

Качество жизни пациенток с болезнью Шегрена на фоне проводимой базисной терапии



Е. Ю. Ган



Л. П. Евстигнеева

Е. Ю. Ган, к.м.н, врач-ревматолог высшей категории хозрасчетной поликлиники¹, ассистент кафедры терапии²

Л. П. Евстигнеева, д.м.н., зав. ревматологическим отделением¹, доцент кафедры терапии², гл. внештатный специалист-ревматолог Минздрава Свердловской области

¹ГАОУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург

²Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Quality of life of patients with Sjogren's disease with ongoing therapy with disease-modifying antirheumatic drugs

E. Yu. Gan, L. P. Evstigneeva

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital N 1, Ural State Medical University; Ekaterinburg, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценка ассоциации уровня качества жизни пациенток с болезнью Шегрена с проводимой терапией болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами. **Материал и методы.** Исследование проведено на базе областного ревматологического центра консультативно-диагностической поликлиники Свердловской областной клинической больницы № 1. В основу работы положены результаты одномоментного исследования 74 пациенток с болезнью Шегрена (БШ), распределенных по трем группам сравнения, получавших различные базисные антиревматические препараты хлорамбуцил, метотрексат и гидроксихлорохин. Установление диагноза БШ осуществлялось с применением европейско-американских критериев AECGC (2002) [18]. С целью анализа качества жизни пациенток с БШ использовался опросник 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) [28]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 7.0. **Результаты исследования.** Оценка качества жизни пациенток с БШ, являющаяся интегративным критерием здоровья и благополучия человека, выявила отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$) по восьми шкалам и двум компонентам здоровья опросника SF-36 в анализируемых группах, различающихся по проводимой терапии болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами хлорамбуцил, метотрексат и гидроксихлорохин. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о равнозначной ассоциации уровня качества жизни пациенток с БШ с терапией болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (метотрексатом, хлорамбуцилом и гидроксихлорохином), в связи с чем гидроксихлорохин может рассматриваться в качестве альтернативной базисной терапии у пациенток с БШ, имеющих определенные ограничения и противопоказания к назначению метотрексата и хлорамбуцила.

Ключевые слова: болезнь Шегрена, качество жизни, гидроксихлорохин, хлорамбуцил, метотрексат.

Summary

Purpose of the study. Assessing the association between the life quality of patients with Sjogren's Disease and ongoing therapy with various disease-modifying antirheumatic drugs. **Material and methods.** The study was conducted on the basis of the regional rheumatology center of the consultative diagnostic clinic of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. This work is based on the results of a simultaneous study of 74 patients with primary Sjogren's Disease (SD), distributed in three comparison groups receiving various disease-modifying antirheumatic drugs chlorambucil, methotrexate and hydroxychloroquine. The diagnosis of SD was carried out according to European-American criteria AECGC (2002) [18]. In order to analyze the quality of life of patients with SD, the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) was used. **Statistical data processing** was carried out using Statistica 7.0 program. **Results.** Assessment of the quality of life of patients with SD, which is an integrative criterion of human health and well-being, revealed the absence of statistically significant differences ($p > 0.05$) on eight scales and two health components of the SF-36 questionnaire in the analyzed groups that differ in the treatment of disease-modifying antirheumatic drugs chlorambucil, methotrexate and hydroxychloroquine. **Conclusions.** The obtained data indicate an equivalent quality of life in SD patients treated with different disease-modifying antirheumatic drugs methotrexate, chlorambucil and hydroxychloroquine, and therefore hydroxychloroquine can be considered as an alternative basic therapy in patients with SD with certain limitations and contraindications methotrexate and chlorambucil.

Key words: Sjogren's disease, quality of life, hydroxychloroquine, chlorambucil, methotrexate.

Введение

На современном этапе развития медицинской науки распространенной в практике врача-ревматолога становится системная патология соединительной ткани. Одним из представителей указанной группы болезней является первичный синдром Шегрена (болезнь Шегрена), сопровождающийся преиму-

щественным поражением слезных (с развитием сухого кератоконъюнктивита) и слюнных (с развитием паренхиматозного сиаладенита) желез с возможным вовлечением в патологический процесс различных органов и наличием лабораторно-иммунологической активности [1]. Частота развития внежелудочных

проявлений при болезни Шегрена (БШ), по данным разных авторов, составляет от 30 до 60% [2, 3].

Частота распространенности БШ в популяции составляет 0,5–1,0% и 2,0–4,8% среди лиц старше 50 лет [1]. При этом БШ занимает второе место по частоте встречаемости после ревматоидного артрита

среди аутоиммунных ревматических заболеваний [4]. Женщины болеют в девять раз чаще мужчин. Дебют БШ обычно приходится на возраст 20–50 лет. Чаще заболевают женщины в периоде менопаузы (40–50 лет) [5, 6]. Как известно, раннее начало БШ, как правило, ассоциируется с более агрессивным течением патологического процесса, развитием системных проявлений и высокой лабораторной-иммунологической активностью.

Патогенетически в основе БШ лежит гиперактивность В-клеток с последующей продукцией аутоантител. С морфологической точки зрения, БШ характеризуется очаговой перидуктальной лимфоцитарной инфильтрацией с образованием лимфоидных фолликулов и возможным формированием «зародышевых» центров в железистой ткани [2], что нередко является фоном для развития в последующем лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ), занимающих второе место в структуре летальности при описываемой патологии [1, 7]. Частота развития лимфом у пациентов с БШ достигает 5–10% [7, 8, 9]. Наиболее распространенными являются лимфомы из мукозосоассоциированной лимфоидной ткани (MALT), на которые приходится 60% случаев, узловые лимфомы маргинальной зоны (NMZL) и диффузная крупная В-клеточная лимфома (DLBCL) [9, 10].

В настоящее время разработаны три группы предикторов развития лимфопролиферации при БШ: клинические, иммунологические и гистологические [7]. В качестве клинических маркеров рассматривают стойкое увеличение слюнных желез, лимфаденопатию, криоглобулинемический васкулит, периферическую нейропатию, гломеруло-нефрит, феномен Рейно, стабильно умеренную или высокую активность болезни (по индексу ESSDAI) [11]. К иммунологическим предикторам трансформации БШ в ЛПЗ относят моноклональную гаммапатию, криоглобулинемию, высокий ревматоидный фактор, гипокомплементемию С4, высокий уровень SSA- и SSB-

антител, а также лейкопению. Гистологическими факторами риска развития ЛПЗ являются высокий фокусный счет и наличие «зародышевых» центров в биоптате слюнной железы. Под фокусом при БШ понимают очаг перидуктальной лимфоидной инфильтрации с количеством лимфоцитов 50 и более в пределах 4 мм² ткани железы [7].

Общая 5-летняя выживаемость при развитии лимфом в настоящее время составляет 92%. При этом лучшая выживаемость при MALT-лимфомах (94,12%), хуже прогноз при NMZL (87,50%) и DLBCL (75,00%) [7].

На современном этапе развития медицинской науки терапевтическая тактика в отношении пациентов с БШ вызывает много вопросов и дискуссий, что обусловлено отсутствием определенности в отношении этиологических и патогенетических аспектов развития болезни, а также весьма гетерогенной картиной течения заболевания у разных пациентов.

Целью проводимой терапии является уменьшение выраженности клинических проявлений БШ, снижение лабораторно-иммунологической активности и предотвращение лимфоидной пролиферации. В конечном итоге лечение направлено на достижение ремиссии заболевания, замедление темпов его прогрессирования, снижение риска развития осложнений, прежде всего лимфопролиферативных процессов, и улучшение качества жизни пациентов с БШ как интегративного показателя здоровья и благополучия человека, являющегося значимым и объективным критерием успеха проводимой терапии [1, 7, 12].

Поскольку на сегодняшний день этиологические аспекты БШ остаются окончательно не выясненными, основную роль в достижении поставленных целей и задач терапии играют локальная терапия сухого синдрома, базисное патогенетически обоснованное лечение болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами, генно-инженерные биологические препараты, из которых на первом месте стоит ритуксимаб [1, 13, 14].

В российских клинических рекомендациях в качестве базисной антиревматической терапии БШ рекомендованы к использованию цитостатические препараты (хлорамбуцил и циклофосфамид) в связи с их эффективностью в отношении клинико-лабораторной активности болезни и профилактики развития лимфопролиферативных процессов [1, 14]. При этом, в связи с высоким риском развития нежелательных явлений и побочных эффектов, спектр показаний к терапии циклофосфамидом ограничен прежде всего вовлечением в процесс жизненно важных органов (легкие, почки, нервная система, васкулит). Глюкокортикоиды в малых дозах рекомендованы пациентам с рецидивирующими сиаладенитами и минимальными системными проявлениями, такими как суставной синдром, а также в составе комбинированной терапии с хлорамбуцилом и циклофосфамидом [14].

В реальной отечественной клинической практике в терапии пациентов с БШ нередко применяется метотрексат в связи с его потенциальной эффективностью, направленной на купирование суставного синдрома и снижение лабораторной активности болезни, что также рассматривается в качестве возможной альтернативы в терапии БШ в зарубежных публикациях [2].

В пилотном исследовании по оценке эффективности метотрексата при БШ в дозе 0,2 мг на 1 кг веса в неделю была показана положительная динамика по субъективным ощущениям сухости глаз и полости рта, однако по объективным критериям (проба Ширмера и сиалометрия) динамика отсутствовала. Не было эффекта и в отношении уровня иммуноглобулина G и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [15].

Вместе с тем вышеуказанные антиревматические препараты (циклофосфамид, хлорамбуцил, метотрексат) обладают высокой цитотоксической активностью, ассоциированной не только с их эффективностью, но и нередким развитием нежелательных явлений и побочных эффектов (токсический гепатит, цитопения, вирусные и бактериальные инфек-

ции, мутагенные и тератогенные эффекты и т.д.), что нередко ставит под сомнение возможность и целесообразность проведения обсуждаемой активной базисной терапии. Особую актуальность указанные вопросы приобретают при имеющейся исходной цитопении (чаще лейкопении) или тенденции к ее развитию, наличии гепатитов различного генеза, сопровождающихся повышением трансаминаз печени, хронических инфекций, коморбидной патологии, при низкой клинико-лабораторной активности БШ, а также при планировании беременности. Частично данная проблема решается при помощи подключения к лечению глюкокортикоидов (ГК). Однако и указанная категория препаратов нередко имеет противопоказания и побочные явления, такие как эрозивно-язвенные процессы желудочно-кишечного тракта, артериальная гипертензия, сахарный диабет, остеопороз, катаракта и др. В таком случае необходимо детально взвесить соотношение пользы и риска при подборе и планировании терапии.

В связи с указанными обстоятельствами интерес представляет возможность альтернативного приема гидроксихлорохина в качестве базисной терапии БШ, назначение которого было бы оправданно у пациентов, имеющих низкую клинико-лабораторную активность процесса, наличие противопоказаний к терапии ГК и цитостатическими препаратами, побочные эффекты и осложнения в результате их приема, а также в тех случаях, когда потенциальный риск превышает ожидаемую пользу.

В зарубежных рекомендациях современный подход к выбору тактики терапии пациентов с БШ основан на варианте течения болезни и ориентирован на ведущий клинический синдром: суставной синдром (артралгии, артрит), «сухой» синдром (ксеростомия, ксерофтальмия), синдром усталости (утомляемости) и системный синдром (васкулит, вовлечение легких, почек, нервной системы) [3]. При этом при БШ обсуждается возможность использования различных болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов, в том числе гидроксихлорохина.

В связи с этим все больше исследований и публикаций в иностранных изданиях посвящено исследованию эффективности и безопасности терапии пациентов с БШ гидроксихлорохином. По литературным данным, основные точки применения гидроксихлорохина при БШ – суставной синдром и синдром усталости [3, 16, 17, 18]. Результаты исследований по эффективности гидроксихлорохина неоднородны. В рекомендациях Американского общества по БШ (Sjogren's Syndrome Foundation, SSF) гидроксихлорохин рекомендован в качестве терапии первой линии при суставном синдроме у пациентов с БШ [19]. В рекомендациях EULAR (2019) [13] приведены два РКИ с отсутствием статистически значимого улучшения по таким клиническим симптомам, как сухость слизистых оболочек, утомляемость и боль [20, 21]. Вместе с тем в исследовании J.-E. Gottenberg при отсутствии динамики в отношении клинических проявлений БШ обнаружена положительная лабораторная динамика лабораторной активности [20]. В исследовании A. Kruize выявлены тенденция к снижению СОЭ и значимое снижение в крови уровня иммуноглобулинов G и M [22]. В литературе также имеются данные об эффективности гидроксихлорохина при БШ на патогенетические и, как следствие, клинические характеристики [23]. Так, G. Mumcu *et al.* выявили статистически значимое снижение уровня фактора В-клеточной активации (BAFF) и увеличение уровня сиалометрии у пациентов с БШ на фоне терапии гидроксихлорохином. На основании результатов исследования авторы сделали вывод о возможности влияния гидроксихлорохина на повышение саливации, а также снижение степени активности БШ за счет уменьшения уровня BAFF, являющегося одним из ведущих аспектов в патогенезе БШ [23].

Интересной, с практической точки зрения, представляется оценка эффективности терапии БШ лефлюномидом. Так, van Woerkom *et al.* было проведено исследование, результаты которого показали на фоне терапии

снижение усталости и уровня иммуноглобулинов G, A и M, ревматоидного фактора, тенденцию к увеличению пробы Ширмера. Пяти пациентам из 15 была повторно проведена биопсия малой слюнной железы, у четырех из них отмечено уменьшение на 1 фокус / 4 мм² [24].

Проведено исследование комбинированной терапии гидроксихлорохином и лефлюномидом, результаты которого ожидаются в печати [2, 25].

В последние годы опубликованы и систематизированы [13] исследования по эффективности генно-инженерных биологических препаратов, большинство из которых оценивало влияние ритуксимаба. Российскими учеными описан положительный опыт лечения пациентки БШ ритуксимабом и белимумабом в виде комбинированной терапии [26].

Кроме субъективных и объективных клинических признаков БШ, лабораторно-иммунологической и гистологической активности заболевания, отражающих степень выраженности патологического процесса, крайне важным интегративным показателем здоровья является уровень качества жизни пациентов с БШ [27]. В публикациях последних лет много работ, свидетельствующих о снижении уровня качества жизни пациентов с БШ по сравнению со здоровой популяцией [19, 28]. Однако данных, касающихся оценки взаимосвязи качества жизни пациентов с БШ с получаемой ими базисной лекарственной терапией, практически нет, что и послужило поводом к проведению данного исследования.

Цель исследования: оценка ассоциации уровня качества жизни пациенток с болезнью Шегрена с проводимой терапией болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами.

Материал и методы

Исследование проведено на базе областного ревматологического центра консультативно-диагностической поликлиники ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». В основу работы положены результаты одномоментного иссле-

дования 74 пациенток с болезнью Шегрена, распределенных по трем группам сравнения, получающих различные болезнь-модифицирующие антиревматические препараты хлорамбуцил, метотрексат и гидроксихлорохин.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст не старше 75 лет, добровольное согласие на участие в обследовании, отсутствие психических заболеваний, онкологической патологии, тяжелых сопутствующих соматических болезней, выраженной энцефалопатии и других аутоиммунных заболеваний (помимо БШ). Длительность приема болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов составила не менее 3 лет.

Установление диагноза БШ осуществлялось с применением европейско-американских критериев (American-European Consensus Group Criteria for Sjögren's Syndrome, 2002) [18]. Для оценки степени активности и варианта течения БШ использовались классификация, разработанная институтом ревматологии РАМН (2011) [1], и индекс активности ESSDAI (EULAR Sjogren Syndrome Disease Activity Index, 2009) [11].

С целью анализа качества жизни пациенток с БШ, основанного на оценке их физического, психического и социального благополучия, в качестве диагностического инструмента использовался опросник 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) [27]. Русскоязычная версия опросника SF-36 валидирована Межнародным центром исследования качества жизни (МЦИКЖ). В процессе исследования психометрических свойств были подтверждены надежность, валидность и чувствительность опросника, а также

получены популяционные данные показателей качества жизни жителей г. Санкт-Петербурга. Указанная методика отражает общее благополучие человека и уровень его удовлетворенности теми сторонами жизни, на которые оказывает влияние его состояние здоровья. Опросник состоит из 36 вопросов, объединенных в восемь шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), телесная боль (ТБ), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ) и психическое здоровье (ПЗ). Шкалы сгруппированы в два компонента здоровья – физический (ФКЗ), включающий первые четыре шкалы, и психический (ПКЗ), объединяющий следующие четыре шкалы, которые рассчитывались по специальным формулам [29].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрических критериев (тест Манна-Уитни, χ^2). Данные, не имеющие нормального распределения, выражены через медиану (Me), диапазон значений – через нижний и верхний квартили (LQ–UQ). Различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$. Использовалась программа Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

Все пациентки с БШ, включенные в описываемое исследование, женского пола. Медиана возраста больных в изучаемой группе составила 56 (LQ–UQ: 51–61) лет. В соответствии с выраженностью клинико-лабораторной активности на момент проведения исследования все пациентки были распределены по подгруппам, соответствующим

минимальной (I) – 51 (54,84%), умеренной (II) – 28 (30,11%) и высокой (III) – 14 (15,05%) степени активности БШ.

У большинства пациенток, 52 (55,91%), диагностирован подострый вариант течения БШ, а у 41 (44,09%) больной – хронический. Медиана длительности болезни составила 6 (LQ–UQ: 3–8) лет. Медиана возраста дебюта заболевания – 50 (LQ–UQ: 44–56) лет. Большинство пациентов дополнительно к базисным болезнь-модифицирующим препаратам принимали ГК в дозе 5–10 мг в сутки в пересчете на преднизолон без статистически значимых различий между группами.

Оценка структуры базисной антиревматической терапии показала преобладание в группе исследования пациенток, получающих метотрексат (около 52,7%), и практически равное количество больных, принимающих гидроксихлорохин (23,0%) и хлорамбуцил (24,3%) (табл. 1). Пациенток, принимающих циклофосфамид, лефлюномид и ритуксимаб, в описываемой группе исследования не было.

При анализе длительности базисной терапии выяснено, что все пациентки, использующие гидроксихлорохин и хлорамбуцил, получали его от 3 до 5 лет. Среди больных, принимающих метотрексат, 33 пациентки употребляли его от 3 до 5 лет, 6 больных – более 5 лет.

Все три группы больных достоверно не различались между собой по возрасту ($p = 0,655$) и длительности течения БШ ($p = 0,183$), а также по характеру течения ($p = 0,216$) и степени активности ($p = 0,716$) патологического процесса на момент исследования.

Проведена сравнительная оценка уровня качества жизни пациенток с БШ по трем группам в зависимости от принимаемого базисного антиревматического препарата (хлорамбуцил, метотрексат или гидроксихлорохин). Полученные данные представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, показатели КЖ больных колебались в широком диапазоне, особенно при оценке ролевого эмоционального функционирования. Наиболее низ-

Таблица 1
Распределение пациенток с болезнью Шегрена с учетом проводимой базисной антиревматической терапии

Базисная антиревматическая терапия	Количество пациенток (n = 74)	
	Абсолютное	Относительное, %
Получают хлорамбуцил (2–4 мг в сутки)	18	24,3
Получают метотрексат (7,5–15,0 мг в неделю)	39	52,7
Получают гидроксихлорохин (400 мг в сутки)	17	23,0

Таблица 2
Различия в показателях качества жизни пациенток с болезнью Шегрена в зависимости от принимаемого базисного антиревматического препарата

Шкалы КЖ	Хлорамбуцил (1), Ме (LQ-UQ)	Метотрексат (2), Ме (LQ-UQ)	Гидроксихлорохин (3), Ме (LQ-UQ)	Значимость, p
ФФ	70,00 (60,00–85,00)	50,00 (35,00–75,00)	50,00 (35,00–70,00)	$p_{1-2} = 0,166$ $p_{1-3} = 0,316$ $p_{2-3} = 1$
РФФ	50,00 (25,00–100,00)	0,00 (0,00–50,00)	0,00 (0,00–75,00)	$p_{1-2} = 0,153$ $p_{1-3} = 0,207$ $p_{2-3} = 1$
ТБ	45,00 (40,00–50,00)	40,00 (20,00–60,00)	40,00 (30,00–60,00)	$p_{1-2} = 0,541$ $p_{1-3} = 1$ $p_{2-3} = 1$
ОЗ	45,00 (40,00–65,00)	45,00 (30,00–52,00)	40,00 (25,00–57,00)	$p_{1-2} = 0,532$ $p_{1-3} = 0,546$ $p_{2-3} = 1$
Ж	50,00 (45,00–65,00)	40,00 (30,00–55,00)	35,00 (30,00–55,00)	$p_{1-2} = 0,679$ $p_{1-3} = 0,612$ $p_{2-3} = 1$
СФ	62,50 (62,50–87,50)	62,50 (37,00–75,00)	62,50 (50,00–87,50)	$p_{1-2} = 0,185$ $p_{1-3} = 1$ $p_{2-3} = 1$
РЭФ	50,00 (33,33–100,00)	33,33 (0,00–100,00)	33,33 (0,00–100,00)	$p_{1-2} = 0,735$ $p_{1-3} = 0,935$ $p_{2-3} = 1$
ПЗ	60,00 (52,00–72,00)	52,00 (32,00–60,00)	48,00 (44,00–64,00)	$p_{1-2} = 0,205$ $p_{1-3} = 0,415$ $p_{2-3} = 1$
ФКЗ	39,08 (35,01–43,27)	34,31 (26,74–42,03)	33,65 (27,56–43,78)	$p_{1-2} = 0,182$ $p_{1-3} = 0,568$ $p_{2-3} = 1$
ПКЗ	41,09 (37,72–55,02)	39,43 (30,43–47,71)	38,95 (33,59–46,72)	$p_{1-2} = 0,560$ $p_{1-3} = 1$ $p_{2-3} = 1$

Примечание: КЖ – качество жизни, ФФ – физическое функционирование, РФФ – ролевое физическое функционирование, ТБ – телесная боль, ОЗ – общее здоровье, Ж – жизнеспособность, СФ – социальное функционирование, РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ – психическое здоровье, ФКЗ – физический компонент здоровья, ПКЗ – психический компонент здоровья.

кими были ролевое эмоциональное функционирование и ролевое физическое функционирование. В группе пациенток, принимающих хлорамбуцил, качество жизни по ряду доменов было выше по сравнению с пациентками, принимающими метотрексат и гидроксихлорохин, но различия не достигали статистической значимости. Оба компонента здоровья (физический компонент здоровья и психический компонент здоровья) были практически одинаково снижены у всех пациенток, их значения существенно не различались между группами пациенток, принимающих различные болезнь-модифицирующие антиревматические препараты.

В целом по восьми шкалам (ФФ, РФФ, ОЗ, ТБ, Ж, СФ, З, РЭФ) и по обоим компонентам здоровья (ФКЗ и ПКЗ) опросника SF-36 не выявлено статистически значимых раз-

личий ($p > 0,05$) между группами пациенток, принимающих хлорамбуцил, метотрексат и гидроксихлорохин. Полученные данные могут свидетельствовать о равнозначной ассоциации уровня качества жизни пациенток с БШ с приемом болезнь-модифицирующей антиревматической терапии метотрексатом, хлорамбуцилом и гидроксихлорохином.

Лечение болезни Шегрена является сложной задачей. Следует отметить трудности в лечении пациентов с БШ, связанные с тем, что подходы к системной терапии указанной патологии в настоящее время недостаточно разработаны. Препараты, подтвердившие свою эффективность при ряде системных заболеваний соединительной ткани и системных васкулитах, не находят однозначного подтверждения при БШ [13]. Кроме этого, ни у одного из синтетических болезнь-модифицирующих и биоло-

гических препаратов в Российской Федерации нет зарегистрированных показаний при болезни Шегрена. С учетом того, что при лечении пациентов важен не только прогноз в плане риска развития ЛПЗ, но и качество жизни в настоящий момент времени, у ряда пациентов наряду с другими болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами может применяться гидроксихлорохин, который показал равнозначные показатели шкал качества жизни при сравнении с метотрексатом и хлорамбуцилом. Немаловажным является хороший профиль безопасности препарата – в клинических исследованиях при лечении БШ не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях и ретинопатии [13].

На основании результатов исследования мы полагаем, что гидроксихлорохин может применяться в качестве базисной терапии у пациентов

с БШ, имеющих определенные ограничения и противопоказания к назначению метотрексата и хлорамбуцила, учитывая полученные в группах сравнения схожие показатели уровня качества жизни больных, являющегося интегративным критерием здоровья и благополучия человека.

Заключение

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о наличии альтернативной возможности назначения в качестве базисной терапии пациентам с БШ гидроксихлорохина, с точки зрения его аналогичной ассоциации с качеством жизни больных при сравнении с метотрексатом и хлорамбуцилом. Это является важным аспектом в связи с тем, что в целом гидроксихлорохин обладает меньшим риском развития нежелательных явлений и побочных эффектов, имеет меньше противопоказаний к назначению, чем хлорамбуцил и метотрексат, что нередко ограничивает возможность применения последних у пациентов с БШ.

На основании полученных сведений мы полагаем, что гидроксихлорохин способен занимать свою нишу в качестве базисной терапии пациентов с БШ при низкой активности патологического процесса, наличии противопоказаний и развитии побочных явлений на фоне терапии хлорамбуцилом и метотрексатом.

Полученные результаты представляются нам интересными и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших проспективных исследований по оценке влияния болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов на уровень качества жизни пациентов с БШ, а также на динамику клинических, иммунологических и гистологических проявлений патологического процесса.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является малый объем выборки, что могло повлиять на отсутствие статистически значимых межгрупповых

различий. Также следует отметить, что опросник SF-36 не является специфическим и на его показатели влияют другие составляющие оценки здоровья, в том числе сопутствующие заболевания и состояния. Кроме того, отсутствие рандомизации в ретроспективных исследованиях не может обеспечить сопоставимость групп по всем признакам, влияющим на результат. Для подтверждения гипотезы о равнозначном эффекте различных болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов необходимы новые проспективные рандомизированные исследования.

Список литературы

- Сафонова Т. Н., Васильев В. И., Лихванцева В. Г. Синдром Шегрена: Руководство для врачей / Т. Н. Сафонова, В. И. Васильев, В. Г. Лихванцева; под ред. В. Г. Лихванцевой. М.: Издательство Московского университета, 2013. 600 с.
- Van der Heijden E, Kruijs A, Radstake T, van Roon J. Optimizing conventional DMARD therapy for Sjögren's syndrome. // *Autoimmunity Reviews*. 2018. Vol. 17. P. 480–492. doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.003.
- Del Papa N, Vitali C. Management of primary Sjögren's syndrome: recent developments and new classification criteria. // *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2018. Vol. 10 (2). P. 39–54. doi.org/10.1177/1759720x17746319.
- Tzioufas AG, Vlachoyiannopoulos PG. Sjögren's syndrome: an update on clinical, basic and diagnostic therapeutic aspects. // *J Autoimmun*. 2012. Vol. 39 (1–2). P. 1–3.
- Maldini C, Seror R, Fain O, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multicentric/multiethnic area. // *Arthritis Care Res*. 2014. doi.org/10.1002/acr.22115.
- Шеломкова О. А., Вельтишев Д. Ю., Васильев В. И., Лисицына Т. А. Стрессовые факторы и психические расстройства при болезни Шегрена: современные направления исследований. // *Научно-практическая ревматология*. 2012. – № 54 (5). С. 85–89.
- Alunno A, Leone MC, Giacomelli R, et al. Lymphoma and Lymphomagenesis in Primary Sjögren's Syndrome. // *Front. Med*. 2018. DOI: 10.3389/fmed.2018.00102.
- Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. // *Nat Publ Gr*. 2013. Vol. 9. DOI: 10.1038/nrnheum.2013.110.
- Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. // *Rheumatology (Oxford)*. 2016. Vol. 55. P. 450–460. DOI: 10.1093/rheumatology/kev354.
- Chiu YH, Chung CH, Lin KT, Lin CS, Chen JH, Chen HC, et al. Predictable biomarkers of developing lymphoma in patients with Sjögren syndrome: a nationwide population-based cohort study. // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8 (30). P. 50098–50108. DOI: 10.18632/oncotarget.15100.
- Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. // *RMD Open*. 2015. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000022.
- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. // *JAMA*. 2010. Vol. 304 (4). P. 452–460.

- Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Bombardieri S., et al. // EULAR-Sjogren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies. // *RMD Open*. 2019. Vol. 5 (2): e001064.
- Васильев В. И. Болезнь (синдром Шегрена). Российские клинические рекомендации / под редакцией Е. А. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. С. 228–239.
- Skopouli F, Jagiello P, Moutsopoulos H. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. // *Clin Exp Rheumatol*. 1996. Vol. 14. P. 555–558.
- Carsons SE, Vivino FB, Parke A, et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's: Use of Biologics, Management of Fatigue and Inflammatory Musculoskeletal Pain. // *Arthritis Care and Research*. 2016. DOI: 10.1002/acr.22968.
- Bowman S, Everett CC, O'Dweyer, et al. Randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome. // *Arthritis Rheumatol*. 2017. Vol. 69.
- Leverenz DL, St Clair EW. Recent advances in the search for a targeted immunomodulatory therapy for primary Sjögren's syndrome. // *F1000 Res*. 2019. Vol. 29. P. 8. DOI: 10.12688/f1000research.19842.1.
- Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, et al. New Treatment Guidelines for Sjogren's Disease. // *Rheum Dis Clin N Am*. 2016. Vol. 42. P. 531–551. doi.org/10.1016/j.rdc.2016.03.010.
- Gottenberg J-E, Ravaut P, Puéchal X, et al. Effects of Hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome the JOQUER randomized clinical trial. // *JAMA*. 2014. Vol. 312. P. 249–258. DOI: 10.1001/jama.2014.7682.
- Yoon CH, Lee HJ, Lee EY, et al. Effect of hydroxychloroquine treatment on dry eyes in subjects with primary Sjögren's syndrome: a double-blind randomized control study. // *J Korean Med Sci*. 2016. Vol. 31. P. 1127–1135.
- Kruijs A, Hene R, Kallenberg C, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind cross over trial. // *Ann Rheum Dis*. 1993. Vol. 52. P. 360–364.
- Mumcu G, Biçakçigil M, Yilmaz N, et al. Salivary and Serum B-cell Activating Factor (BAF) Levels after Hydroxychloroquine treatment in Primary Sjögren's Syndrome. // *Oral Health Prev Dent*. 2013. Vol. 11 (3). P. 229–234.
- Van Woerkom JM, Kruijs AA, Geenen R, et al. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjögren's syndrome: a phase II pilot study. // *Ann Rheum Dis*. 2007. Vol. 66 (1026). P. 32. doi.org/10.1136/ard.2006.060905.
- Van der Heijden E, Hartgring S, Kruijs A, et al. Additive inhibition of interferons, B and T cell activation and Th related cytokine CXCL13 by leflunomide and hydroxychloroquine supports rationale for combination therapy in pSS patients. // *ARD EULAR J*. 2017. Vol. 76 (2). P. 1206.
- Беневоленская С. С., Королькова А. А., Мячикова В. Ю. и др. Комбинированная биологическая терапия белимумабом и ритуксимабом у пациента с болезнью Шегрена. // *Терапия*. 2019. № 8. С. 140–150.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. // *Med Care*. 1992. Vol. 30 (6). P. 473–483.
- Segal B, Bowman SJ, Fox PC, et al. Primary Sjogren's Syndrome: health experiences and predictors of health quality among patients in the United States. // *Health Qual Life Outcomes*. 2009. Vol. 7. P. 46.
- Багирова Г. Г. Оценка качества жизни в ревматологии / Г. Г. Багирова, Т. В. Чернышева, Л. В. Сизова. М.: Бином, 2011. 248 с.

