гепатитом, с дебютом в неонатальном периоде [22].

Описанная выше стимуляция выработки ИФН в ответ на фрагменты нуклеиновых кислот в цитоплазме осуществляется через протеин STING (stimulator of interferon genes), и его гиперпродукция также может вызывать волчаночноподобное заболевание. Одна из мутаций в гене *TMEM173*, кодирующем STING (p.N154S), ассоциирована с SAVI (STING-associated vasculopathy with onset in infancy), тяжелым васкулитом с поражением легких, другая (p.G166E) — с FCL [23]. У больных СКВ повышена частота гетерозиготных мутаций в *ACP5* — гене, кодирующем TRAP (фермент, влияющий на продукцию ИФН через выработку остеопонтина и регуляцию TLR9). Гомозиготные же мутации проявляются в виде спондилоэнхондродисплазии — заболевания, сочетающего в себе диспластические изменения костной системы, поражение ЦНС и, в некоторых случаях, черты СКВ (нефрит, скуловая эритема, анти-дсДНК) [24].

Дефицит компонентов комплемента

Самые известные формы моногенной СКВ — заболевания, вызванные врожденным дефицитом компонентов комплемента; первые клинические случаи были описаны еще в 70-х годах XX в. В настоящее время описана предрасположенность к развитию СКВ вследствие наследственного дефицита фракций комплемента C1q, C1r, C1s, C2, C4A и C4B. У большинства пациентов заболевание дебютирует в раннем детстве, характерны предшествующие инфекции в анамнезе, тяжелое кожное поражение и отсутствие антинуклеарного фактора.

Дефицит компонентов комплемента провоцирует аутоиммунный процесс посредством различных механизмов. Дефицит C1q, вызванный мутациями в генах *CIQA*, *CIQB*, *CIQC*, с аутосомно-рецессивным типом наследования, имеет самую высокую пенетрантность — около 90% (за счет участия в нескольких путях патогенеза СКВ пенетрантность дефицита C4 также высока — 75%, для других фракций этот показатель ниже: C1r и C1s — 65%, C2 — 10%) [13]. Прежде всего C1q опсонизирует клетки, находящиеся в процессе апоптоза, и стимулирует их фагоцитоз, запуская классический путь активации комплемента;

также C1q сенсibiliзирует нейтрофильные ловушки. Эта фракция является антагонистом фактора некроза опухоли α , так как иммунные комплексы, содержащие C1q, фагоцитируются в основном моноцитами и этот процесс — «иммунологически тихий». Клиренс комплексов, не содержащих C1q, осуществляется с участием дендритных клеток, сопровождается продукцией ИФН α и воспалительной реакцией [25].

Система комплемента (C1- и C4-фракции) участвует в процессах регуляции аутоотолерантности, и их дефицит приводит к нарушению отрицательной селекции аутореактивных В-лимфоцитов [26]. Ген C4 в популяции отличается большой вариабельностью; при изучении факторов риска «классической» СКВ было показано, что нулевой аллель C4 (относительно часто встречается у европейцев) является самым распространенным из них, а высокое число копий *C4A* и *C4B* имеет протективный эффект [27].

Аутоотолерантность

У группы пациентов с различными фенотипами, имеющими черты как первичного иммунодефицита, так и аутоиммунного заболевания, были описаны мутации в генах *RAG1/RAG2* (recombination activating gene — ген, активирующий рекомбинацию). Белки RAG способствуют вторичной рекомбинации ДНК при синтезе легких цепей рецепторов В-лимфоцитов в процессе их созревания. Это одновременно повышает разнообразие антиген-специфичных рецепторов и снижает количество аутореактивных клеток. Гомозиготные мутации *RAG1/RAG2* ассоциируются с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, а гетерозиготный вариант мутации *RAG2* был описан у пациентки с СКВ. У нее отмечались высокие титры специфических антител (к дсДНК, гистонам, кардиолипину, Sm-антигену, SSA и рибонуклеопротеину), эрозивный артрит, уртикарноподобная сыпь и люпус-нефрит V класса, а также рецидивирующие инфекции в анамнезе [28].

Периодически волчаночноподобное аутоиммунное заболевание выявляется у больных с синдромом Нунан и родственными патологиями — так называемыми RASопатиями (RASopathy, где Ras — семейство малых G-белков, мембраносвязанных ГТФаз). Для них характерны пороки сердца, задержка роста, лицевой дисморфизм, поражение кожи и аномалии скелета, задержка психомоторного развития и высокий риск злокачественных новообразований [29]. Такие состояния связаны с мутациями в генах, кодирующих компоненты сигнального пути Ras/MAPK: *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *SOS1*, *SHOC2*, *SHP2*. В ответ на внеклеточный сигнал (полученный через рецепторные тирозинкиназы или рецепторы, сопряженные с G-белками) происходит активация Ras — ГТФазы. Она запускает каскад реакций, конечным продуктом которого являются факторы транскрипции. Эти белки обеспечивают транскрипцию генов, ответственных за выживание и пролиферацию клеток, в том числе иммунокомпетентных [30]. Мутации, провоцирующие активность этой системы, у таких пациентов приводят к избыточному иммунному ответу и нарушению апоптоза, в том числе Т-лимфоцитов. Считается, что с этим же сигнальным путем связан патогенез генетически обусловленного дефицита PTEN, который является ингибитором пролиферации В-лимфоцитов. Мутации PTEN также ассоциированы с СКВ.

Другие пути патогенеза:**редкие состояния в процессе изучения**

Повышенная заболеваемость СКВ была обнаружена у больных с дефицитом пролидазы, вызванным мутацией гена *PEPD*. Пролидаза — фермент, расщепляющий эндогенные и экзогенные дипептиды, содержащие пролин или гидроксипролин в С-концевой позиции; пролидаза играет важную роль в метаболизме коллагена. Патогенез дефицита пролидазы до конца не выяснен, а проявления достаточно разнообразны: лицевой дисморфизм, задержка умственного развития, кожная сыпь и изъязвления, анемия, спленомегалия, рецидивирующие инфекции. Согласно наблюдениям, заболеваемость СКВ среди пациентов с дефицитом пролидазы — около 13%. Патогенетическая связь этих двух состояний неясна. Предполагается, что аутоагрессия может быть связана с избыточным внутриклеточным накоплением протеинов, а также с нарушением метаболизма сосудистой стенки в связи с изменением структуры коллагена. Возможно также участие в патогенезе C1q-фракции комплемента, в составе которой имеется большое количество пролина [31]

Дефицит аденозиндезаминазы 2-го типа (DADA2) вызывается разнообразными мутациями в крайне вариабельном гене *CECR1*. Аденозиндезаминаза 2-го типа — фермент, утилизирующий внеклеточный аденозин и регулирующий пролиферацию макрофагов и Т-лимфоцитов. Его дефицит вызывает накопление токсичных продуктов метаболизма азотистых оснований и проявляется в раннем детском возрасте состоянием, похожим на узелковый полиартериит. Для DADA2 характерны нарушения мозгового кровообращения, сетчатое ливедо, лихорадка, лимфаденопатия, а также цитопении, гипогаммаглобулинемия и рецидивирующие инфекции. Антинуклеарные антитела — как правило, в невысоких титрах — встречаются у таких больных достаточно редко, но в 2017 г. развернутая клинико-лабораторная картина СКВ (с высокими титрами антинуклеарных антител, волчаночным антикоагулянтом, антителами к нуклеосомам) была описана у двух братьев с подтвержденным дефи-

цитом аденозиндезаминазы 2-го типа и ранее не встречавшейся мутацией *CECR1* [32].

Лизинурическая непереносимость белка — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене *SLC7A7*. В основе патогенеза лежит нарушение транспорта положительно заряженных аминокислот (лизина, аргинина, орнитина) в почках и кишечнике. Так как дефектный транспортный белок работает также в селезенке, легких, моноцитах и макрофагах, для заболевания характерен широкий спектр проявлений (непереносимость белка, остеопороз, гепатоспленомегалия, почечная недостаточность, альвеолярный протеиноз), включающий и аутоиммунные: васкулит, гемофагоцитарный гистиоцитоз. В качестве осложнения заболевания были описаны и случаи СКВ [33, 34].

Дефицит фермента α -маннозидазы возникает вследствие мутации в гене *MAN2B1* и вызывает болезнь накопления — α -маннозидоз. Для больных характерны рецидивирующие инфекции, аномалии осевого и лицевого скелета, когнитивные нарушения, тугоухость и частичная атрофия зрительного нерва. В 2004 г. были описаны две сестры с сочетанием α -маннозидоза и СКВ, манифестировавшей после 20 лет [35].

Клинические проявления моногенных заболеваний и синдромов, которые могут сопровождаться симптомокомплексом СКВ, представлены в таблице.

Заключение

Патогенез многих форм моногенных волчаночноподобных заболеваний находится в процессе изучения. Основным признаком, свидетельствующим в пользу возможного моногенного заболевания у больного СКВ, является начало заболевания в раннем детском возрасте, особенно в сочетании с мужским полом больного. Также следует обращать внимание на отягощенный семейный анамнез, в том числе на факт близкородственного брака; устойчивость заболевания к стандартной терапии и нетипичную симптоматику.

Моногенные волчаночноподобные заболевания и синдромы [11]
Monogenic lupus-like diseases and syndromes [11]

Ген	Нозология	Возможная клиническая картина
<i>TNFRSF6</i> <i>FASLG</i>	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	Аутоиммунные цитопении, лимфаденопатия, гломерулонефрит, гепатит
<i>PRKCD</i>	MBC	Поражение кожи, гломерулонефрит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, гипергаммаглобулинемия
<i>CYBB</i>	Хроническая гранулематозная болезнь	Рецидивирующие инфекции, гранулемы, СКВ как возможное осложнение
<i>DNASE1L3</i>	MBC	Гипокомplementемия, люпус-нефрит, анти-дсДНК, АНЦА
<i>TREX1</i> <i>RNASEH2A</i> , <i>RNASEH2B</i> , <i>RNASEH2C</i> , <i>SAMHD1</i> , <i>ADAR1</i> , <i>IFIH1</i>	FCL Синдром Айкарди—Гутьереса Интерферонопатии	Кожные инфильтраты, спровоцированные холодом, в динамике — изъязвления, тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, поражение ЦНС — агенезия мозолистого тела, пигментный ретинит, васкулит, миокардит, АИТ, ВЗК и т. д.
<i>PSMB4</i> , <i>PSMB8</i> , <i>PSMA3</i> , <i>PSMB9</i> , <i>POMP</i>	Синдром CANDLE	Кожные инфильтраты, мышечная атрофия, лихорадка, липодистрофия, суставные контрактуры, черты аутоиммунного заболевания
<i>NEIL3</i>	MBC	Рецидивирующие инфекции, цитопении

Ген	Нозология	Возможная клиническая картина
<i>DNASE2</i>	MBC	Цитопения, гепатоспленомегалия, холестатический гепатит
<i>TMEM173</i>	FCL SAVI	Кожные инфильтраты, спровоцированные холодом / вирусными инфекциями, в динамике — изъязвления, некротизирующий васкулит, поражение легких
<i>ACP5</i>	Спондилоэнхондродисплазия	Диспластические изменения скелета, поражение ЦНС, СКВ как возможное осложнение
<i>CIQA, CIQB, CIQC, CIR, CIS, C2, C4A, C4B</i>	Врожденный дефицит компонентов комплемента	Рецидивирующие инфекции, ранний дебют СКВ, тяжелое кожное поражение, отсутствие антинуклеарного фактора
<i>RAG2, RAG1</i>	ТКИД	Рецидивирующие инфекции, СКВ как возможное осложнение
<i>PTPN11, KRAS, NRAS, SOS1, SHOC2, SHP2</i>	РАСопатии (синдром Нунан и родственные состояния)	Пороки сердца, задержка роста, лицевой дисморфизм, поражение кожи, аномалии осевого скелета, задержка психомоторного развития, черты аутоиммунного заболевания
<i>PEPD</i>	Дефицит пролидазы	Лицевой дисморфизм, задержка психомоторного развития, кожная сыпь и изъязвления, анемия, спленомегалия, рецидивирующие инфекции, СКВ как возможное осложнение
<i>CECR1</i>	Дефицит аденозиндезаминазы 2-го типа	Нарушения мозгового кровообращения, сетчатое ливедо, лихорадка, лимфаденопатия, цитопения, гипогаммаглобулинемия, рецидивирующие инфекции. СКВ как возможное осложнение
<i>SLC7A7</i>	Лизинурическая непереносимость белка	Непереносимость белка, остеопороз, васкулит, гепатоспленомегалия, почечная недостаточность, альвеолярный протеиноз, гемофагocитарный гистиоцитоз, СКВ как возможное осложнение
<i>MAN2B1</i>	Дефицит α -маннозидазы	Рецидивирующие инфекции, лицевой дисморфизм, аномалии осевого скелета, когнитивные нарушения, тугоухость, частичная атрофия зрительного нерва, СКВ как возможное осложнение

Примечание. FCL (familial chilblain lupus) — семейная ознобленная волчанка; SAVI (STING-associated vasculopathy) — васкулопатия, ассоциированная со STING; ТКИД — тяжелый комбинированный иммунодефицит; CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature) — хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; MBC — моногенный волчаночноподобный синдром.

Note. FCL — familial chilblain lupus; ANCA — antineutrophilic cytoplasmic antibodies; SAVI — Stimulator of Interferon Genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy; SCID — severe combined immunodeficiency; CANDLE — chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature; AIT — autoimmune thyroiditis; IBD — inflammatory bowel disease; MLS — monogenic lupus-like syndrome.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):556-62. doi: 10.1002/art.23204
- Marlow AA, Peabody HD Jr, Nickel WR. Familial occurrence of systemic lupus erythematosus. *JAMA.* 1960;173:1641-3. doi: 10.1001/jama.1960.03020330009002
- Omarjee O, Picard C, Frachette C, et al. Monogenic lupus: Dissecting heterogeneity. *Autoimmun Rev.* 2019;18(10):102361. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102361
- Walters H, Pan N, Lehman TJ. Patterns and influence of familial autoimmunity in pediatric systemic lupus erythematosus. *Ped Rheumatol.* 2012;10(1):22. doi: 10.1186/1546-0096-10-22
- Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med.* 2011;365:2110-21. doi: 10.1056/NEJMra1100359
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461(7265):747-53. doi: 10.1038/nature08494
- Pieterse E, van der Vlag J. Breaking immunological tolerance in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2014;5:164. doi: 10.3389/fimmu.2014.00164
- Gaipel US, Voll RE, Sheriff A, et al. Impaired clearance of dying cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2005;4(4):189-94. doi: 10.1016/j.autrev.2004.10.007
- Munoz LE, Lauber K, Schiller M, et al. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(5):280-9. doi: 10.1038/nrrheum.2010.46
- Baumann I, Kolowos W, Voll RE, et al. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;46(1):191-201. doi: 10.1002/1529-0131(200201)46:1<191::AID-ART10027>3.0.CO;2-K
- Lo MS. Monogenic Lupus. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(12):71-8. doi: 10.1007/s11926-016-0621-9
- Belot A, Kasher PR, Trotter EW, et al. Protein kinase c delta deficiency causes mendelian systemic lupus erythematosus with B cell-defective apoptosis and hyperproliferation. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):2161-71. doi: 10.1002/art.38008
- Costa-Reis P, Sullivan KE. Monogenic lupus: it's all new! *Curr Opin Immunol.* 2017;49:87-95. doi: 10.1016/j.coi.2017.10.008
- Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(21):9813-8. doi: 10.1073/pnas.0909927107
- Lindau D, Mussard J, Rabsteyn A, et al. TLR9 independent interferon alpha production by neutrophils on NETosis in response to circulating chromatin, a key lupus autoanti-

- gen. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2199-207. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203041
16. Venereau E, Ceriotti C, Bianchi ME. DAMPs from death to new life. *Front Immunol*. 2015;6:422. doi: 10.3389/fimmu.2015.00422
17. Al-Mayouf SM, Sunker A, Abdwani R, et al. Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2011;43(12):1186-8. doi: 10.1038/ng.975
18. Yasutomo K, Horiuchi T, Kagami S, et al. Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2001;28(4):313-4. doi: 10.1038/91070
19. Lee-Kirsch MA, Chowdhury D, Harvey S, et al. A mutation in TREX1 that impairs susceptibility to granzyme A-mediated cell death underlies familial chilblain lupus. *J Mol Med*. 2007;85(5):531-7. doi: 10.1007/s00109-007-0199-9
20. Torrelo A. CANDLE Syndrome as a paradigm of proteasome-related autoinflammation. *Front Immunol*. 2017;8:927. doi: 10.3389/fimmu.2017.00927
21. Massaad MJ, Zhou J, Tsuchimoto D, et al. The base excision repair enzyme NEIL3 protects against autoimmunity. *J Clin Investigat*. 2016;126(11):4219-36. doi: 10.1172/JCI85647
22. Rodero MP, Tesser A, Bartok E, et al. Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency. *Nat Commun*. 2017;8(1):2176. doi: 10.1038/s41467-017-01932-3
23. Konig N, Fiehn C, Wolf C, et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):468-72. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209841
24. Briggs TA, Rice GI, Daly S. Tartrate-resistant acid phosphatase deficiency causes a bone dysplasia with autoimmunity and a type I interferon expression signature. *Nat Genet*. 2011;43(2):127-31. doi: 10.1038/ng.748
25. Hagberg N, Ronnblom L. Systemic lupus erythematosus – a disease with a dysregulated type I interferon system. *Scand J Immunol*. 2015;82:199-207. doi: 10.1111/sji.12330
26. Bryan AR, Wu EY. Complement deficiencies in systemic lupus erythematosus. *Curr Allerg Asthma Rep*. 2014;14(7):448-56. doi: 10.1007/s11882-014-0448-2
27. Yang Y, Chung EK, Wu YL, et al. Gene copy-number variation and associated polymorphisms of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus (SLE): low copy number is a risk factor for and high copy number is a protective factor against SLE susceptibility in European Americans. *Am J Hum Genet*. 2007;80:1037-54. doi: 10.1086/518257
28. Walter JE, Lo MS, Kis-Toth K, et al. Impaired receptor editing and heterozygous RAG2 mutation in a patient with systemic lupus erythematosus and erosive arthritis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:272-3. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.063
29. Bader-Meunier B, Cave H, Jeremiah N, et al. Are RASopathies new monogenic predisposing conditions to the development of systemic lupus erythematosus? Case report and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(9):217-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.009
30. Johnson DS, Chen YH. RAS family of small GTPases in immunity and inflammation. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(4):458-63. doi: 10.1016/j.coph.2012.02.003
31. Butbul A, Mandel H, Hersh EA, et al. Prolidase deficiency associated with systemic lupus erythematosus (SLE): single site experience and literature review. *Ped Rheumatol*. 2012;10:18. doi: 10.1186/1546-0096-10-18
32. Skrabl-Baumgartner A, Plecko B, Schmidt WM, et al. Autoimmune phenotype with type I interferon signature in two brothers with ADA2 deficiency carrying a novel CECR1 mutation. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):67. doi: 10.1186/s12969-017-0193-x
33. Mauhin W, Habarou F, Gobin S, et al. Update on lysinuric protein intolerance, a multi-faceted disease retrospective cohort analysis from birth to adulthood. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):3. doi: 10.1186/s13023-016-0550-8
34. Aoki M, Fukao T, Fujita Y, et al. Lysinuric protein intolerance in siblings: complication of systemic lupus erythematosus in the elder sister. *Eur J Pediatr*. 2001;160:522-3. doi: 10.1007/PL00008455
35. Urushihara M, Kagami S, Yasutomo K, et al. Sisters with alpha-mannosidosis and systemic lupus erythematosus. *Eur J Pediatr*. 2004;163(4-5):192-5. doi: 10.1007/s00431-004-1404-2

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.12.2019/30.01.2020/11.02.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

Работа поддержана грантом РНФ 20-45-01005.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

The investigation has been supported by Russian Science Foundation Grant 20-45-01005.

Кучинская Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-1383-3373>

Суспицын Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>

Костик М.М. <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

Терапевтический потенциал эторикоксиба в клинической практике

Каратеев А.Е.

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

Эторикоксиб — один из наиболее популярных представителей группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), широко используемый в России и других странах мира. Это высокоселективный ингибитор циклооксигеназы 2, обладающий быстрым и выраженным анальгетическим действием, высоким противовоспалительным потенциалом и способностью влиять на развитие центральной сенситизации — одного из центральных механизмов формирования хронической боли. Лечебный потенциал и безопасность эторикоксиба прошли серьезную проверку в ходе многочисленных масштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Он показал себя как эффективное средство для купирования острой боли (в том числе в стоматологической практике) и остро го подагрического артрита, длительного лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита (АС) и остеоартрита (ОА). Метаанализ серии РКИ свидетельствует, что эторикоксиб может быть более эффективным обезболивающим средством при АС и ОА, чем другие НПВП. Эторикоксиб достоверно реже вызывает осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, чем неселективные НПВП. Риск развития сердечно-сосудистых катастроф при использовании эторикоксиба не выше, чем на фоне приема неселективных НПВП, таких как диклофенак.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; эторикоксиб; эффективность; безопасность; желудочно-кишечный тракт; сердечно-сосудистые осложнения.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Терапевтический потенциал эторикоксиба в клинической практике. Современная ревматология. 2020;14(1):108–117. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-108-117

The therapeutic potential of etoricoxib in clinical practice **Karateev A.E.**

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

Etoricoxib is one of the most popular representatives of a group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which is widely used in Russia and other countries of the world. It is a highly selective cyclooxygenase 2 inhibitor that has a rapid and pronounced analgesic effect, a high anti-inflammatory potential, and an ability to affect the development of central sensitization, one of the central mechanisms for chronic pain. The therapeutic potential and safety of etoricoxib have been extensively tested in numerous large-scale randomized controlled trials (RCTs). It has proven to be an effective agent for relief of acute pain (including that in dental practice) and acute gouty arthritis, for long-term treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis (AS), and osteoarthritis (OA). A meta-analysis of a series of RCTs suggests that etoricoxib may be a more effective analgesic drug for AS and OA than other NSAIDs. Etoricoxib significantly less frequently cause gastrointestinal complications than non-selective NSAIDs. The cardiovascular risk associated with etoricoxib is not higher than that with non-selective NSAIDs such as diclofenac.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; etoricoxib; efficacy; safety; gastrointestinal tract; cardiovascular complications.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. The therapeutic potential of etoricoxib in clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):108–117 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-108-117

Современная медицинская наука обеспечила практикующего врача мощным арсеналом фармакологических средств для успешного проведения этиотропной и патогенетической терапии подавляющего большинства острых и хронических заболеваний человека. Однако широкие возможности сопряжены с серьезной ответственностью: любое лекарство — лишь инструмент, позволяющий решить ту или иную клиническую задачу. И только знания и умения специалиста позволят использовать лекарство так, чтобы добиться максимального терапевтического результата, избежав при этом развития неблагоприятных реакций (НР) и напрасных финансовых потерь.

Это положение напрямую относится к вопросам контроля острой и хронической скелетно-мышечной боли (СМБ). Это глобальная медицинская и социальная проблема, с которой связаны тяжелые страдания, потеря трудоспособности и значительное снижение качества жизни сотен миллионов жителей Земли. По данным ряда эпидемиологических исследований, хроническая боль отмечается у 15–20% взрослых жителей развитых стран; только в Европе число пациентов с хронической болью превышает 100 млн человек [1, 2]. Основными причинами развития хронической СМБ являются остеоартрит (ОА), популяционная частота которого достигает 10%, ревматоидный артрит (РА) —

0,5–1,0% и неспецифическая боль в спине (НБС) — до 15% [3, 4]. Помимо «медицинской» составляющей, проблема СМБ связана с серьезным финансовым бременем, лежащим на государство и общество. Так, затраты на лечение и реабилитацию пациентов с хронической СМБ в США превышают 500 млрд долларов, что, в частности, связано с растущим применением высокотехнологичных методов диагностики и терапии [5]. Например, с 1994 по 2004 г. в этой стране число направлений на магнитно-резонансную томографию (МРТ) позвоночника выросло на 307%, количество проведенных эпидуральных «блокад» — на 629%, хирургических вмешательств на позвоночнике — на 220% [6].

Несмотря на использование дорогостоящих методов лечения, многие больные не удовлетворены медицинской помощью и считают контроль боли недостаточным. Так, данные многочисленных клинических работ свидетельствуют, что доля «ответивших» на анальгетическую терапию — не более 50% [7, 8]. Например, в ходе многоцентрового исследования Р. Conaghan и соавт. [9] был проведен анализ удовлетворенности 1187 пациентов с ОА результатами назначенного лечения. Согласно оценке динамики индексов ВРІ и WOMAC, число больных, не удовлетворенных лечением, составило 54%.

Оценка «траектории» (индивидуального характера течения) СМБ в ходе длительных популяционных исследований четко показывает, что у существенной части пациентов, несмотря на проводимую терапию, боль со временем не уменьшается или даже нарастает. Хорошей иллюстрацией данного положения является голландское когортное исследование DCS, участниками которого стали 3412 пациентов с хронической СМБ (средний срок наблюдения — 15 лет). Было показано, что среди пациентов в возрасте от 25 до 64 лет общее число лиц с персистирующей или нарастающей болью составляло, в зависимости от возрастной группы, от 25 до 45% [10].

В исследовании СНЕСК, представляющем собой когортное наблюдение 705 больных ОА в течение 10 лет, было показано наличие существенной доли лиц, у которых интенсивность боли нарастала или была постоянно высокой. Так, доля больных с умеренным прогрессированием составила 25,5%, с «серьезным» прогрессированием — 5%, с персистирующей выраженной СМБ — 10,5% [11].

Приведенные данные показывают, что эффективный контроль СМБ — непростая задача. И в первую очередь это определяется сложным многофакторным патогенезом СМБ. Механизм развития хронической боли, независимо от ее этиологии, включает такие элементы, как хроническое воспаление, периферическая гипералгезия болевых рецепторов, мышечный спазм, нарушения биомеханики, дегенеративные процессы, а также центральная сенситизация и психические нарушения [12–14].

Воспаление — важнейший приспособительный процесс, возникающий в ответ на повреждение живой ткани. Независимо от того, вызвано ли повреждение внешними или внутренними факторами, воспаление позволяет устранить агрессивные биологические объекты, клеточный детрит и «обломки» межклеточного матрикса, создавая, таким образом, благоприятные условия для активной репарации и ремоделирования. Однако при серьезных травмах, старении или хронических заболеваниях происходит нарушение регуляции воспалительной реакции, что приводит к ее перси-

стенции и патологическому усилению. Например, при ОА — наиболее распространенном заболевании суставов — именно «низкоактивное» («low-grade») катаболическое воспаление рассматривается сегодня как основная причина прогрессирующего разрушения структур сустава и появления хронической боли. При этом активация макрофагов, гиперпродукция провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли α и др.) и медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов, субстанции Р и др.) вызывает гипералгезию периферических ноцицепторов (существенно снижая порог боли) или прямо стимулирует последние, усиливая или вызывая болевые ощущения [12, 15, 16]. Повреждение и воспаление сопровождаются мышечным напряжением — исходно защитной реакцией, призванной создать «мышечный корсет» вокруг пострадавшей области человеческого тела. Однако спазм мышц приводит к нарушению их трофики и нервной регуляции, что становится добавочным источником ноцицептивной стимуляции. Неизбежным следствием поражения структур скелетно-мышечной системы является нарушение биомеханики, вызывающее перенапряжение связочного аппарата, гипертонус мышц и серьезные нарушения функции. Дополнительный вклад в хронизацию боли вносят дегенеративные процессы, возникающие вследствие серьезного травматического или воспалительного повреждения. Суть дегенерации заключается в замещении высокоспециализированных клеток, образующих связки, мышцы, хрящ и субхондральную кость, грубой рубцовой (фиброзной) тканью. Фиброз сопровождается неонариогенезом, неонейрогенезом и гетеротопической оссификацией (в частности, формированием остеофитов), что способствует значительному снижению устойчивости ткани к механическому стрессу, а также снижению болевого порога за счет гипералгезии ноцицепторов и формирования чувствительных новообразованных тонких немиелинизированных нервных волокон [12–15].

Развитие хронической боли захватывает и саму болевую систему. Длительная «периферическая» болевая стимуляция приводит к изменению внутриклеточного потенциала чувствительных нейронов, накоплению в перинейрональном пространстве нейромедиаторов и синтезу нейротрофинов. В ответ на это в глияльном окружении нейрона развивается «асептическое воспаление», сопровождающееся пролиферацией астроцитов и микроглиальных клеток, с гиперпродукцией интерлейкинов и медиаторов воспаления. Это, в свою очередь, вызывает нейропластические изменения ноцицептивных нейронов, опосредованные активацией глутаматных и пуринергических рецепторов, открытием ряда потенциал- и медиатор-зависимых ионных каналов. Как итог, нейрон становится более чувствительным к болевой стимуляции: отмечаются значительное снижение болевого порога и расширение зоны периферической гипералгезии. Данный биологический процесс — центральная сенситизация — имеет ключевое значение для формирования синдрома хронической боли, а также развития сопровождающих это страдание психических нарушений, таких как депрессия, тревожность, утомляемость и нарушение сна [13–15].

Современная концепция лечения боли — это комплексный подход, включающий немедикаментозные и медикаментозные средства с разным механизмом действия. Понимание комплексного патогенеза СМБ и механизмов ее хронизации дает возможность определить наиболее важные

«мишени» фармакотерапии. Это, в первую очередь, воспаление, ответственное за стойкую активацию периферических болевых рецепторов и развитие дегенеративных процессов, и центральная сенситизация, во многом определяющая системную реакцию макроорганизма на хроническую боль [13, 14].

Принципиальное значение здесь имеет использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), универсального класса анальгетиков, который наиболее широко востребован современной клинической практикой практически во всех отраслях медицины [17]. Основной фармакологический эффект НПВП связан с блокадой циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и снижением синтеза провоспалительных простагландинов (ПГ), прежде всего ПГЕ₂. Эта субстанция принимает участие в разнообразных патологических процессах: сенситизации ноцицепторов, аутоиммунных и иммуновоспалительных реакциях, дифференциации и активации остеокластов, продукции цитокинов, факторов роста, продуктов перекисного окисления и др. Соответственно, подавление ЦОГ-2 влияет не только на снижение интенсивности боли, но и на развитие процессов, ответственных за ее хронизацию, — в частности, неоангиогенеза, пролиферации фибробластов, развития остеофитов и нейропластических изменений ноцицептивных нейронов [18, 19].

Так, способность НПВП подавлять неоангиогенез подтверждена на модели опухолевой прогрессии [20]. В экспериментальных работах была показана способность этих препаратов (в частности, эторикоксиба) препятствовать развитию новообразованной сосудистой сети за счет ингибирования синтеза матричной металлопротеиназы 2 (ММП2) и ММП9, ряда цитокинов (MIP1, MCP1), а также сосудистого эндотелиального фактора роста [21]. Аналогично, для НПВП показано антипролиферативное действие, связанное с подавлением синтеза факторов роста и активации пероксисомных пролифераторов (PPARs) [22]. Исследования показывают, что упомянутый выше представитель группы НПВП эторикоксид обладает подобным эффектом, подавляя экспериментальный канцерогенез, индуцированный 1,2-диметилгидразиндигидрохлоридом [23]. Очень важный аспект анальгетического действия НПВП — возможность их воздействия на центральные элементы ноцицептивной системы и нейропластические процессы. Ряд экспериментальных работ показывают, что НПВП способны подавлять развитие центральной сенситизации, реакцию глиальных клеток и гипералгезию ноцицептивных нейронов [24–26].

НПВП эффективны, удобны в использовании и хорошо переносятся. Они превосходят по анальгетическому потенциалу парацетамол и не уступают опиоидам. Однако у НПВП есть важный недостаток, который ограничивает их применение в реальной клинической практике. Это опасность серьезных системных НР, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Поэтому, назначая НПВП, лечащий врач всегда должен учитывать наличие факторов риска НР (прежде всего, коморбидной патологии) и выбирать препараты с наилучшим профилем переносимости [17].

Одним из наиболее популярных в России и в мире НПВП является эторикоксид. Это классический представитель так называемых «коксибов» — высокоселективных ин-

гибиторов ЦОГ-2. При этом эторикоксид — наиболее селективный ингибитор ЦОГ-2: соотношение подавляющих концентраций для ЦОГ-1/ЦОГ-2 у него составляет ~106. Как известно, именно блокада «физиологической» формы этого фермента — ЦОГ-1 — считается основной причиной развития повреждения слизистой оболочки (СО) ЖКТ под воздействием НПВП. Поэтому избирательность действия эторикоксида в отношении ЦОГ-2 представляется принципиальным моментом в плане снижения негативного влияния препарата на пищеварительную систему [27, 28].

Эторикоксид обладает практически 100% биодоступностью и действует очень быстро. В работе К. Malmstrom и соавт. [28] на модели острой боли после стоматологических операций было показано, что анальгетический эффект после перорального приема 120 мг эторикоксида наступает уже через 24 мин. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 1 ч после перорального приема, при этом обезболивающее и противовоспалительное действие сохраняется в течение суток. Как известно, практически все НПВП после всасывания на 99% связываются с альбумином, что становится препятствием для проникновения препаратов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Эторикоксид связывается примерно на 92% — эта любопытная особенность (наличие достаточно большой «свободной» фракции, 8%) представляет большой интерес в свете обсуждения «центральных» противоболевых эффектов этого препарата (см. далее) [27–29].

Эторикоксид обладает «линейной» фармакодинамикой, т. е. его клиническое действие напрямую зависит от дозы, и широким спектром эффективных дозировок, разрешенных к использованию в клинической практике, — от 30 до 120 мг [27–29].

Удачные фармакологические свойства эторикоксида позволяют с успехом применять его для купирования острой, в том числе послеоперационной, боли. В 2015 г. R. Moore и соавт. [30] провели масштабное исследование, суммировав данные 41 метаанализа Кохрановского общества (всего 46 рандомизированных контролируемых исследований, РКИ; включено 50 тыс. пациентов), в котором оценивался анальгетический потенциал различных обезболивающих средств. Было показано, что одним из наиболее эффективных анальгетиков является эторикоксид: индекс NNT (number needed to treat, число больных, которых надо пролечить для получения отличия от плацебо — ПЛ) для 50% улучшения при использовании этого препарата составил 1,8. При этом если в группах ПЛ снижение интенсивности боли свыше 50% отмечалось у 15% пациентов, то в группах эторикоксида — у 66%.

Высокая эффективность эторикоксида как ургентного анальгетика была подтверждена при его использовании для купирования боли после стоматологических операций. Так, R. Moore и соавт. [31], проведя метаанализ 4 РКИ, определили для 50% улучшения в случае использования эторикоксида в дозе 120 мг NNT=1,7. В качестве примера можно привести опубликованную в 2019 г. работу G. Isola и соавт. [32], в которой оценивался анальгетический эффект эторикоксида 120 мг, диклофенака 100 мг и ПЛ после удаления третьего моляра. Оба НПВП были значительно эффективнее, чем ПЛ. При этом использование эторикоксида обеспечило наибольшее уменьшение боли и послеоперационного отека при наблюдении через 2, 8 и 42 ч после манипуляции.

Веским доказательством высокого противовоспалительного потенциала эторикоксиба является весьма успешный опыт использования этого препарата при лечении острого подагрического артрита. S. Zhang и соавт. [33] провели метаанализ 6 РКИ ($n=851$), в которых эффективность эторикоксиба сравнивалась с действием ряда других НПВП при данной патологии. Было показано, что эторикоксиб 120 мг (прием 1 раз в сутки) не уступал по выраженности обезболивающего эффекта, снижению интенсивности воспаления и отека пораженных суставов препаратам сравнения, в частности, индометацину и диклофенаку, которые использовались в дозе 50 мг 3 раза в сутки (рис. 1). При этом суммарная переносимость эторикоксиба оказалась существенно лучше. По данным серии РКИ, в которых эторикоксиб сравнивался с индометацином, частота осложнений со стороны ЖКТ при использовании этих препаратов составила 33,5 и 44,1%, отношение шансов (ОШ) 0,77; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,62–0,94 [34].

Эторикоксиб зарекомендовал себя как действенное средство для контроля боли и воспаления при хронических ревматических заболеваниях, таких как РА, анкилозирующий спондилит (АС) и ОА [27].

Так, K. Bickham и соавт. [35] сравнили действие эторикоксиба 60 и 90 мг, а также ПЛ у 1404 больных РА, получающих стандартную терапию базисными противовоспалительными препаратами. Через 6 нед лечения на фоне приема эторикоксиба было отмечено значимое, в сравнении с ПЛ, улучшение состояния больных. Динамика индекса DAS28-СРБ составила -1,37, -1,39 и -1,1 ($p<0,05$), выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) -30,9, -28,3 и -20,3 мм соответственно ($p<0,05$; рис. 2).

R. Wang и соавт. [36] провели сравнительный сетевой метаанализ эффективности различных НПВП при АС. Были оценены результаты 26 РКИ ($n=3410$), в которых исследовался терапевтический потенциал 20 различных препаратов. Согласно полученным данным, подавляющее большинство НПВП (15 из 20) превосходили по эффективности ПЛ. При этом в отношении купирования боли эторикоксиб оказался наиболее «сильным»: стандартизированное различие средних (СРС) для этого препарата составило -2,2 (95% ДИ от -3,1 до -1,3). Для индометацина, диклофенака и целекоксиба СРС составило соответственно -1,3, -1,2 и -1,1 (рис. 3).

Особенно обширна доказательная база по использованию эторикоксиба у больных ОА. Так, B. da Costa и соавт. [37] провели метаанализ 74 РКИ ($n=58\,556$), в которых сравнивалось лечебное действие различных НПВП при ОА. Согласно полученным данным, среди представителей этой фармакологической группы два оказались наиболее эффективными: диклофенак 150 мг/сут и эторикоксиб 60 мг/сут. Авторы метаанализа отметили, что использование эторикоксиба и диклофенака в указанных дозах позволяло добиться по крайней мере минимально значимого улучшения у всех пациентов, которым они были назначены.

Преимущества эторикоксиба подтверждает также сетевой метаанализ 44 РКИ ($n=19\,045$), представленный S. Jung и соавт. [38]. Было проведено сравнение терапевтического потенциала ряда НПВП, которые наиболее часто применяются при ОА. Согласно проведенным расчетам, применение эторикоксиба 60 мг/сут приводило к наиболее значимому улучшению. Так, динамика индекса WOMAC боль при

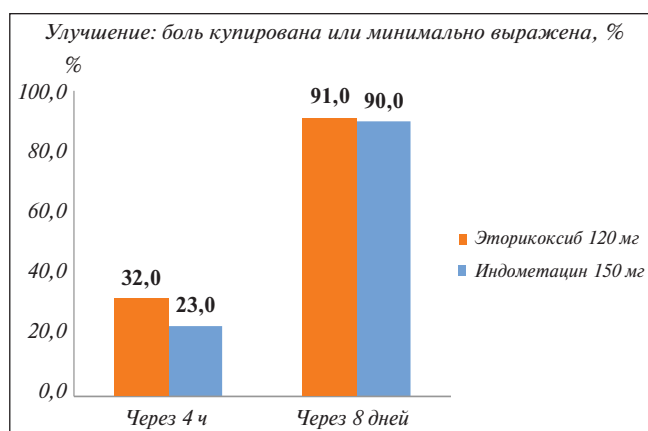


Рис. 1. Сравнение эффективности эторикоксиба 120 мг 1 раз в сутки и индометацина 50 мг 3 раза в сутки у 150 больных острым подагрическим артритом, % (адаптировано из статьи H. Schumacher и соавт., 2002; цит. по [33])

Fig. 1. Efficacy of etoricoxib 120 mg once daily versus indomethacin 50 mg thrice daily in 150 patients with acute gouty arthritis (adapted from an article by H. Schumacher et al., 2002; cited by [33])

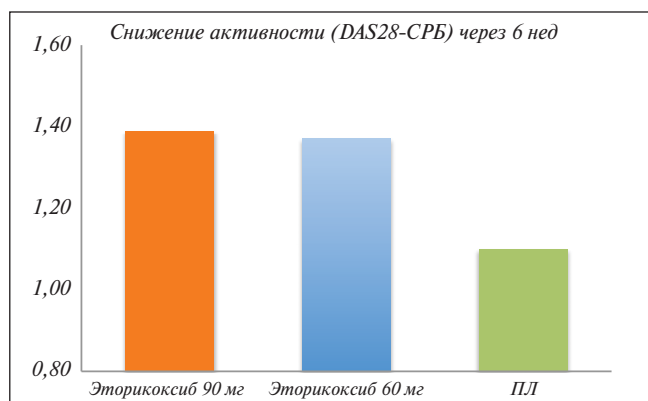


Рис. 2. Сравнение эффективности эторикоксиба 90 и 60 мг 1 раз в сутки и ПЛ у 1404 больных РА (адаптировано из [35])

Fig. 2. Efficacy of etoricoxib 90 and 60 mg once daily versus placebo in 1404 patients with RA (adapted from [35])

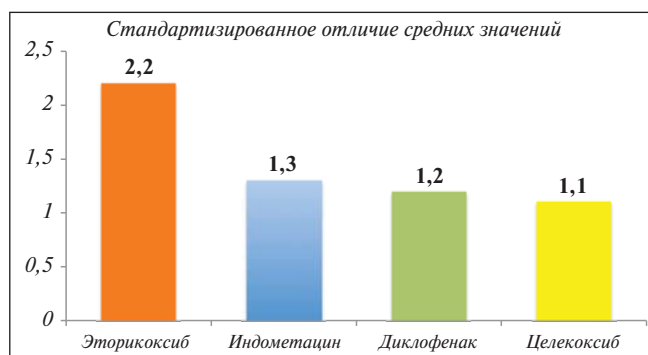


Рис. 3. Сравнение эффективности эторикоксиба и других НПВП при АС

(метаанализ 26 РКИ, $n=3410$; адаптировано из [36])

Fig. 3. Efficacy of etoricoxib versus other NSAIDs in patients ($n=3410$) with AS (meta-analysis of 26 RCTs; adapted from [36])

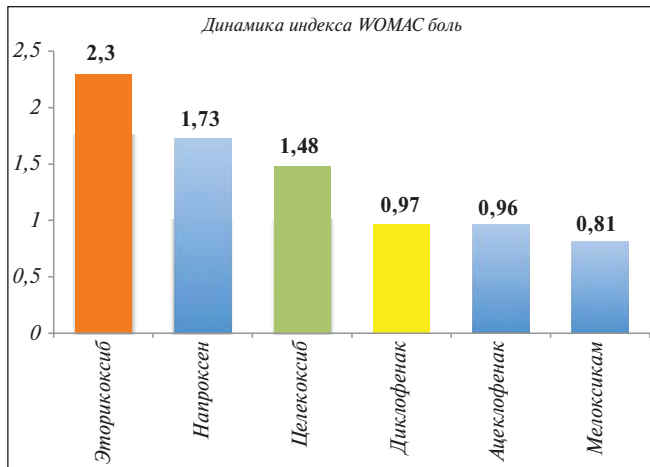


Рис. 4. Сравнение эффективности эторикоксиба и других НПВП при ОА (метаанализ 44 РКИ, $n=19\,045$; адаптировано из [38])

Fig. 4. Efficacy of etoricoxib versus other NSAIDs in patients ($n=19,045$) with OA (meta-analysis of 44 RCTs; adapted from [38])

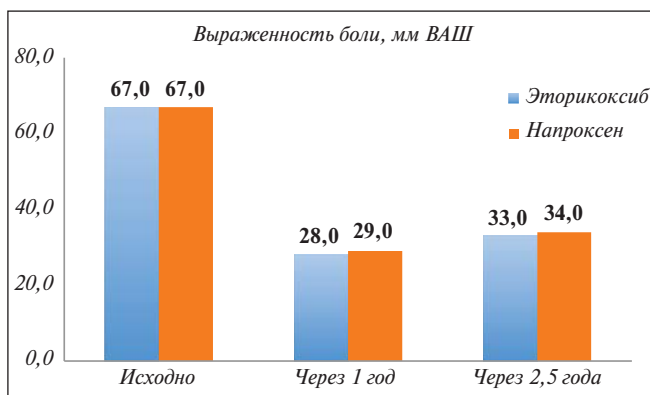


Рис. 5. Сравнение эффективности эторикоксиба 60 мг/сут и напроксена 1000 мг/сут у 997 больных ОА в течение 2,5 года (адаптировано из [40])

Fig. 5. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day versus naproxen 1000 mg/day in 997 patients with OA for 2.5 years (adapted from [40])

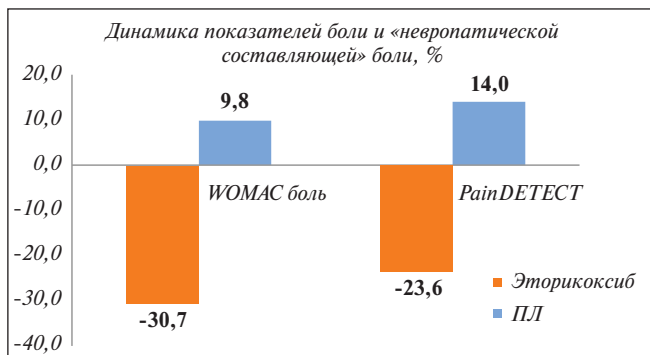


Рис. 6. Сравнение эффективности эторикоксиба 60 мг/сут и ПЛ у 80 больных ОА с признаками центральной сенситизации в течение 14 дней (адаптировано из [42])

Fig. 6. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day versus placebo in 80 OA patients with signs of central sensitization for 14 days (adapted from [42])

его назначении в среднем составила 2,3 пункта, при этом для напроксена — 1,73, для целекоксиба — 1,48, для диклофенака — 0,97, для ацеклофенака — 0,96, для мелоксикама — 0,81 (рис. 4).

Успешное использование эторикоксиба при ОА демонстрирует работа J. Zacher и соавт. [39]. В ходе этого исследования было проведено сравнение эторикоксиба 60 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 516 пациентов с ОА. Динамика индекса WOMAC боль через 6 нед терапии составила 31,2 и 30,9 пункта соответственно. Ценные данные были получены в исследовании J. Reginster и соавт. [40], которые сравнивали эффективность эторикоксиба 60 мг/сут и напроксена 1000 мг/сут у 997 больных ОА в течение 2,5 года (!). Было показано, что эторикоксиб в течение всего периода наблюдения обеспечивал успешный контроль боли. Если до лечения ее интенсивность в среднем составляла 67 мм по ВАШ, то через 138 нед — 34 мм (рис. 5). Эторикоксиб не уступал напроксену в дозе 1000 мг/сут, но при этом достоверно реже вызывал НР со стороны ЖКТ.

Как было отмечено выше, особенностью фармакокинетики эторикоксиба является наличие достаточно большой «свободной» (не связанной с альбумином) фракции препарата, что дает возможность действующему веществу проникать через ГЭБ и оказывать влияние на центральные структуры ноцицептивной системы. Имеются работы, показавшие способность эторикоксиба подавлять развитие центральной сенситизации и связанной с ней «дисфункциональной» составляющей боли при ОА [41]. Так, Р. Moss и соавт. [42] сравнили лечебное действие эторикоксиба и ПЛ у 80 больных ОА, используя тесты для определения гипералгезии и невропатической боли (PainDETECT). Было показано, что через 14 дней лечения эторикоксиб не только снижал выраженность болевых ощущений (индекс WOMAC боль), но также уменьшал индекс гипералгезии — на 32,6%, и показатель PainDETECT — на 23,6% (рис. 6). Эти данные убедительно свидетельствуют о способности эторикоксиба подавлять центральную сенситизацию при ОА.

Помимо высокой эффективности и удобства применения, одно из основных достоинств эторикоксиба —

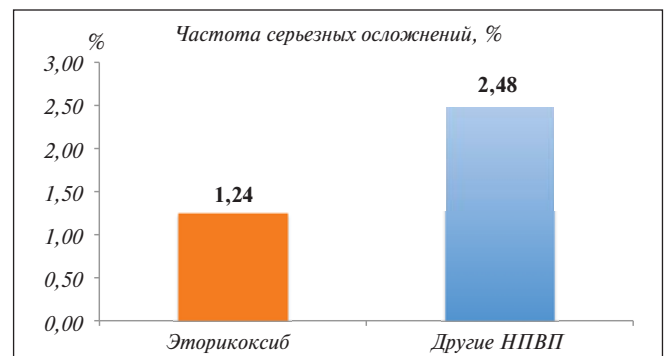


Рис. 7. Сравнение частоты серьезных осложнений со стороны ЖКТ (кровотечения, перфорации, язвы) на фоне приема эторикоксиба и других НПВП (метаанализ 8 РКИ, $n=5441$; адаптировано из [43])

Fig. 7. Comparison of the frequency of serious gastrointestinal complications (bleeding, perforation, ulcers) with etoricoxib and other NSAIDs (meta-analysis of 8 RCTs in patients ($n=5441$; adapted from [43])

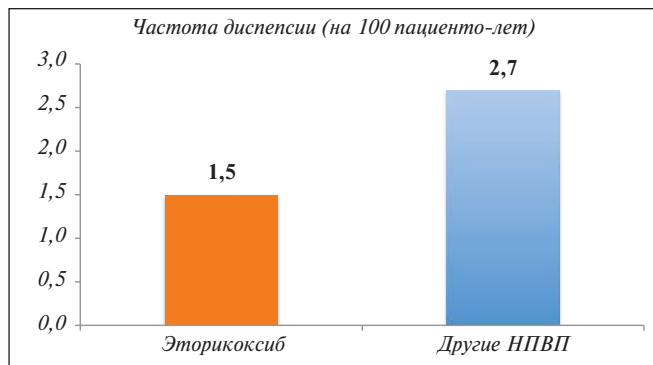


Рис. 8. Сравнение частоты диспепсии на фоне приема эторикоксиба и других НПВП (метаанализ 9 РКИ; адаптировано из [45])

Fig. 8. Comparison of the incidence of dyspepsia caused by etoricoxib and other NSAIDs (meta-analysis of 9 RCTs; adapted from [45])

хорошая переносимость со стороны ЖКТ. Так, подтверждением относительно низкого риска развития желудочно-кишечных осложнений на фоне приема эторикоксиба является метаанализ данных серии длительных РКИ, законченных к 2003 г. ($n=5441$). Согласно полученным результатам, на фоне приема эторикоксиба суммарная частота опасных осложнений со стороны ЖКТ, таких как кровотечения, перфорация и клинически выраженные язвы, составила 1,24%. Это было в 2 раза меньше, чем у больных, которые получали неселективные НПВП, у которых частота данных осложнений составила 2,48% ($p<0,001$; рис. 7) [43].

Влияние эторикоксиба на развитие эндоскопических язв исследовалось в двух масштабных работах (суммарно 1422 пациентов с РА и ОА), в которых больные получали эторикоксиб 120 мг/сут, ибупрофен 2400 мг/сут или напроксен 1000 мг/сут. Эндоскопическое исследование проводилось всем пациентам до и после окончания 12-недельного курса приема НПВП. Общая частота язв ЖКТ у принимавших эторикоксиб оказалась как минимум в 2 раза меньше, чем в контрольных группах: 8,1 и 7,4% vs 17 (ибупрофен) и 25,3% (напроксен), $p<0,001$ [44].

Самой частой НР со стороны ЖКТ при использовании НПВП является диспепсия. Хотя данное осложнение не угрожает жизни, оно вызывает значительное снижение ее качества и нередко становится причиной прерывания лечения. Эторикоксиб существенно реже вызывает диспепсию, чем другие НПВП. Это подтверждает метаанализ 9 РКИ, в которых эторикоксиб применялся у больных различными ревматическими заболеваниями. Согласно полученным данным, частота отмен терапии из-за развития диспепсии на фоне терапии эторикоксибом составила 1,5 на 100 пациенто-лет, что было в 2 раза меньше, по сравнению с неселективными НПВП (2,7 на 100 пациенто-лет, $p=0,007$; рис. 8) [45].

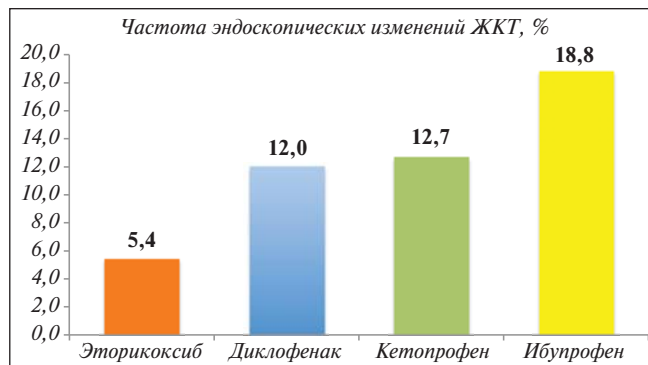


Рис. 9. Сравнение частоты развития язв и множественных эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне приема эторикоксиба и других НПВП (6341 больной, получавший НПВП и прошедший эндоскопическое исследование; адаптировано из [47])

Fig. 9. Comparison of the incidence of gastroduodenal ulcers and multiple erosions caused by etoricoxib and other NSAIDs (6341 patients who received NSAIDs and underwent endoscopic examination; adapted from [47])

Недавно Х. Feng и соавт. [46] провели метаанализ 9 РКИ, в которых сравнивалась частота НР со стороны ЖКТ на фоне приема эторикоксиба, диклофенака и напроксена. Было показано, что вероятность развития данных осложнений при использовании эторикоксиба была значительно меньше, чем при использовании контрольных НПВП: ОШ 0,67 (95% ДИ 0,59–0,76; $p<0,00001$) и 0,59 (95% ДИ 0,48–0,72; $p<0,00001$) соответственно.

Недавно нами был проведен ретроспективный анализ частоты развития эрозивно-язвенных изменений СО желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ревматическими заболеваниями, получавших различные НПВП. Исследуемую группу составил 6341 пациент (средний возраст – $50,8 \pm 15,7$ года), прошедший эндоскопическое исследование в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период с 2007 по 2016 г. Частота множественных эрозий и язв на фоне приема эторикоксиба составила 5,4%. Для сравнения, частота аналогичных осложнений при использовании диклофенака составила 12,0%, кетопрофена – 12,7%, ибупрофена – 18,8% (рис. 9) [47].

Как было отмечено выше, эторикоксиб относится к высокоселективным ингибиторам ЦОГ-2, поэтому возможность развития НР со стороны ССС на фоне приема этого препарата всегда вызывала самое пристальное внимание ученых и организаторов медицины [29]. Но результаты серии предрегистрационных исследований, где изучались лечебное действие и безопасность эторикоксиба в сравнении с ПЛ и другими НПВП ($n \approx 6500$), не показали значимого увеличения частоты кардиоваскулярных осложнений. Так, в сравнении с ПЛ, ОШ для инфаркта миокарда составило при использовании эторикоксиба 1,11 (95% ДИ 0,32–3,81).

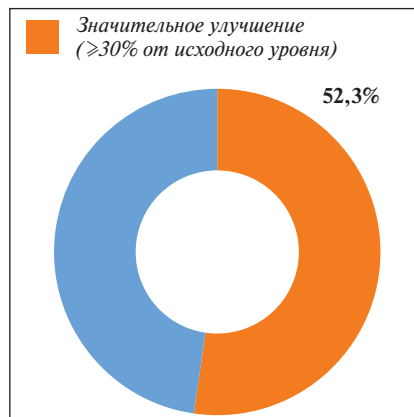


Рис. 10. Результаты «переключения» на эторикоксиб 60 мг/сут у 500 больных ОА, у которых не было «ответа» на прием других НПВП – сохранение боли >50 мм по ВАШ (адаптировано из [50])

Fig. 10. The results of switching to etoricoxib 60 mg/day in 500 patients with OA who were unresponsive to other NSAIDs (maintenance of pain as VAS score > 50 mm; adapted from [50])

Клинические преимущества эторикоксиба
Clinical benefits of etoricoxib

Параметры	Преимущества
Клиническая фармакология	Высокоселективный ингибитор ЦОГ-2: в терапевтических дозах практически не влияет на синтез цитопротективных простагландинов ЖКТ и оказывает существенно меньшее негативное воздействие на СО ЖКТ, чем неселективные НПВП Высокая биодоступность: начинает «работать» уже через 24 мин после перорального приема, что позволяет с успехом применять препарат для купирования острой боли Длительное действие: однократный прием обеспечивает клинический эффект в течение суток Относительно высокая «свободная» (не связанная с альбумином) фракция в плазме крови (около 8%): способность проникать через ГЭБ в достаточно большом количестве, оказывая значимый «центральный» анальгетический эффект
Купирование острой боли	Доказан высокий анальгетический потенциал, в том числе в стоматологической практике (NNT 1,7–1,8 для улучшения >50%)
Купирование острого подагрического артрита	Не уступает наиболее популярным неселективным НПВП, применяемым в полной противовоспалительной дозе (диклофенак и индометацин 150 мг/сут), применяется 1 раз в сутки, хорошо переносится
Лечение хронических ревматических заболеваний (РА и АС)	Обладает хорошим анальгетическим и противовоспалительным потенциалом, не уступает по эффективности неселективным НПВП и превосходит их по переносимости По данным метаанализа РКИ, эторикоксиб может быть более эффективен при АС, чем другие НПВП
Лечение ОА	По данным метаанализа РКИ, эторикоксиб 60 мг/сут может быть более эффективен при ОА, чем другие НПВП Доказана эффективность при очень длительном непрерывном использовании (в течение 2,5 года) Может быть эффективен при боли, связанной с центральной сенситизацией, уменьшая гипералгезию и значительно повышая болевой порог
Безопасность	Лучше переносится в отношении ЖКТ, чем неселективные НПВП (суммарно меньшее число НР) Частота кардиоваскулярных катастроф не выше, чем при использовании неселективных НПВП (за исключением напроксена)

Интересно отметить, что использование эторикоксиба ассоциировалось с меньшей частотой НР со стороны ССС в сравнении с ибупрофеном и диклофенаком — ОШ 0,8 (95% ДИ 0,26–2,64), но не с напроксеном — ОШ 1,70 (95% ДИ 0,91–3,18) [48].

Наиболее полные данные о сравнительной безопасности эторикоксиба были получены в ходе исследовательской программы MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term), представляющей собой самое масштабное и длительное на сегодняшний день исследование безопасности НПВП (больные ОА и РА; число участников MEDAL — 34 701). В течение как минимум 1,5 года они получали эторикоксиб 60 и 90 мг или диклофенак 150 мг/сут. При этом исследование моделировало реальную клиническую практику. Так, у пациентов с серьезными факторами риска НПВП-гастропатии допускалось назначение ингибиторов протонной помпы, а при наличии коморбидной кардиоваскулярной патологии — применение низких доз аспирина [49].

Общее число НР со стороны ЖКТ при использовании эторикоксиба было значительно меньше, в сравнении с ди-

клофенаком: 1,0 и 1,4% соответственно ($p < 0,001$). При этом число случаев желудочно-кишечных кровотечений и перфораций оказалось достаточно близким: 0,3 и 0,32 на 100 пациенто-лет. Важно отметить, что в группах эторикоксиба лечение прерывалось вследствие осложнений со стороны ЖКТ существенно реже, чем в группе диклофенака: в целом 8,6 и 11,2% ($p < 0,001$) [49].

Разумеется, главной областью интереса исследователей были НР со стороны ССС. Следует отметить, что исследуемая группа включала большое число пациентов с высоким кардиоваскулярным риском — около 41% составляли лица в возрасте старше 65 лет, 38% имели два и более стандартных фактора риска развития патологии ССС, 47% — артериальную гипертензию.

Согласно полученным в ходе MEDAL результатам, частота серьезных осложнений («кардиоваскулярных событий») со стороны ССС при использовании эторикоксиба и диклофенака оказалась фактически одинаковой: 320 и 323 эпизода (1,24 и 1,3 на 100 пациенто-лет). Одинаковым оказалось и число летальных исходов, связанных с кардиоваскулярными осложнениями, — по 0,26% [49]. Это доказывает, что высокая селективность эторикоксиба не приводит к нарастанию кардиоваскулярного риска, в сравнении с традиционными НПВП.

Преимущества эторикоксиба в отношении эффективности и безопасности подтверждает факт успешного «переклечения» пациентов на

этот препарат в тех случаях, когда применение других НПВП не обеспечивало существенного улучшения или вызывало НР. Этот факт иллюстрирует работа Н. Lin и соавт. [50], которые назначали эторикоксиб 60 мг/сут 500 больным ОА, у которых на фоне приема других НПВП сохранялась боль >50 мм по ВАШ. При этом хороший результат — уменьшение интенсивности болевых ощущений как минимум на 30% — был достигнут у большинства (52,3%) пациентов (рис. 10).

Конечно, при продолжительном применении эторикоксиба, как и любого другого представителя группы НПВП, необходимо учитывать наличие факторов риска патологии ССС. В частности, все НПВП способны вызывать дестабилизацию артериальной гипертензии, поэтому их использование у лиц с данной патологией возможно лишь на фоне эффективного медикаментозного контроля артериального давления [17, 51]. Следует также принять как аксиому, что все НПВП (за исключением напроксена) способны повышать риск развития тромбоэмболических осложнений [52]. В то же время купирование боли и сни-

жение активности системного воспаления при использовании НПВП у пациентов с РА и АС способны в определенной степени уменьшать риск развития кардиоваскулярных катастроф [53, 54].

Важно отметить, что, в соответствии с последней редакцией национальных рекомендаций по использованию НПВП, в случае наличия очень высокого риска кардиоваскулярных осложнений следует воздержаться от назначения любых препаратов данной лекарственной группы. Единственный представитель НПВП, который в течение короткого времени может применяться у пациентов с очень высоким риском кардиоваскулярных осложнений, — это напроксен. По мнению большинства ведущих российских и зарубежных экспертов, именно напроксен следует считать наиболее безопасным в отношении влияния на ССС НПВП [17].

Таким образом, эторикоксиб представляется сегодня одним из наиболее удачных НПВП по соотношению мощного анальгетического и противовоспалительного эффекта, удобства применения и хорошей переносимости в отношении ЖКТ (см. таблицу). Особенностью фармакокинетики этого препарата является достаточно большая «свободная» (не связанная с альбумином) фракция, которая может проникать через ГЭБ и оказывать центральное анальгетическое действие. Эторикоксиб — универсальное обезболивающее средство, которое может с успехом применяться как для купирования острой интенсивной боли, так и для длительного контроля хронической боли. Появление новых качественных генериков эторикоксиба*, более доступных, чем оригинальный препарат, существенно расширяет возможности фармакотерапии боли и должно приветствоваться врачами и пациентами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013 Jul;111(1):13-8. doi: 10.1093/bja/aet123
2. Lestoquoy AS, Laird LD, Mitchell S, et al. Living with chronic pain: Evaluating patient experiences with a medical group visit focused on mindfulness and non-pharmacological strategies. *Complement Ther Med*. 2017 Dec;35:33-8. doi: 10.1016/j.ctim.2017.09.002. Epub 2017 Sep 12.
3. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. ISBN 978-5-9704-4261-6 [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-4261-6
4. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789-858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
5. Shmigel A, Foley R, Ibrahim H. Epidemiology of Chronic Low Back Pain in US Adults: Data From the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Nov;68(11):1688-94. doi: 10.1002/acr.22890
6. Deyo R, Mirza S, Turner J, Martin B. Overtreating chronic back pain: time to back off? *J Am Board Fam Med*. 2009;22(1):62-8. doi: 10.3122/jabfm.2009.01.080102
7. Nagakura Y. The need for fundamental reforms in the pain research field to develop innovative drugs. *Expert Opin Drug Discov*. 2017 Jan;12(1):39-46. doi: 10.1080/17460441.2017.1261108. Epub 2016 Nov 22.
8. Peppin JF, Cheatele MD, Kirsh KL, McCarberg BH. The complexity model: a novel approach to improve chronic pain care. *Pain Med*. 2015 Apr;16(4):653-66. doi: 10.1111/pme.12621. Epub 2015 Mar 6.
9. Conaghan PG, Peloso PM, Everett SV, et al. Inadequate pain relief and large functional loss among patients with knee osteoarthritis: evidence from a prospective multinational longitudinal study of osteoarthritis real-world therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Feb;54(2):270-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu332. Epub 2014 Aug 23.
10. Picavet HSJ, Monique Verschuren WM, Groot L, et al. Pain over the adult life course: 15-year pain trajectories — The Doetinchem Cohort Study. *Eur J Pain*. 2019 Oct;23(9):1723-32. doi: 10.1002/ejp.1450. Epub 2019 Jul 25.
11. Bastick AN, Wesseling J, Damen J, et al. Defining knee pain trajectories in early symptomatic knee osteoarthritis in primary care: 5-year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK). *Br J Gen Pract*. 2016 Jan;66(642):e32-9. doi: 10.3399/bjgp15X688129. Epub 2015 Dec 6.
12. Fornasari D. Pain mechanisms in patients with chronic pain. *Clin Drug Invest*. 2012 Feb;32 Suppl 1:45-52. doi: 10.2165/11630070-000000000-00000
13. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018 Feb;22(2):216-41. doi: 10.1002/ejp.1140
14. Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Toward a mechanism-based approach to pain diagnosis. *J Pain*. 2016 Sep;17(9 Suppl):T50-69. doi: 10.1016/j.jpain.2016.03.001
15. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic pain in inflammatory arthritis: mechanisms, metrology, and emerging targets — A focus on the JAK-STAT pathway. *Pain Res Manag*. 2018 Feb 7;2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215. eCollection 2018.
16. Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, Tak PP. Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Jun;15(6):355-63. doi: 10.1038/s41584-019-0221-y
17. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 Прил. 1:1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56 Suppl. 1:1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 (In Russ.).]
18. Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, et al. Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1851(4):414-21. doi: 10.1016/j.bbailp.2014.07.008. Epub 2014 Jul 17.

*Эториакс — новый генерик эторикоксиба фирмы «КРКА».

19. Grösch S, Niederberger E, Geisslinger G. Investigational drugs targeting the prostaglandin E2 signaling pathway for the treatment of inflammatory pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017 Jan;26(1):51-61. doi: 10.1080/13543784.2017.1260544. Epub 2016 Nov 20.
20. Salvado MD, Alfranca A, Haeggström JZ, Redondo JM. Prostanoids in tumor angiogenesis: therapeutic intervention beyond COX-2. *Trends Mol Med*. 2012 Apr;18(4):233-43. doi: 10.1016/j.molmed.2012.02.002. Epub 2012 Mar 17.
21. Nadda N, Vaish V, Setia S, Sanyal SN. Angiostatic role of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib (MK0663) in experimental lung cancer. *Biomed Pharmacother*. 2012 Sep;66(6):474-83. doi: 10.1016/j.biopha.2012.04.002. Epub 2012 May 10.
22. Kim HS, Kim T, Kim MK, et al. Cyclooxygenase-1 and -2: molecular targets for cervical neoplasia. *J Cancer Prev*. 2013 Jun;18(2):123-34. doi: 10.15430/JCP.2013.18.2.123
23. Tanwar L, Piplani H, Sanyal S. Anti-proliferative and apoptotic effects of etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor, on 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride-induced colon carcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(5):1329-33.
24. Dong X, Hu Y, Jing L, Chen J. Role of phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, calcitonin gene-related peptide and cyclooxygenase-2 in experimental rat models of migraine. *Mol Med Rep*. 2015 Aug;12(2):1803-9. doi: 10.3892/mmr.2015.3616. Epub 2015 Apr 15.
25. Eisenach JC, Curry R, Tong C, et al. Effects of intrathecal ketorolac on human experimental pain. *Anesthesiology*. 2010 May;112(5):1216-24. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d94d8b
26. Jakubowski M, Levy D, Kainz V, et al. Sensitization of central trigeminovascular neurons: blockade by intravenous naproxen infusion. *Neuroscience*. 2007 Aug 24;148(2):573-83. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.04.064. Epub 2007 Jul 25.
27. Martina S, Vesta K, Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Ann Pharmacother*. 2005;39(5):854-62. doi: 10.1345/aph.1E543
28. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. *Clin Ther*. 2004 May;26(5):667-79. doi: 10.1016/S0149-2918(04)90067-7
29. Kwiatkowska B, Majdan M, Mastalerz-Migas A, et al. Status of etoricoxib in the treatment of rheumatic diseases. *Expert panel opinion. Reumatologia*. 2017;55(6):290-7. doi: 10.5114/reum.2017.72626. Epub 2017 Dec 30.
30. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults — an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 28;(9):CD008659. doi: 10.1002/14651858.CD008659.pub3
31. Moore RA, Straube S, Paine J, et al. Minimum efficacy criteria for comparisons between treatments using individual patient meta-analysis of acute pain trials: examples of etoricoxib, paracetamol, ibuprofen, and ibuprofen/paracetamol combinations after third molar extraction. *Pain*. 2011 May;152(5):982-9. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.030
32. Isola G, Matarese G, Alibrandi A, et al. Comparison of effectiveness of etoricoxib and diclofenac on pain and perioperative sequelae after surgical avulsion of mandibular third molars: A randomized, controlled, clinical trial. *Clin J Pain*. 2019 Nov;35(11):908-15. doi: 10.1097/AJP.0000000000000748
33. Zhang S, Zhang Y, Liu P, et al. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016 Jan;35(1):151-8. doi: 10.1007/s10067-015-2991-1. Epub 2015 Jun 24.
34. Lin TM, Chi JE, Chang CC, Kang YN. Do etoricoxib and indometacin have similar effects and safety for gouty arthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res*. 2018 Dec 19;12:83-91. doi: 10.2147/JPR.S186004. eCollection 2019.
35. Bickham K, Kivitz AJ, Mehta A, et al. Evaluation of two doses of etoricoxib, a COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), in the treatment of rheumatoid arthritis in a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Aug 8;17:331. doi: 10.1186/s12891-016-1170-0
36. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1152-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207677. Epub 2015 Aug 6.
37. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2093-105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2
38. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov;28(6):1021-8. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694. Epub 2018 Mar 1.
39. Zacher J, Feldman D, Gerli R, et al. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(8):725-36. doi: 10.1185/030079903125002469
40. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):945-51. doi: 10.1136/ard.2006.059162
41. Давыдов ОС. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования ЦОГ 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):10-6. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-10-16
- [Davydov OS. The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronization. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):10-6. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-10-16 (In Russ.)].
42. Moss P, Benson HAE, Will R, Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(11):1781-91. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009
43. Ramey D, Watson D, Yu C, et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(5):715-22. doi: 10.1185/030079905X43686
44. Hunt R, Harper S, Watson D, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1725-33. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07598.x
45. Watson D, Bolognese J, Yu C, et al. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(12):1899-908. doi: 10.1185/030079904X12681
46. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jan 10;13(1):e0190798. doi: 10.1371/journal.pone.0190798. eCollection 2018.
47. Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Амирджанова ВН. Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов. Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(4):40-5. [Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, Amirdzhanova VN. Endoscopic picture of the upper gastrointestinal tract while taking various non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*.

- 2018;27(4):40-5 (In Russ.)).
48. Curtis S, Ko A, Bolognese J, et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective Inhibitor etoricoxib. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(12):2365-74. doi: 10.1185/030079906X148238
49. Cannon C, Sean P Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2006;368:1771-81. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9
50. Lin H, Cheng T, Wang J, et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(2):144-50. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01468.x
51. Каратеев АЕ. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. Современная ревматология. 2018;12(2): 64-72. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-64-72 [Karateev AE. Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2): 64-72. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-64-72 (In Russ.)].
52. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet.* 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
53. Kristensen LE, Jakobsen AK, Askling J, et al. Safety of Etoricoxib, Celecoxib, and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthritis Patients: A Swedish National Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Aug;67(8): 1137-49. doi: 10.1002/acr.22555
54. Zingler G, Hermann B, Fischer T, Herdegen T. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks. *Exp Rev Clin Pharmacol.* 2016 Sep 8;1-14.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

3.02.2020/24.02.2020/28.02.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «КРКА». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

This article has been supported by KRKA. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

XXVII Конгресс Международного общества по тромбозу и гемостазу

Середавкина Н.В.

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

В статье представлена информация о XXVII Конгрессе Международного общества по тромбозам и гемостазу, состоявшемся в июле 2019 г. в Мельбурне (Австралия). Это ведущий в мире форум по тромбозу и гемостазу, а также по причинам кровотечений и их клиническим проявлениям. Он объединяет всех специалистов, которые по роду своей деятельности имеют отношение к этой проблеме.

Ключевые слова: XXVII Конгресс Международного общества по тромбозу и гемостазу.

Контакты: Наталья Валерьевна Середавкина; n_seredavkina@mail.ru

Для ссылки: Середавкина НВ. XXVII Конгресс Международного общества по тромбозу и гемостазу. Современная ревматология. 2020;14(1):118–124. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-118-124

27th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis Seredavkina N.V.

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

The paper presents information on the 27th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, which was held in Melbourne (Australia) in July 2019. This congress is the world's leading forum on thrombosis and hemostasis, as well as on the causes of bleeding and their clinical manifestations. It unites all specialists who are relevant to this problem.

Keywords: 27th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis

Contact: Natalia Valerievna Seredavkina; n_seredavkina@mail.ru

For reference: Seredavkina NV. 27th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2020;14(1):118–124 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-118-124

В июле 2019 г. в городе Мельбурн, Австралия, состоялся XXVII Конгресс Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Hemostasis Congress, далее – Конгресс ISTH). Это ведущий форум, посвященный тромбозу и гемостазу, а также причинам кровотечений и их клиническим проявлениям, объединяющий всех специалистов, которые по роду своей деятельности имеют отношение к данной проблеме. Его история ведется с 1969 г., когда группа в составе 175 ученых-врачей положила начало организации, которая в настоящее время насчитывает более 5 тыс. членов из 102 стран мира. Впервые за свое существование Конгресс ISTH проводился в Австралии и впервые в новом формате – в сотрудничестве с Комитетом по науке и стандартизации Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH Scientific and Standardization Committee), как полностью интегрированный ультрасовременный форум, который является воплощением девиза ISTH 2019: «Изучение. Открытие. Исходы» [1].

Ведущие мировые эксперты по тромбозу, гемостазу и сосудистой биологии собрались вместе, чтобы представить новейшие достижения, результаты научных исследований и обсудить последние предложения, направленные на улучшение качества лечения пациента. Через обширную сеть образовательных сессий, постерных докладов и устных сообщений, современных лекций и медицинских промыш-

ленных выставок Конгресс ISTH проводит важное научное обсуждение, формирует предпочтения в диагностике и лечении нарушений свертывающей системы крови, а также фокусирует внимание на сложных в отношении как диагностики, так и патогенеза, неясных состояниях, относящихся к системе свертывания крови, способствует развитию молодых специалистов в этой области, обучению врачей и ученых, работающих в системе здравоохранения, в какой бы стране они ни жили, формируя «общий» медицинский «коммуникативный язык» и подход к фундаментальной и клинической науке по всему миру [2].

Все устные доклады, постерные презентации и абстракты были разделены на следующие категории: 1) артериальный тромбоэмболизм; 2) коагуляция и антикоагуляция; 3) малоинвазивные диагностические тесты и ОМИКс-технологии (собирательное название для ряда современных технологий, применяемых в молекулярной биологии и основанных на достижениях геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики); 4) фибринолиз и протеолиз; 5) гемофилия и кровотечения (включая гемотрансфузии); 6) иммуноопосредованные тромбозы и сосудистая биология; 7) тромбозы в практике среднего медицинского персонала и педиатрии; 8) нарушения функции тромбоцитов, связь тромбоцитов и мегакариоцитов с патологией свертывания крови; 9) женское здоровье и взаимосвязь с проблемами нарушения гемостаза.

Были представлены результаты нескольких работ, затрагивающих проблемы диагностики и лечения антифосфолипидного синдрома (АФС).

Группа ученых под руководством профессора S. Zuily (Франция) доложила о значении тромбоцитопении при АФС [3]. В их исследование были включены 190 пациентов: 85 — с изолированным АФС, 48 — с вторичным АФС на фоне системной красной волчанки (СКВ), 52 позитивных по антифосфолипидным антителам (аФЛ) пациента без ревматических заболеваний и 5 больных СПИДом с аФЛ. Тромбоцитопения была зарегистрирована у 51 из 190 больных (27%) и ассоциировалась с такими проявлениями, как СКВ, наличие волчаночного антикоагулянта (ВА), позитивность по всем трем типам аФЛ (тройная позитивность), микроангиопатический АФС, АФС-нефропатия, Кумбс-позитивная гемолитическая анемия, наличие антител к домену 1 бета-2-гликопротеина 1 (aD1). Авторы подчеркнули, что тромбоцитопения в сочетании с высокой артериальной гипертензией являлась фактором риска такого осложнения, как тромбоз, либо потери беременности, либо смертельного исхода у больных АФС.

Принято считать, что наличие аФЛ класса IgM связано либо с инфекцией, либо с неопластическими заболеваниями и требует проведения онкопоиска и поиска хронических инфекций. По данным T. Sato и соавт. [4], длительно сохраняющиеся высоко позитивные уровни IgM-антител к кардиолипину (аКЛ), IgM-антител к бета-2-гликопротеину 1 (aB2ГП1) или IgM-антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (aПс/Пт), наряду с тройной позитивностью по аФЛ, ассоциируются с высоким риском тромбоза у больных изолированным АФС.

N. Ohnishi и соавт. [5] представили новый биологический маркер — комплекс протромбин / главный комплекс гистосовместимости II типа — как новую иммунную цель для присоединения аФЛ (в частности, aПс/Пт) на поверхности прокоагулянтных моноцитов, участвующих в патогенезе АФС.

V. Dufrost (Франция) осветила вопросы применения прямых пероральных антикоагулянтов (ППАК) при АФС [6]. Первое описание случая назначения дабигатрана и ривароксана трем больным АФС было опубликовано J.K. Schaefer и соавт. в августе 2014 г.

Далее последовательность изучения эффективности ППАК при АФС включала следующие этапы:

- исследование RAPS (H. Cohen и соавт. «Ривароксан в сравнении с варфарином в терапии АФС с СКВ и без нее», сентябрь 2016 г.);

- метаанализ №1 (V. Dufrost и соавт., декабрь 2016 г.). *Первоначальные результаты были не обнадеживающими: риск тромбоза на фоне лечения ривароксаном оказался в 7 раз выше, чем при использовании варфарина;*

- модифицированное исследование ASTRO-APS (S.C. Wolter и соавт. «Апиксан во вторичной профилактики тромбозов у больных АФС», январь 2018 г.);

- исследование TRAPS (V. Pengo и соавт. «Сравнительная оценка эффективности и безопасности ривароксана и варфарина у больных АФС высокого риска», сентябрь 2018 г.);

- метаанализ №2 (V. Dufrost и соавт., 2019) [6].

Данная работа включала анализ 53 публикаций (5 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований,

16 описаний серий случаев, 24 описания случаев и 9 абстрактов). Всего в них было включено 522 пациента с АФС (в 42% случаев он сочетался с СКВ), с венозными (у 90%) и артериальными (у 25%) тромбозами в анамнезе. У 40% больных выявлена тройная позитивность по аФЛ. Ривароксан получали 70% больных, дабигатран — 29%, апиксан — 3%. Несмотря на терапию, в процессе лечения у 522 больных зарегистрировано 86 (16%) случаев рецидива тромбоза. Рецидивы тромбозов ассоциировались с высоким уровнем аФЛ, тройной позитивностью, большой длительностью болезни, артериальными тромбозами и тромбозами микроциркуляторного русла. Результаты метаанализа позволили прийти к выводу, что у пациентов с АФС группы высокого риска (перенесших артериальный тромбоз и/или имеющих микроангиопатический вариант АФС, с тройной позитивностью по аФЛ) на фоне терапии ППАК риск рецидива тромбоза в 3 раза выше, чем при использовании варфарина. Европейское агентство лекарственных средств выразило некоторые опасения по поводу использования ППАК у больных АФС, в основном с тройной позитивностью по аФЛ. Исследователи представили проект Международного регистра получающих ППАК больных АФС. Данное исследование было одобрено на Европейском форуме по антифосфолипидным антителам. Главные задачи работы регистра — мониторинг эффективности и безопасности ППАК при АФС и поиск терапевтического окна для ППАК у больных АФС.

D. Yin и соавт. (Нидерланды) [7] доложила о результатах многоцентрового исследования диагностического и клинического значения aD1 у больных АФС. Основным кофактором для аФЛ является В2ГП1, который состоит из 5 доменов. В2ГП1 может присоединяться к негативно заряженным фосфолипидам на поверхности клетки посредством домена 5, при этом нативная закрытая форма В2ГП1 может перейти в открытую J-образную форму, экспонируя специфический эпитоп на домене 1. Распознавание аФЛ данного эпитопа на домене 1 является патогенетическим звеном каскада АФС, что было подтверждено *in vitro* и *in vivo* (мышинные модели) и в клинических исследованиях. Распознавание аФЛ других доменов В2ГП1 не имело значения в отношении развития тромбоза. В исследование были включены 1005 больных из 8 европейских центров. Результаты показали, что выявление aD1 ассоциируется с более высоким риском развития клинических проявлений АФС. Более высокое отношение шансов у позитивных по aD1 пациентов с тройной позитивностью по аФЛ по сравнению с теми, кто имел только тройную позитивность, продемонстрировало, что определение IgG-aD1 можно использовать как один из факторов, позволяющих идентифицировать пациентов группы высокого риска.

Профессор S. Zuily (Франция) [8] представил пленарную лекцию об ассоциации аФЛ с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) во время беременности и послеродового периода. ДВС-синдром — редкое осложнение беременности, встречается с частотой три случая на 1000–10 000 беременных женщин. Его наиболее частыми причинами являются печеночная недостаточность, травма, онкологическое заболевание, сепсис, панкреатит, отравление или токсическое воздействие, острое кровотечение в родах, отслойка плаценты, преэклампсия/эклампсия/HELLP-синдром, длительное нахождение мертвого плода в утробе матери, септический аборт / внут-

Таблица 1. Дифференциально-диагностическое значение тромбоцитопении в различных клинических ситуациях
Table 1. Differential diagnostic value of thrombocytopenia in various clinical situations

Возможные причины тромбоцитопении	Факторы риска	Локализация тромбоза	Уровень фибриногена	Гемолитическая анемия	Шистоциты	Тромбоцитопения	Антитела
КАФС	АФС, СКВ	Мелкие/крупные сосуды	N/↑	±	±	+	аФЛ
HELLP-синдром	Беременность	Мелкие сосуды	N/↑	+	±	++	—
Преэклампсия/эклампсия	«	«	N/↑	+	±	++	—
ДВС-синдром	Множественные	«	N/↓	±	±	++	—
ТТП, ГУС	Онкология, сепсис	«	N/↑	+	++	++	Анти-ADAMATS-13
ГИТ	Гепарин	Мелкие/крупные сосуды	N	—	±	++	Антитела к фактору IV
ИТП	СКВ, вирусы	Нет (кровотечение)	N	±	—	++	Антинуклеарный фактор и др. (СКВ)
Гестационная	III триместр	Нет	N	—	—	+	—
Индукцированная терапией	Лекарственные препараты	Нет	N	—	—	+	—

Примечание. КАФС — катастрофический АФС; HELLP-синдром — синдром, включающий повышение уровня печеночных ферментов, гемолиз, тромбоцитопению; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ГУС — гемолитико-уремический синдром; ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения; ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; N — нормальный, «↑» — высокий, «↓» — не встречается, «±» — встречается редко, «++» — встречается часто, «+++» — встречается очень часто.

Note. CAFS — catastrophic antiphospholipid syndrome; HELLP syndrome — hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets; TTP — thrombotic thrombocytopenic purpura; HUS — hemolytic-uremic syndrome; HIT — heparin-induced thrombocytopenia; ITP — idiopathic thrombocytopenic purpura; N — normal, «↑» — high, «↓» — does not occur, «±» — occurs rarely, «++» — commonly, «+++» — very commonly.

риматочная инфекция, эмболия околоплодными водами / острая жировая дистрофия печени. Отслойка плаценты, преэклампсия/эклампсия/HELLP-синдром, мертворождение / длительное нахождение мертвого плода в утробе матери — те ситуации, когда АФС и ДВС-синдром могут сочетаться.

Особое значение при беременности может играть тромбоцитопения. Дифференциальная диагностика причин тромбоцитопении представлена в табл. 1.

При выявлении тромбоцитопении у беременных предложен следующий алгоритм действий:

1) при наличии клинической картины ДВС (гипотензии, диффузной кровоточивости, кровоизлияний, олигурии) и подтвержденном АФС: экстренное родоразрешение + трехкомпонентная схема терапии: гепарины, глюкокортикоиды, внутривенный человеческий иммуноглобулин;

2) при наличии клинической картины ДВС, но отсутствии АФС:

- экстренное родоразрешение,
- инфузии компонентов крови в соответствии с протоколом,
- терапия сопутствующих состояний и возможных причин,
- повторить исследование показателей крови,
- мультидисциплинарный подход;

3) при отсутствии клинических проявлений ДВС, если тромбоцитопения изолированная в отсутствие любых других патологических симптомов, исключить другие причины;

4) при отсутствии клинических проявлений ДВС:

- клиническое и лабораторное обследование,
- оценить возможность обследования и ведения пациентки по месту жительства,
- заполнить шкалу ISTH для оценки риска ДВС,
- при низком риске ДВС продолжить амбулаторное наблюдение,
- при высоком риске ДВС рассмотреть случай на мультидисциплинарном консилиуме, обсудить раннее назначение компонентов крови и поддерживающих мер, продолжить наблюдение.

Таким образом, КАФС и ДВС-синдром могут иметь сходные клинические проявления, при наличии тромбоцитопении риск развития ДВС-синдрома резко возрастает. Беременные с ДВС и клиническими проявлениями АФС обязательно должны быть обследованы на наличие аФЛ, при позитивном результате необходимо немедленно начать специфическое лечение.

Международная научно-исследовательская биофармацевтическая компания Takeda спонсировала симпозиум «Роль системы протеина С в нарушениях системы гемостаза и ее вклад в терапию неотложных состояний» [9–11]. Наследственный дефицит протеина С может проявляться следующими состояниями: тяжелый дефицит протеина С в 1–5% случаев вызывает неонатальную фульминантную пурпуру, умеренный дефицит (гетерозиготная мутация в гене *PROC*) примерно в 50% случаев сопровождается 5–10-кратным повышением риска венозных и артериальных тромбозов. Уровень активности протеина С зависит от воз-

Таблица 2. Факторы, влияющие на результат определения уровня протеина С
Table 2. Factors influencing protein C levels

Влияющая субстанция/состояние	Антигенный анализ	Коагулометрический анализ	Хромогенный анализ
Нефракционированный гепарин	—	↑	—
Низкомолекулярные гепарины	—	—	—
Варфарин или дефицит витамина К	— или ↓	↓↓	↓
Прямые ингибиторы тромбина	—	↑	—
Прямые ингибиторы Ха	—	↑	—
↑ активности фактора VIII	—	↓↓	—
Присутствие ВА	—	↑ или ↓↓	—
Мутация Лейдена	—	↓	—

Примечание. «—» — нет влияния; «↑» — повышает результат теста; «↓» — снижает результат теста.

Note. «—» — no effect; «↑» — increases the test result; «↓» — reduces the test result.

раста: у здоровых новорожденных он составляет 25–40 МЕ/дл, в возрасте 6 мес — увеличивается до 60 МЕ/дл и к пубертатному периоду достигает «взрослых» значений 65–135 МЕ/дл. Выделяют два типа наследственного дефицита протеина С: тип I (75–80% случаев; количественный — снижение уровня и активности протеина С) и тип II (качественный — снижение активности протеина С при нормальном содержании антигена протеина С). Второй тип разделяют на два подтипа: дефицит протеина С IIa (24,5%) характеризуется дефектом в структуре сайта активации или активного сайта, дефицит протеина С IIb (0,5–1,0%) характеризуется нарушениями в структуре самого субстрата протеина С, его поверхности или связи с кофактором. Для диагностики дефицита протеина С существует три метода: хромогенный анализ активности (выявляет типы I и IIa), коагулометрический анализ активности (типы I, IIa и IIb) и антигенный анализ (тип I). Для подтверждения выявленного дефицита необходимо повторить исследование через 4–8 нед. На результаты определения протеина С могут оказывать влияние различные факторы, представленные в табл. 2.

Основные компоненты тактики лечения включают заместительную терапию протеином С, реже назначается антикоагулянтная терапия как дополнительный или самостоятельный метод терапии. Долгосрочная заместительная терапия протеином С эффективна и не сопровождается кровотечениями и другими неблагоприятными реакциями (НР), однако ее стоимость предельно высока. Начальная доза концентрата протеина С составляет 100 Ед/сут, при стабилизации состояния можно снизить количество инфузий с 1 раза в сутки до 2 раз в неделю, но оптимальная доза и кратность введения не установлены. Подкожно вводить препарат нельзя, также в связи с высоким риском тромбоза и сепсиса запрещен центральный венозный доступ. Для контроля эффективности лечения исследуют Д-димер, а также активность протеина С (ее целевой уровень составляет >25 Ед/мл для хромогенного анализа, 0,05–0,1 Ед/мл для коагулометрического метода).

Антикоагулянтная терапия дефицита протеина С имеет свои особенности: препаратом выбора является варфарин (который, в свою очередь, может снижать уровень протеина С), реже применяются низкомолекулярные гепарины (НМГ), описаны единичные случаи назначения

ППАК у подростков. Необходимо достигнуть выраженной гипокоагуляции, поэтому лечение проводят под тщательным контролем.

Радикальным методом лечения дефицита протеина С является трансплантация печени, которая, в свою очередь, имеет ряд недостатков и осложнений. Неспецифическим методом лечения дефицита протеина С до постановки точного диагноза у новорожденных могут служить инфузии свежемороженой донорской плазмы, но необходимо учитывать возможность гипертонии. В связи с этим выбор оптимального метода лечения должен осуществляться с учетом экономических возможностей, а также возможностей местной системы здравоохранения.

D.M. Siegal и соавт. (Канада) [12] доложили о создании PAUSE ER (Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation — Emergency Registry) — регистра пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, которым было выполнено экстренное хирургическое вмешательство. Потребность в такой базе данных обусловлена необходимостью проведения urgentных хирургических мероприятий у 3–5% больных, которые по разным причинам длительно получают пероральные антикоагулянты, недостаточным количеством информации о периоперативной тактике ведения и исходах у таких пациентов, а также тем, что большинство имеющихся данных получено на фоне терапии антагонистами витамина К (табл. 3).

Проспективное когортное исследование инициировано на базе Гамильтонского центрального госпиталя (Онтарио, Канада). Авторы поставили перед собой следующие задачи:

- 1) определить частоту НР (тромбоз, кровотечение, смертельный исход);
- 2) оценить и сравнить факторы риска НР;
- 3) описать и сравнить стратегию назначения антидотов антикоагулянтов и использование ресурсов здравоохранения.

Планируется включить в исследование 200 больных, получающих варфарин, и 200 пациентов, получающих ППАК; набор данных будет завершен в середине 2021 г. Дизайн исследования предусматривает анкетирование по телефону в течение 30 дней после операции. В качестве основных показателей эффективности выбраны случаи артериальных или венозных тромбозов, кровотечений или смерть пациента в течение 30 дней после вмешательства, в качестве

ве дополнительных — применение гемостатических агентов, специфических антидотов, продуктов крови.

Ведению пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) посвящено исследование S. Hendriks и соавт. (Нидерланды) [13], которые разрабатывают алгоритм выбора пациентов для амбулаторного лечения ТЭЛА. В соответствии с целью поставлены задачи: оценить возможность и частоту, преимущества и недостатки ведения больных с ТЭЛА амбулаторно, показания для госпитализации, а также определить сроки госпитализации, число рецидивов ТЭЛА, причины смерти, в том числе вследствие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и/или массивного кровотечения в течение 3 мес. В исследование включено 444 пациента с доказанной ТЭЛА до назначения антикоагулянтов, 191 из них наблюдался амбулаторно и 253 — в стационаре. Для оценки возможности амбулаторного ведения больного с ТЭЛА был использован специальный опросник для врачей, состоящий из 11 пунктов, ответ «да» на любой из вопросов был показанием для госпитализации пациента (табл. 4).

Госпитализированные больные были старше амбулаторных (средний возраст — 62 года и 56 лет соответствен-

Таблица 3. Частота осложнений в периоперационном периоде в зависимости от типа оперативного вмешательства (неотложное или плановое) на фоне введения или без использования антикоагулянтов, %

Table 3. The frequency of postoperative complications according to the type (emergency or elective) of surgical intervention with or without the use of anticoagulants, %

Осложнения	Хирургическое вмешательство		плановое
	антагонисты витамина К	ургентное ППАК	
Тромбоэмболизм	10	7	0,5–1
Крупное кровотечение	23	18	1–3
Смертельные исходы	3	1	<0,5

но), у них чаще встречались хроническая болезнь почек (12 и 22%) и сердечная недостаточность (1 и 3,3% соответственно). Показанием для госпитализации были: необходимость тромболитика (1%), активное кровотечение (4%), необходимость оксигенотерапии >24 ч (32%), необходимость в парентеральном обезболивании >24 ч (8%), социальные показания (41%), хроническая почечная недостаточность (2%), рецидив тромбоза на фоне антикоагулянтной терапии (1%). В течение 3 мес наблюдения у 3,7% амбулаторных пациентов с ТЭЛА отмечались неблагоприятные исходы: у двух из них произошел рецидив ВТЭО, у трех — крупное кровотечение, два пациента умерли. Медиана длительности госпитализации составила 3 [2; 5] сут.

Таблица 4. Критерии отбора больных для лечения ТЭЛА в амбулаторных условиях («критерии Гестии»*) [14]

Table 4. Criteria for selecting patients for the treatment of pulmonary embolism in an outpatient setting (Hestia criteria*) [14]

№	Вопрос	Ответ
1	Является ли больной гемодинамически нестабильным? ¹	Да/Нет
2	Есть ли необходимость проведения тромболитика или эмболектomie?	Да/Нет
3	Имеется ли активное кровотечение или высокий риск кровотечения? ²	Да/Нет
4	Показана ли оксигенотерапия >24 ч для достижения сатурации 90%	Да/Нет
5	Верифицирован ли диагноз ТЭЛА уже на фоне проводимой антикоагулянтной терапии?	Да/Нет
6	Выявлен ли выраженный болевой синдром, требующий >24 ч парентерального введения обезболивающих препаратов?	
7	Присутствуют ли медицинские или социальные причины для лечения в стационаре >24 ч [инфекции, онкологические заболевания, отсутствие системы обеспечения и поддержки (одинокие пенсионеры)]?	Да/Нет
8	Снижен ли клиренс креатинина <30 мл/мин? ³	Да/Нет
9	Имеется ли выраженная печеночная недостаточность? ⁴	Да/Нет
10	Беременна ли больная?	Да/Нет
11	Есть ли анамнестические указания на документально подтвержденный эпизод гепарин-индуцированной тромбоцитопении?	Да/Нет

Примечания. *Гестия — богиня домашнего очага в древнегреческой мифологии. ¹ на усмотрение врача, в том числе систолическое артериальное давление (САД) <100 мм рт. ст., пульс >100 ударов в минуту в покое, другие симптомы, требующие пребывания в отделении интенсивной терапии; ² желудочно-кишечное кровотечение в течение последних 14 дней, геморрагический инсульт в течение последних 4 нед, оперативное вмешательство в течение последних 2 нед, другие геморрагические нарушения или тромбоцитопения <75·10⁹/л, неконтролируемая артериальная гипертензия (САД >180 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление >110 мм рт. ст.); ³ расчетный клиренс креатинина по формуле Коккрафта—Голта; ⁴ на усмотрение врача.

Note. *Hestia is the goddess of the hearth in ancient Greek mythology. ¹ criteria at the physician's discretion, including systolic blood pressure (SBP) <100 mm Hg; resting heart rate, >100 beats per minute; other symptoms requiring a stay in the intensive care unit; ² gastrointestinal bleeding in the past 14 days, hemorrhagic stroke in the past 4 weeks; surgery in the past 2 weeks, other hemorrhagic disorders or thrombocytopenia <75·10⁹/l, uncontrolled high blood pressure (SBP >180 mm Hg or diastolic blood pressure >110 mm Hg); ³ estimated creatinine clearance according to the Cockcroft-Gault formula; ⁴ at the physician's discretion.

Исходы в стационаре пока не анализировались и не представлены, исследование продолжается.

Авторы сделали вывод, что из-за низкой частоты НР «домашнее лечение» предпочтительно и безопасно у отдельных пациентов с ТЭЛА. И хотя в Европе большинство больных ТЭЛА подлежат госпитализации почти на 2 нед, использование ППАК может привести к дальнейшему сокращению продолжительности госпитализации и увеличению числа пациентов, выписанных в течение 24 или 48 ч с момента постановки диагноза. Ожидается, что результаты текущего исследования будут способствовать созданию рекомендаций по амбулаторному ведению пациентов с острой ТЭЛА.

Доклад профессора М. Rodger (Канада) [15] был посвящен тактике врача при рецидивах тромбозов на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. Диагностика и лечение рецидивирующих тромбозов у таких пациентов включают три этапа: доказательство рецидива ВТЭО, уточнение причин и смена/усиление терапии. К редким (<2% случаев) причинам рецидивов ВТЭО относятся некомплаентность больного, злокачественные новообразования, АФС и тромбофилии, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, миелопролиферативные заболевания и др.

Пациент может не признаться, что отменил терапию. К косвенным лабораторным свидетельствам некомплаентности пациента относятся: 1) нормальный уровень анти-Ха-активности плазмы, если пациент получает ривароксабан, апиксабан, эдоксабан; 2) нормальное тромбиновое время, если пациент получает дабигатран; 3) международное нормализованное отношение (МНО) <1,5, если больной принимает варфарин. При подтверждении некомплаентности следует решить только организационные вопросы (носить таблетки с собой, напоминания в смартфоне, помощь родственников и друзей, социальные службы), в этом случае усиления и смены терапии не требуется. Нужно возобновить первую линию терапии: НМГ→антагонисты витамина К, НМГ→эдоксабан, ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки, затем 20 мг 1 раз в сутки или апиксабан 10 мг 2 раза в сутки, затем 5 мг 2 раза в сутки.

У больных со злокачественными новообразованиями в 3–4 раза чаще встречается неэффективность антикоагулянтной терапии, у 5–15% больных в течение 6 мес, несмотря на лечение, развивается рецидив тромбоза. У больных с повторными неспровоцированными тромбозами на фоне лечения в 38% случаев (95% доверительный интервал 19,7–59,2%; $p < 0,05$) выявлено онкологическое заболевание. Поэтому при неэффективности адекватной антикоагулянтной терапии показано проведение онкопоиска.

Больные АФС входят в группу крайне высокого риска рецидива тромбоза. Недавние результаты исследований показали неэффективность ривароксана при АФС. При доказанном АФС предпочтительно назначение варфарина с поддержанием высокого уровня гипокоагуляции (МНО 2,5–3,5).

При назначении НМГ показан контроль уровня тромбоцитов (своевременная диагностика гепарин-индуцированной тромбоцитопении).

Наличие у пациента цитопении и признаков гемолиза (ретикулоцитоз и повышение уровня лактатдегидрогеназы) является показанием для проведения проточной цито-

метрии (выявление клеток с дефицитом GPI-связанных белков с целью диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии).

При выявлении «цитозов» (высокое содержание эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофильный лейкоцитоз) больному показана консультация гематолога.

При верификации какого-либо из вышеуказанных заболеваний в качестве причины тромбоза назначают соответствующее лечение. При отсутствии явной причины и неэффективности антагонистов витамина К и ППАК целесообразно назначение НМГ для постоянного приема на срок минимум 4 нед. При неэффективности стандартных доз НМГ их необходимо увеличить до 120–125% под контролем анти-Ха-активности плазмы.

Российские ученые также внесли свой вклад в работу Конгресса ISTH.

Л.Р. Горбачева (Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова) в своем докладе «Новый пептид – агонист протеаз-активируемого рецептора 1 демонстрирует нейропротективный эффект при фототромбоз-индуцированном поражении мозга у мышей» представила экспериментальные данные и новую молекулу для разработки потенциального препарата, который в дальнейшем может быть использован в терапии ишемического инсульта [16].

По данным Е.С. Ястребовой и соавт. (Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук), проточная цитометрия в режиме сцинтиграфии обеспечивает одномоментное достоверное измерение формы, размера и рефракционного индекса для каждого эритроцита, характеризуя клетку по 48 параметрам: концентрация и содержание веществ (9), морфология (26), возраст (5) и функциональные способности (8). Результаты обследования пациентов с атеросклерозом показали, что у больных со стабильной атеромой отмечалось повышенное соотношение «эффективные» анионообменники / эритроциты по сравнению с больными с нестабильной атеромой [17].

Физические модели тока крови были представлены в докладах М.А. Пантелеева (Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова) «Гемодинамика: скорость касательного напряжения стенки / характеристики тока крови в сосудах человека и мыши» и А.М. Шибеко (Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук) «Резистентность фибринового сгустка к тромболитической терапии зависит от тока крови через коллатеральные сосуды, проницаемости сгустка и уровня ингибитора активатора плазминогена 1» [18, 19].

В исследовании М.А. Сатыбалдыевой и соавт. [20] была проведена сравнительная оценка эффективности и переносимости терапии дабигатраном и варфарином у больных АФС с высоким риском рецидивов тромбозов. Пациенты были разделены на три группы: в первой проводилось проспективное наблюдение 53 больных, получавших дабигатран, во второй – ретроспективный анализ применения варфарина ($n=56$) и в третьей – проспективное наблюдение 31 пациента на фоне лечения варфарином. Результаты показали, что наиболее частыми нарушениями были тромбоз глубоких вен голеней и ишемический инсульт. На фоне лечения дабигатраном их частота составляла 9,4 и

13,2%, а при использовании варфарина — 8 и 4,6% соответственно. Осложнения в виде кровотечения были зарегистрированы у 9% больных, получавших дабигатран, и у 46% — в группе варфарина. На фоне терапии дабигатраном тром-

бозы ассоциировались с наличием ожирения (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), ливедо, полиморфизмом гена тромбоцитарного рецептора гликопротеина IIIa и Ia и перенесенными ранее тромбозами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Medcalf R. Message from the ISTH 2019 Congress President. ISTH 2019 Final program. 2019. P. 4-5.
2. McIntock C. Message from the ISTH President. ISTH 2019 Final program. 2019. P. 6-7.
3. Moulinet T, Dufrost V, Clerc-Urmes I, et al. Predictive value of thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 23.4. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!*menu=6*browseby=3*sortby=2*media=1*ce_id=1497
4. Sato T, Amengual O, Fujieda Y, et al. IgM antiphospholipid antibodies: long term follow-up ant thrombotic risk. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 23.3. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!*menu=6*browseby=3*sortby=2*media=1*ce_id=1497
5. Ohnishi N, Fujieda Y, Kono M, et al. The prothrombin/MHC class II complex on procoagulant cells as the novel immune target for pathogenic antiphospholipid syndrome. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 23.5. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!*menu=6*browseby=3*sortby=2*media=1*ce_id=1497
6. Dufrost V, Reshetnyak T, Satybaldeyeva M, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 23.1. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!*menu=6*browseby=3*sortby=2*media=1*ce_id=1497
7. Yin D, Chayoua W, De Laat B, et al. Detection of anti-domain I antibodies enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: results of a multicenter study. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 23.2. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!*menu=6*browseby=3*sortby=2*media=1*ce_id=1497
8. Zuily S. What is the association between antiphospholipid antibodies and disseminated intravascular coagulation during pregnancy or postpartum period? Proceedings of the ISTH 2019 Congress. 2019; July 6-10; Melbourne, Australia.
9. Griffin J. The multiple function of protein C and its potential as a therapeutic target. Proceedings of the ISTH 2019 Congress. 2019; July 6-10; Melbourne, Australia.
10. Brandao L. Clinical presentation and diagnosis of protein C deficiency. Proceedings of the ISTH 2019 Congress. 2019; July 6-10; Melbourne, Australia.
11. Monagle P. Acute- and long-term management of protein C deficiency. Proceedings of the ISTH 2019 Congress. 2019; July 6-10; Melbourne, Australia.
12. Siegal DM. Timing and management of patients needing organ and emergent procedures: PAUSE ER Study. Proceedings of the ISTH 2019 Congress. 2019; July 6-10; Melbourne, Australia.
13. Hendriks SV, Bavalia R, Van Bommel T, et al. Current practice patterns of outpatient management of acute pulmonary embolism: a post-hoc analysis of the year study. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 14.1. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!*menu=6*browseby=3*sortby=2*media=1*ce_id=1497
14. Van der Wall SJ, Hendriks SV, Huisman MV, Klok FA. Home treatment of acute pulmonary embolism: state of the art in 2018. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(5):425-31. doi: 10.1097/MCP.0000000000000512
15. Rodger M. Recurrent VTE on anticoagulant therapy: what next? Proceedings of the ISTH 2019 Congress. 2019; July 6-10; Melbourne, Australia.
16. Galkov M, Sidorova M, Kiseleva E, Gorbacheva L. New peptide — agonist of PAR1 demonstrates neuroprotective effect at the photothrombosis — induced damage of mouse brain. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 02.5. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!*menu=6*browseby=3*sortby=2*media=1*ce_id=1497
17. Iastrebova E, Konokhova A, Strokotov D, Maltsev V. Role of erythrocyte gas transport function in the destabilization of atherosclerotic plaque. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 12.4. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!*menu=6*browseby=3*sortby=2*media=1*ce_id=1497
18. Pantelev M. Hemodynamics: wall shear rate/blood flow values in human and mouse vessels. Proceedings of the ISTH 2019 Congress. 2019; July 6-10; Melbourne, Australia.
19. Shibeko AM, Chopard B, Hoekstra AG, Pantelev MA. Fibrin clot resistance to thrombolytic therapy is controlled by bypassing flow through collateral vessels, clot permeability and PAI-1 level. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 17.4. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!*menu=6*browseby=3*sortby=2*media=1*ce_id=1497
20. Satybaldeyeva MA, Seredavkina NV, Nasonov EL, et al. Dabigatran for failed warfarin treatment in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. ISTH 2019 Final program. 2019; PB 1097. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!*menu=6*browseby=3*sortby=2*media=1*ce_id=1497

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.09.2019/15.11.2019/28.01.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Середавкина Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-5781-2964>

Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г., Москва)

Авдеев С.Н.¹, Ананьева Л.П.², Жилиев Е.В.³, Зонова Е.В.⁴, Клименко А.А.⁵,
Конева О.А.², Лила А.М.^{2,3}, Першина Е.С.⁶, Стремоухов А.А.³, Терпигорев С.А.⁷,
Тюрин И.Е.⁴, Шостак Н.А.⁵

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁶ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ⁷факультет усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
¹119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А;
³125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52;
⁵117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁶119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, 8;
⁷129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

В заключении Совета экспертов представлены результаты обсуждения вопросов диагностики и терапии интерстициальных заболеваний легких при системной склеродермии. Причиной данного обсуждения послужило появление новых данных о применении препарата нинтеданиб у этой категории пациентов.

Для ссылки: Авдеев СН, Ананьева ЛП, Жилиев ЕВ и др. Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г., Москва). Современная ревматология. 2020;14(1):125–128. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-125-128

The resolution of the Expert Council on Interstitial Lung Diseases in Systemic Scleroderma (Moscow, October 14, 2019)

Avdeev S.N.¹, Ananyeva L.P.², Zhilyaev E.V.³, Zonova E.V.⁴, Klimenko A.A.⁵,
Koneva O.A.², Lila A.M.^{2,3}, Pershina E.S.⁶, Stremoukhov A.A.³, Terpigorev S.A.⁷,
Tyurin I.E.⁴, Shostak N.A.⁵

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁶N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁷Faculty for Postgraduate Training of Physicians, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091, Russia;
⁵1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ⁶8, Leninsky Prospect, Moscow 119049, Russia;
⁷61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110, Russia

The conclusion of the Expert Council presents the results of discussing the diagnosis and therapy of interstitial lung diseases in systemic scleroderma. The reason for this discussion was the emergence of new data on the use of nintedanib in this category of patients.

For reference: Avdeev SN, Ananyeva LP, Zhilyaev EV, et al. The resolution of the Expert Council on Interstitial Lung Diseases in Systemic Scleroderma (Moscow, October 14, 2019). Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2020;14(1):125–128. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-125-128

Системная склеродермия (ССД) — редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся дисрегуляцией иммунной системы, микрососудистыми повреждениями и фиброзом кожи и внутренних органов [1]. Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — часто встречающееся проявление ССД [2, 3]. Они существенно ухудшают качество жизни и прогноз заболевания и при прогрессировании становятся дополнительным бременем как для пациентов, так и для системы здравоохранения в целом [4, 5]. В настоящее время ИЗЛ являются одной из ведущих причин смерти, связанных с ССД [6].

Выявление поражения легких при ССД требует тщательного обследования, включающего оценку клинических проявлений, выполнение функциональных легочных тестов (ФЛТ), в том числе определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), диффузионной способности легких (ДСЛ), а также компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения (КТВР). Крайне редко, особенно в последние годы, прибегают к биопсии легких с морфологическим исследованием биоптатов. Как правило, при ССД имеет место ИЗЛ в виде неспецифической интерстициальной пневмонии по морфологической классификации с соответствующим рентгенологическим паттерном. Ретикулярные изменения у большинства пациентов обусловлены утолщением внутريدолькового легочного интерстиция с развитием фиброзных изменений.

Пациентом с ССД показано выполнение ФЛТ (минимально это определение ФЖЕЛ и ДСЛ) и КТВР как на момент постановки диагноза, так и при динамическом наблюдении. Рекомендуемая кратность проведения для ФЛТ — не реже 1 раза в год, КТВР — 1 раз в 2 года при условии, что пациент находится в клинически стабильном состоянии. При появлении клинических признаков прогрессирования ССД, наличии факторов неблагоприятного прогноза или при проведении активной терапии повторные ФЛТ показано осуществлять каждые 3–6 мес. Повторение КТВР рекомендуется при явном клиническом ухудшении и/или клинически значимом снижении показателей ФЛТ.

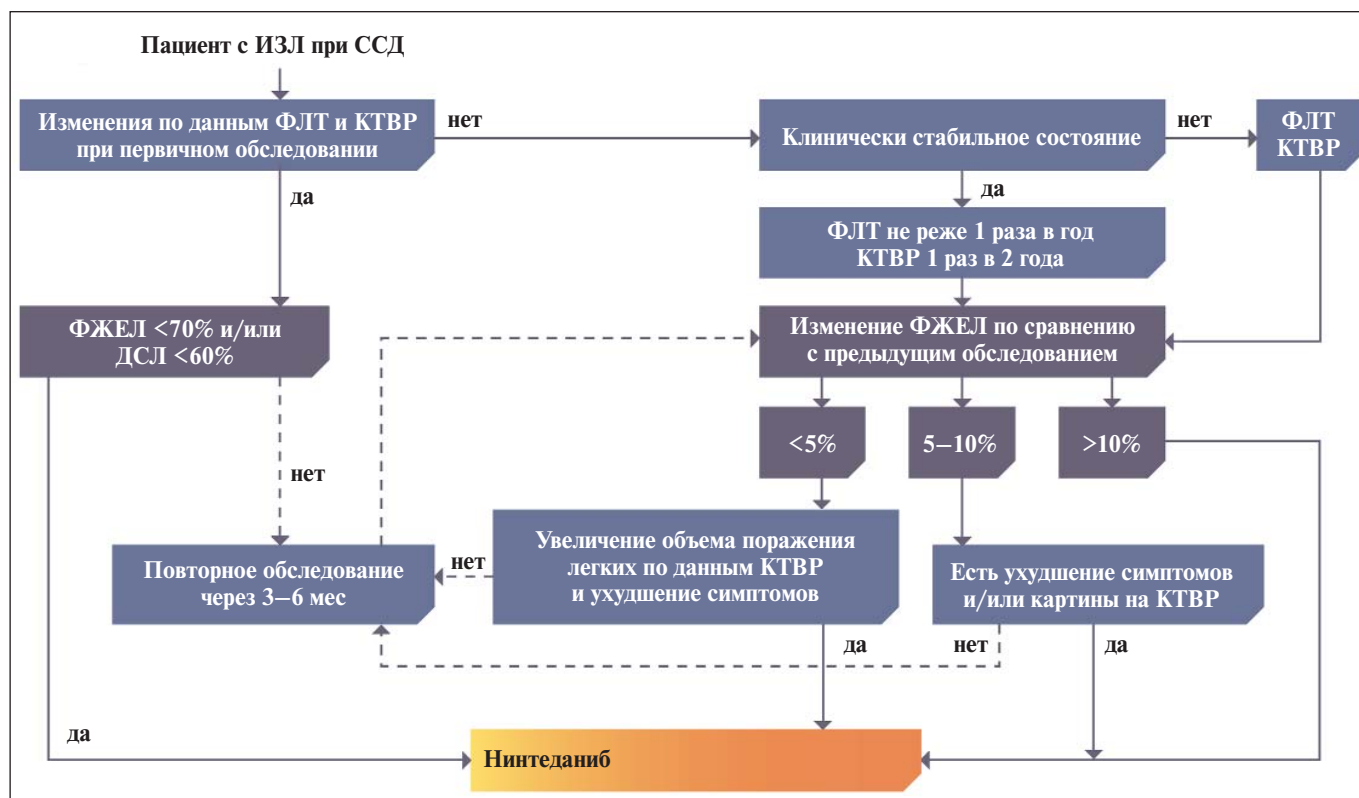
Течение ИЗЛ при ССД значительно варьируется по степени тяжести и темпам прогрессирования. Варианты течения, отражающие темпы прогрессирования, имеют основное значение в выборе тактики ведения больного. Так, у определенной части пациентов поражение легких может протекать без явного прогрессирования, поэтому не во всех случаях необходимо проводить активную терапию.

На основании данных, полученных в двух рандомизированных двойных слепых исследованиях (Исследования склеродермии легких I и II — SLS-I и SLS-II) [7, 8], для лечения ИЗЛ при ССД часто применяются иммуносупрессанты — микофенолата мофетил и циклофосфамид. Контроль за эффективностью терапии осуществляют по уровню ФЖЕЛ. Об эффективности терапии свидетельствует стабилизация или повышение уровня ФЖЕЛ. В случае неэффективности или непереносимости терапии циклофосфамидом или микофенолата мофетилом возможно применение азатиоприна или циклоспорина А. При неэффективности иммуносупрессивной терапии и прогрессировании легочного фиброза показана трансплантация легких.

В настоящее время наблюдается новый этап изучения патогенеза ССД. Углубление представлений о механизмах

повреждающих реакций способствует изучению таргетных препаратов. Одним из наиболее изученных на данный момент является **нинтеданиб** — внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ [9], одобренный для лечения идиопатического фиброза легких [10]. Лечение нинтеданибом (в дозе 150 мг 2 раза в сутки) пациентов с идиопатическим фиброзом легких замедляло прогрессирование заболевания [11, 12]. Несмотря на различные триггерные факторы идиопатического фиброза легких и ИЗЛ при ССД, патофизиологические процессы при обоих заболеваниях включают трансформацию активированных фибробластов в миофибробласты и избыточную продукцию и депозицию внеклеточного матрикса [13–16]. Именно это сходство патогенетических механизмов фиброобразования послужило основанием для проведения рандомизированного плацебоконтролируемого исследования SENSICIS, в ходе которого оценивались эффективность и безопасность нинтеданиба у пациентов с ИЗЛ при ССД [17]. Данное исследование включало 576 пациентов, которые получили по крайней мере одну дозу нинтеданиба или плацебо. При исходной оценке у 51,9% пациентов была обнаружена диффузная кожная форма ССД, и 48,4% пациентов получали микофенолата мофетил. При анализе первичной конечной точки скорость изменения ФЖЕЛ составила -52,4 мл в год в группе лечения нинтеданибом и -93,3 мл в год в группе плацебо (различие — 41,0 мл в год; 95% доверительный интервал 2,9–79,0; $p=0,04$). Между группами отсутствовало значимое различие в отношении динамики оценки по модифицированной шкале кожных изменений Родмана и общей оценки по опроснику SGRQ. Диарея, наиболее частое нежелательное явление, была зарегистрирована у 75,7% пациентов в группе лечения нинтеданибом и у 31,6% пациентов в группе плацебо. Основываясь на результатах данного исследования, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение у пациентов с ИЗЛ при ССД нинтеданиба как единственного препарата с доказанным антифибротическим эффектом.

ССД — мультиорганное заболевание со сложным патогенезом и выраженной гетерогенностью клинических вариантов, поэтому при планировании терапии необходимо учитывать такие факторы, как стадия и активность заболевания, быстрота прогрессирования, характер ведущих клинических проявлений, наличие неблагоприятных факторов прогноза. При ранней стадии, остром течении и клинических признаках общего воспалительного процесса (включающего полиартрит, полимиозит, кардит, серозит и др.) предпочтительно целесообразно отдавать противовоспалительной терапии. Если же в качестве доминирующего клинического проявления выступает ИЗЛ, особенно хронического течения, с превалированием процессов фиброобразования (ретикулярные изменения в сочетании с тракционными бронхоэктазами и/или элементами сотового легкого по данным КТВР), плохо поддающееся стандартной терапии иммуносупрессантами, целесообразно рассмотреть назначение нинтеданиба. Терапию препаратом нинтеданиб назначают пациентам с учетом исходной тяжести ИЗЛ, ассоциированной с ССД, и при очевидном риске его прогрессирования. Активная терапия показана больным с верифицированными по данным КТВР ИЗЛ при ССД с клиническими проявлениями (одышка, кашель) поражения легких и ФЖЕЛ



Алгоритм назначения антифибротических препаратов
An algorithm for prescription of antifibrotic drugs

≤70% и/или ДСЛ ≤60% от должных величин на момент диагностики [17]. Также терапия может быть инициирована при прогрессировании ИЗЛ при ССД, критериями которого являются [18]:

- снижение ФЖЕЛ (в абсолютных значениях) на 10% и более от показателей предыдущего исследования;
- снижение ФЖЕЛ (в абсолютных значениях) на 5–10% от показателей предыдущего исследования с ухудшением симптомов (при объективной оценке);
- снижение ФЖЕЛ (в абсолютных значениях) на 5–10% от показателей предыдущего исследования с увеличением объема поражения легких по данным КТВР;
- увеличение объема поражения легких по данным КТВР и ухудшение симптомов (при объективной оценке).

Необходимо учитывать представленные критерии только при отсутствии: 1) данных, свидетельствующих о наличии легочной инфекции, альтернативных причин респираторных симптомов; 2) нарастания изменений при КТВР при левожелудочковой сердечной недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии или других причин интерстициального поражения легких.

Исходя из принятых критериев прогрессирования ИЗЛ, описанных выше, предложен алгоритм назначения антифибротических препаратов у больных с ИЗЛ, ассоциированных с ССД (см. рисунок). Лечение проводят длительно, в течение года и более, обязательно контролируя показатели ФЛТ. При необходимости возможно сочетание нинтеданиба с иммуносупрессантами, в частности, с микофенолатом мофетилом.

Таким образом, исходя из вышесказанного, участники Совета экспертов считают целесообразным:

- актуализировать проблему диагностики и терапии ИЗЛ при ССД как на федеральном, так и на региональном уровне;
- руководствоваться мультидисциплинарным подходом к диагностике и лечению ИЗЛ при ССД с обязательным привлечением специалистов: ревматолога и рентгенолога (специалиста по КТ-диагностике), при необходимости дифференциальной диагностики в сложных клинических ситуациях – пульмонолога и морфолога;
- рекомендовать включение препарата нинтеданиб в клинические рекомендации по лечению ИЗЛ при ССД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1747–55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424

2. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:754–63. doi: 10.1136/ard.2006.062901

3. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, et al.

Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163894. doi: 10.1371/journal.pone.0163894

4. Frantz C, Avouac J, Distler O, et al. Impaired quality of life in systemic sclerosis

- and patient perception of the disease: a large international survey. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:115-23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.02.005
5. Fischer A, Zimovetz E, Ling C, et al. Humanistic and cost burden of systemic sclerosis: a review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2017;16:1147-54. doi: 10.1016/j.autrev.2017.09.010
6. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1897-905. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211448
7. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120
8. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomized controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:708-19. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7
9. Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45:1434-45. doi: 10.1183/09031936.00174914
10. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. Пульмонология. 2016;26(4):399-419. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aysanov ZR, et al. Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal clinical guidelines. *Pul'monologiya*. 2016;26(4):399-419 (In Russ.)].
11. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1079-87. doi: 10.1056/NEJMoa1103690
12. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2071-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402584
13. Kikuchi K, Kadono T, Ihn H, et al. Growth regulation in scleroderma fibroblasts: increased response to transforming growth factor-beta 1. *J Invest Dermatol*. 1995;105:128-32. doi: 10.1111/1523-1747.ep12313452
14. Hsu E, Shi H, Jordan RM, et al. Lung tissues in patients with systemic sclerosis have gene expression patterns unique to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2011;63:783-94. doi: 10.1002/art.30159
15. Lam AP, Flozak AS, Russell S, et al. Nuclear β -catenin is increased in systemic sclerosis pulmonary fibrosis and promotes lung fibroblast migration and proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45:915-22. doi: 10.1165/rcmb.2010-0113OC
16. Huang J, Maier C, Zhang Y, et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1941-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210823
17. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2518-28. doi: 10.1056/NEJMoa1903076
18. Flaherty KR, Wells AU, Vincent Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;381:1718-27. doi: 10.1056/NEJMoa1908681

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.02.2020/21.02.2020/26.02/2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Берингер Ингельхайм». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

This article has been supported by Boehringer Ingelheim. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

К 75-летию Вадима Ивановича МАЗУРОВА

On the occasion of the 75th birthday of Vadim Ivanovich MAZUROV



В феврале 2020 г. исполнилось 75 лет ведущему российскому клиницисту, терапевту, ревматологу Вадиму Ивановичу Мазурову.

В 1969 г. Вадим Иванович окончил Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова (ВМА им. С.М. Кирова). Он — доктор медицинских наук (1984), профессор (1989), заслуженный деятель науки Российской Федерации (1994), академик РАН (2012), член президиума Северо-Западного отделения РАМН, почетный доктор ВМА им. С.М. Кирова (2015) и Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2016), главный терапевт-пульмонолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга (2009–2019) и Северо-Западного федерального округа (СЗФО; 1995–2009), главный ревматолог Санкт-Петербурга и СЗФО, вице-президент Ассоциации ревматологов России, член президиума Российского научного медицинского общества терапевтов, член правления Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина. С 1995 по 2000 г. В.И. Мазуров являлся проректором по научной работе Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (СПбМАПО), с 2000 по 2015 г. — проректором по клинической работе СПбМАПО и СЗГМУ им. И.И. Мечникова, с 2015 по 2018 г. — президентом СЗГМУ им. И.И. Мечникова. В настоящее время Вадим Иванович — главный научный сотрудник СЗГМУ им. И.И. Мечникова, где возглавляет кафедру терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда.

В 2004 г. В.И. Мазуров стал инициатором создания ревматологического центра на базе Северо-Западного окружного медицинского центра, а в 2006 г. под его руководством был открыт центр терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) на базе СПбМАПО (ныне — СЗГМУ им. И.И. Мечникова). Много лет он занимается вопросами организации оказания специализированной медицинской помощи в Санкт-Петербурге.

Академик В.И. Мазуров — авторитетный ученый, внесший весомый вклад в развитие науки и подготовку научно-педагогических кадров. Им создана известная в России и за рубежом научная школа. Он — автор оригинальной концепции общих нарушений цитокиновой регуляции при системных аутоиммунных (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит) и лимфопролиферативных заболеваниях. Исследования В.И. Мазурова были направлены на уточнение патогенетических механизмов ревматоидного артрита; установление корреляции между уровнем аутоантител и клинической активностью заболевания, а также резистентностью к комплексной терапии. Много внимания он уделял определению роли методов визуализации суставов, включая магнитно-резонансную томографию, УЗИ, артроскопию с биопсией и гистологическим исследованием синовиальной оболочки и хряща, для оценки прогрессирования деструкции. Кроме того, он исследовал закономерности динамики уровня цитокинов в остром периоде инфаркта миокарда. Были выявлены различные механизмы активации и регуляции элементов цитокинового каскада в первые 2 нед течения ОКС, а также достоверная связь между динами-

кой содержания ИЛ6 и течением ОКС. Отмечено также, что назначение статинов с первых суток госпитализации приводит к более благоприятному клиническому течению ИБС.

В сфере научных интересов В.И. Мазурова — вопросы интенсификации лечения системных аутоиммунных заболеваний с помощью сочетанного применения базисных противовоспалительных препаратов и ГИБП, а также курсов полихимиотерапии цитостатическими препаратами и глюкокортикоидами, позволяющие получить стойкий лечебный эффект. Данные методы включены в стандарты ведения больных с ревматическими заболеваниями. Созданы регистры применения таргетных препаратов в ревматологии. Разработана профилактика оппортунистических инфекций, особенно туберкулеза, на фоне применения ГИБП.

Под руководством В.И. Мазурова изучались подходы к трансплантации костного мозга при системных заболеваниях крови и соединительной ткани. Впервые в Вооруженных Силах Российской Федерации им была проведена трансплантация аутологичного костного мозга при гемобластозах. Продолжением этой работы явилось использование стволовых клеток при некоторых системных аутоиммунных заболеваниях.

В.И. Мазуров — автор более 800 научных публикаций, среди которых особое место занимают: «Клиническая ревматология: руководство для практических врачей» (2001, 2005, 2020), «Эритропения и вторичные эритроцитозы» (2001), «Поражение легких при диффузных болезнях соединительной ткани» (2002), «Системная энзимотерапия. Опыт и перспективы» (2004), «Острая ревматическая лихорадка» (2005), «Лечение и профилактика болезней суставов» (2006), «Гематология: руководство для врачей» (2008), «Болезни суставов» (2008), «Подагра» (2009), «Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей» (2011), «Реактивные артриты, ассоциированные с хламидией» (2012), «Ревматология. Фармакотерапия без ошибок» (2017), «Внутренняя медицина, основанная на доказательствах» (2019).

В.И. Мазуров — главный редактор журнала «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова», член редакционных советов журналов «Медицинский академический журнал», «Научно-практическая ревматология», «Клиническая иммунология», «Скорая медицинская помощь» и др.

За выдающиеся достижения в области здравоохранения и охраны здоровья граждан В.И. Мазуров награжден орденом Почета, медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, золотой медалью им. С.П. Боткина, медалью В.А. Шервинского, медалью имени академика Г.Ф. Ланга, почетным знаком имени академика РАМН В.И. Иоффе.

В.И. Мазуров — обаятельный, общительный и очень отзывчивый человек, он полон сил, энергии, творческих планов.

Редколлегия журнала «Современная ревматология» сердечно поздравляет Вадима Ивановича с юбилеем и желает ему многих лет плодотворной работы на благо российской науки, новых достижений в диагностике и лечении самых сложных заболеваний.